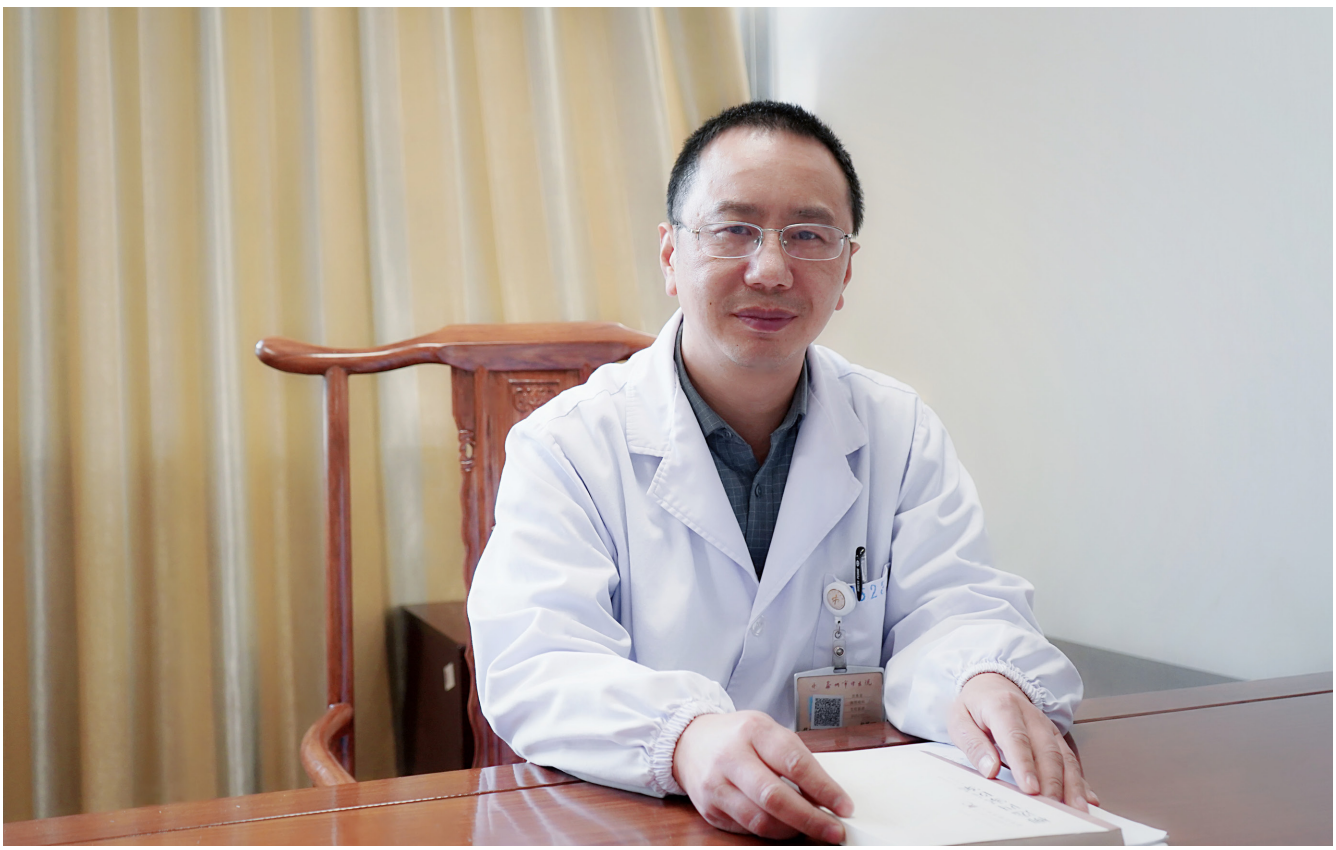
ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2023 年 4 月 8 日　　第 31 卷　　第 7 期　　(Volume 31 Number 7)



7/2023

《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、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《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 07>

世界华人消化杂志 https://www.wjgnet.com 二零二三年四月八日 第三十一卷 第七期

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2023年4月8日 第31卷 第7期 (总第723期)

文献综述

249 止血粉治疗急性上消化道出血的研究进展
苏东帅, 李成坤, 高聪, 祁兴顺

基础研究

256 基于网络药理学研究一贯煎治疗肝纤维化的有效成分及作用机制
崔欣怡, 姜晓丹, 李汶航, 张睿, 油红捷, 唐佐青, 马赟, 杨铮, 车念聪, 刘文兰

临床研究

268 胃癌患者血清人附睾蛋白4、糖链抗原72-4、胃泌素-17水平检测意义
施玲芳, 王秀芳, 吕赛华

临床实践

275 采用双因素理论支持下的照顾者介入护理对功能性消化不良患儿遵医行为、症状改善的影响
朱红玲, 张丽香, 郑聪霞
282 基于Lasso回归的慢性乙型肝炎发生肝硬化列线图预测模型的构建
李影, 韩可兴, 苏倩, 徐楠, 谢琴秀, 部玉峰
290 TLRs在炎症性肠病结肠黏膜组织中的表达及意义
郭丽丽, 吴中平, 杨碧锋

消　　息

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

封面故事

沈美龙, 医学博士. 主任医师, 江苏省泰州市中医院感染病科副主任, 发热门诊主任, 脾胃2科肝病科主任. 研究方向为肝病基础与临床, 现担任江苏省中西结合感染病学会委员, 江苏省中医肝病学会委员, 江苏省肝病免疫学委员, 泰州市肝病学会委员, 《世界华人消化杂志》编委. 积极学习本专业前沿进展, 掌握肝病临床疑难杂症的治疗和处理, 在国内外发表论文30余篇, 参编书籍3本, 主持并完成省级以上课题2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 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 2023-04-08
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、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《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 7 April 8, 2023

REVIEW

249 Hemostatic powder for acute upper gastrointestinal bleeding: Recent research advances
Su DS, Li CK, Gao C, Qi XS

BASIC RESEARCH

256 Investigation of effective components and action mechanism of Yiguanjian in treatment of liver fibrosis based on network pharmacology
Cui XY, Jiang XD, Li WH, Zhang R, You HJ, Tang ZQ, Ma Y, Yang Z, Che NC, Liu WL

CLINICAL RESEARCH

268 Significance of serum levels of HE4, CA72-4, and G-17 in patients with gastric cancer
Shi LF, Wang XF, Lv SH

CLINICAL PRACTICE

275 Effect of caregiver intervention nursing based on two-factor theory on compliance behavior and symptom improvement in children with functional dyspepsia
Zhu HL, Zhang LX, Zheng CX

282 Construction of a Lasso regression-based prediction model for development of cirrhosis in chronic hepatitis B
Li Y, Han KX, Su Q, Xu N, Xie QX, Gao YF

290 Significance of expression of Toll-like receptors in colonic mucosal tissue of patients with inflammatory bowel disease
Guo LL, Wu ZP, Yang BF

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 31 Number 7 April 8, 2023

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Mei-Long Shen, Medical Doctor, Chief Physician, Department of Infection Disease, TaiZhou Traditional Chinese Medical Hospital, No. 6 Yimiao Road, Taizhou 225300, Jiangsu Province, China. shenml9326@126.com

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, 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 April 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4月8日; 31(7): 249-255

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i7.249

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

文献综述 REVIEW

止血粉治疗急性上消化道出血的研究进展

苏东帅, 李成坤, 高 聪, 祁兴顺

苏东帅, 李成坤, 高聪, 祁兴顺, 北部战区总医院消化内科 辽宁省沈阳市 110840

苏东帅, 中国医科大学研究生院 辽宁省沈阳市 110016

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

苏东帅, 硕士, 主要从事消化系统疾病方面的研究.

作者贡献分布: 本文由苏东帅查阅文献及撰写; 李成坤、高聪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: 2023-02-07
修回日期: 2023-03-01
接受日期: 2023-03-20
在线出版日期: 2023-04-08

Hemostatic powder for acute upper gastrointestinal bleeding: Recent research advances

Dong-Shuai Su, Cheng-Kun Li, Cong Gao, Xing-Shun Qi

Dong-Shuai Su, Cheng-Kun Li, Cong Gao, Xing-Shun Qi, Department of Gastroenterology, General Hospital of Northern Theater Command, Shenyang 110840, Liaoning Province, China

Dong-Shuai Su, Graduate School of China Medical University, Shenyang 110016, 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, M.D, Director, Vice Chief Physician, Department of Gastroenterology, General Hospital of Northern Theater Command, No. 83 Wenhua Road, Shenyang 110840, Liaoning Province, China. xingshunqi@126.com

Received: 2023-02-07
Revised: 2023-03-01
Accepted: 2023-03-20
Published online: 2023-04-08

Abstract

Acute upper gastrointestinal bleeding (AUGIB) is a clinically common emergency condition. The common causes of AUGIB are peptic ulcer and esophagogastric variceal bleeding. Despite continuous improvements in endoscopic hemostasis techniques, endoscopic treatment is still unsuccessful in 5%-15% of patients. Hemostatic powder, a new drug for endoscopic hemostasis that is sprayed on the bleeding site with the assistance of an air pump, can absorb water to promote clotting substance aggregation and then adhere over the lesion, forming a mechanical barrier and then achieving hemostasis. It is convenient to spray hemostatic powder under endoscopy, where precise positioning is not warranted. The immediate hemostasis rate of hemostatic powder is often high, and it can be used as a remedy after the failure of conventional hemostasis. However, until now, there have been no recommendations in China regarding the use of hemostatic powder for the treatment of AUGIB. This article summarizes the mechanism, clinical applicability, and side effects of five major types of hemostatic powder by reviewing the existing evidence, with an aim to strengthen endoscopists' understanding of this drug.

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

Key Words: Acute upper gastrointestinal bleeding; Peptic ulcer; Esophagogastric variceal bleeding; Hemostatic powder

Citation: Su DS, Li CK, Gao C, Qi XS. Hemostatic powder for acute upper gastrointestinal bleeding: Recent research advances. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(7): 249-255
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i7/249.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i7.249

摘要

急性上消化道出血是临床常见的急危重症之一. 最常见的病因是消化性溃疡和食管胃底静脉曲张破裂出血. 尽管内镜下止血技术不断改进, 但仍有5%-15%的患者内镜下止血治疗失败. 止血粉是内镜下止血的新兴药物, 呈白色粉末状, 在气泵的辅助下喷洒至出血部位, 通过吸收水分以促进凝血物质的聚集和粘附在病变上方形成机械屏障等途径达到止血效果. 该技术操作简单、无需精确定位并具有较高的即刻止血率, 可作为常规止血无效的补救措施. 然而, 国内尚未推荐止血粉用于治疗急性消化道出血. 本文旨在总结现有研究证据, 阐述常见的五种止血粉的作用机制、临床应用及不良事件, 以期加强内镜医生对止血粉的认识.

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

关键词: 急性上消化道出血; 消化性溃疡; 食管胃底静脉曲张破裂出血; 止血粉

核心提要: 止血粉是内镜下止血的新兴药物, 白色粉末状, 在气泵的辅助下喷洒至创面, 通过促进凝血物质的聚集和形成机械屏障等途径达到止血效果. 该技术操作简单、无需精确定位及高即刻止血率, 可作为常规止血无效的补救措施.

文献来源: 苏东帅, 李成坤, 高聪, 祁兴顺. 止血粉治疗急性上消化道出血的研究进展. 世界华人消化杂志 2023; 31(7): 249-255
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i7/249.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i7.249

0 引言

急性上消化道出血(acute upper gastrointestinal bleeding, AUGIB)是指屈氏韧带以上的消化道(食管、胃和十二指肠)出血, 是临床上常见的急危重症之一[1,2], 据报道, 其发病率为(100-180)/10万[3], 死亡率为2%-10%[1]. 患者多表现为呕血、黑便等[1-3]. AUGIB最常见的两种病因是消化性溃疡和食管胃底静脉曲张破裂出血, 其他病因包括食管炎、血管畸形、Dieulafoy病、食管黏膜撕裂症(Mallory-Weiss综合征)、恶性肿瘤、胃窦血管扩张症以及腹主动脉十二指肠瘘等[4]. 内镜在AUGIB的治疗中起着重要作用. AUGIB发生后的24 h内应进行内镜检查[2], 对于疑似静脉曲张破裂出血者应在12 h内进行内镜检查[3,5]. 尽管内镜下止血技术在不断改进, 如局部药物注射、高频电凝、热探头、氩离子凝固术、机械止血(止血夹、套扎)等[1,2,6,7], 但仍有5%-15%的患者在内镜下止血失败[8]. 此外, 常规内镜下止血常需要医生具有较高的专业技术, 而这对于基层或急诊的年轻医师来讲有一定难度[9].

止血粉为内镜下止血提供了一种新的治疗方式(表1). 止血粉是植物来源的组织黏合剂, 呈白色粉末状, 在气泵辅助下通过输送管将止血粉喷洒至出血部位, 可快速吸收水分以促进局部凝血物质的聚集, 并粘附在管壁上形成机械屏障, 从而达到止血效果[10-14]. 因此, 内镜下止血粉止血操作简单, 无需精确定位, 初级内镜医生在短时间内学习即可掌握; 其也可作为常规止血无效的补救措施(如十二指肠后壁、胃体小弯侧等难以接近的位置或肿瘤相关的消化道出血、食管胃底静脉曲张破裂出血等)[11,15-19]. 目前, 止血粉已被欧美等多个国家的临床实践指南推荐用于AUGIB的内镜下治疗[2,5,6,20], 而我国指南暂未推荐止血粉[21]. 鉴于此, 本文旨在总结目前常用于AUGIB治疗的止血粉, 并概括它们的作用机制、临床应用证据及不良事件, 从而指导临床应用.

1 TC-325(Hemospray)

TC-325(Hemospray)是一种无机物粉末, 在内镜下由高压的CO2推进器将其通过导管在距离出血部位上方约1 cm-2 cm处进行喷洒. 当TC-325与胃肠道血液接触时, 会变得具有粘性, 从而粘附并覆盖在出血部位, 形成稳定的机械屏障, 并激活凝血系统, 促进血凝块形成, 进而达到快速止血的目的[10,12,22-24]. 在1 d-3 d内, 粘附层会逐步从管壁脱落并从肠道排出[10].

TC-325是目前研究最多的止血粉制剂, 已成功用于多种疾病, 包括消化性溃疡[10,25,26]、肿瘤相关性上消化道出血[26-28]、内镜下黏膜切除术及内镜黏膜下剥离术的术中和术后出血[28,29]、抗凝药相关性出血[30]、静脉曲张破裂出血[17,31-33]、门脉高压性胃病[34,35]及憩室出血[36]. Sung等[10]完成的一项前瞻性研究首次探讨了内镜下使用TC-325治疗消化性溃疡的疗效及安全性, 研究共纳入了20例上消化道溃疡伴出血(Forrest分级Ⅰa和Ⅰb)的患者. 19例(95%)患者即刻止血; 术后72 h内再次行内镜检查, 均未出现活动性出血; 30 d内随访无严重并发症及死亡事件发生. 此后, 多项小型病例系列研究相继表明TC-325在肿瘤相关性上消化道出血[26-28,37]、静脉曲张破裂出血[32]、门脉高压性胃病[34]以及内镜下治疗术中出血[29]均有着较高的即刻止血率. Ibrahim等[31]完成的一项随机对照试验表明, 急性食管胃底静脉曲张破裂出血的患者早期(<2 h)使用TC-325可显著减少24 h内的临床再出血, 且TC-325显著提高患者6 wk生存率(7% *vs* 30%, $P = 0.006$). 总体上, TC-325的即刻止血率为95%-100%, 30 d再出血率为8.1%-33.5%[10,36,38,39].

TC-325是由高压的CO2推进器将止血粉喷射在出血部位, 在胃腔中瞬间产生较高的压力, 严重时可出现

表 1 内镜下止血粉应用总结

	TC-325 (Hemospray)	Endoclot	ABS	UI-EWD	CEGP-003
产地	美国	美国	土耳其	韩国	韩国
作用机制	粘附并覆盖在出血部位, 浓缩血小板和凝血因子	形成凝胶覆盖出血部位, 促进血小板和凝血因子的聚集	形成蛋白质网、促进红细胞聚集	形成粘性凝胶, 在出血部位形成机械屏障	形成粘性凝胶, 促进局部伤口愈合
起效时间	即刻	即刻	即刻	即刻	即刻
维持时效	24 h-72 h	3 h-48 h	不详	48 h	72 h
适用范围	弥漫性出血、肿瘤相关性消化道出血、常规止血无效的补救措施、急诊手术术前的桥接、经验不足的内镜医师				
临床应用报道	消化性溃疡、肿瘤相关性上消化道出血、术中和术后出血(内镜下黏膜切除术、内镜黏膜下剥离术等)、抗凝药相关性出血、静脉曲张破裂出血、门脉高压性胃病、憩室出血等	肿瘤相关性上消化道出血、消化性溃疡、静脉曲张破裂出血和术后出血(内镜下黏膜切除术、内镜黏膜下剥离术)等	消化性溃疡、肿瘤相关性消化道出血、括约肌切开术后出血、Mallory-Weiss综合征、息肉切除术后出血、静脉曲张破裂出血、消化道出血等	介入术后、吻合口、消化性溃疡、肿瘤相关性消化道出血	消化性溃疡、术后出血(内镜下黏膜切除术、内镜黏膜下剥离术)
不良事件	腹痛、腹胀、穿孔、胆道梗阻、血栓栓塞和内镜孔道堵塞	喷雾导管堵塞	穿孔	喷雾导管堵塞	暂无
禁忌症	疑似胃肠道穿孔或在内镜手术期间有穿孔风险高者; 药物过敏者	暂无	暂无	暂无	暂无

胃肠道穿孔等不良事件[40]. 另外, TC-325仅粘附在活动性出血的病变上, 故再出血风险高, 从而限制了其在非活动性出血和再出血高风险病变中的疗效[14,17,26,36,41-44]. 有学者建议[1,42,45], 在严重动脉性出血的情况下, TC-325可暂时止血以稳定生命体征, 但仍建议术后24 h内复查内镜. 最近发表的欧洲胃肠道内镜学会指南不建议使用TC-325作为急性食管或胃静脉曲张破裂出血的确切性内镜治疗方法; 但当标准内镜治疗无效或不可用时, TC-325可考虑作为确切性治疗的桥接[46]. 综上所述, 疑似胃肠道穿孔或在内镜手术期间穿孔风险高的患者应禁用TC-325, 再出血风险高的患者可联用传统的止血方法.

止血粉用量往往不大, 发生不良事件的几率很低, 包括喷洒后立即出现的自限性腹痛和腹胀、穿孔、胆道梗阻、血栓栓塞和内镜孔道堵塞[15,42].

2 Endoclot

Endoclot止血装置中的AMP®颗粒来源于植物淀粉, 具有快速从血液中吸收水分的作用, 从而在出血部位引起血小板及凝血因子浓缩, 进而加速凝血级联反应, 且AMP®颗粒在吸水后形成凝胶, 粘附在出血病变表面, 形成机械屏障, 最终达到快速止血效果[24,44,47,48]. AMP®颗粒在3 h-48 h内可被胃肠道中的淀粉酶和葡萄糖淀粉酶降解, 且易通过盐水冲洗去除, 因此, 若止血效果不理想, 其可被重新使用[47-49].

与TC-325止血粉类似, Endoclot已被用于各种AUGIB相关事件[48-52]. Endoclot的即刻止血率为82%-100%[47,48], 30 d再出血率为4.8%-16%[47,52]. 一项观察性研究表明[47], 与其他内镜治疗方法相比, Endoclot有较高的即刻止血率, 而在30 d再出血率及死亡率方面无差异. Vitali等[40]比较了TC-325与Endoclot治疗AUGIB的疗效的差异, 出血的主要病因包括消化性溃疡、食管胃底静脉曲张破裂出血、肿瘤相关性上消化道出血、反流性食管炎、弥漫性出血; 研究发现, 无论急诊还是挽救性治疗, TC-325与Endoclot在3 d和30 d的止血率及再出血率方面均无差异. 与TC-325相比, Endoclot的优势在于粉末的输送方式: TC-325是由高压的CO2推进器将止血粉喷射在出血部位, 而Endoclot止血装置由恒定压力的压缩机推动止血粉, 过程相对平稳, 腔内压力无明显增加, 进而减少了穿孔的风险. 然而, 与TC-325相比, Endoclot对内镜医生的技术要求相对较高[40,50]. 综上, 除表浅的出血性病变外, Endoclot也可用于凹陷性的出血病变.

两项研究报道了喷雾导管堵塞的不良事件[47,50], 但未观察到其他与手术相关的不良事件.

3 Ankaferd Blood Stopper (ABS)

ABS是土耳其研发的一种新型外用止血剂, 由五种不同植物(百里香、葡萄、光果甘草、良姜、大荨麻)提取组成[53,54]; 当其与血液接触时, 通过形成蛋白质网、促进红

细胞聚集并激活凝血级联反应等多种途径发挥止血效果, 且对血管再生及细胞增殖有促进作用[53,55,56].

内镜下应用ABS成功治疗各种AUGIB的病例已有研究报道[12,14,53-55,57-60]. Gungor等[58]报道了内镜下局部喷洒ABS的即刻止血率为73.1%, 再出血率为15.8%. Turhan等[60]认为ABS可减少消化道肿瘤的血管形成. 该研究中, 2例因肿瘤相关性消化道出血患者局部应用ABS, 并测量ABS应用前、后的肿瘤微血管密度; 研究发现, 局部使用ABS可实现即刻止血, 且可显著降低胃肠道肿瘤组织的肿瘤微血管密度. Kurt等[57]回顾性分析了因肿瘤相关性消化道出血而接受ABS治疗的10例患者; 所有患者均实现即刻止血, 且48 d内均未再出血, 并在无出血期接受手术治疗; 研究表明ABS可作为术前的桥接. 因此, ABS对于肿瘤相关性消化道出血具有较好的疗效, 但仍需大样本研究来明确其抗肿瘤血管生成的特性. 另外, ABS主要通过激活凝血级联反应来促进止血, 故建议凝血功能障碍或正在服用抗凝药物的患者联用传统止血方法.

有报道[61], 1例胃十二指肠淀粉样变性患者在局部应用ABS的3 d后发生十二指肠穿孔, 但不排除穿孔与疾病本身有关.

4 UI-EWD

UI-EWD由氧化葡聚糖和琥珀酸修饰的氨基酸组成, 具有生物相容性和可降解性. 当UI-EWD与水接触时, 经过席夫碱反应后形成高粘性凝胶, 随后附着在创面表面, 形成机械屏障以实现止血[62,63].

Park等[64]回顾性分析了因急性非静脉曲张性上消化道出血而接受UI-EWD单药治疗的56例患者, 出血的主要病因是介入术后、吻合口、消化性溃疡及肿瘤相关性消化道出血. 在所有病例中, UI-EWD均成功用于出血部位, 即刻止血率为96.4%, 30 d再出血率为3.7%; 术后3 d复查内镜显示39%的患者创面附着的凝胶未脱落, 这表明创面保护的时间更长[64]. 而对于Forrest分级1a的病变, 只有50%的患者达到了即刻止血[63]; 对肿瘤相关性消化道出血的患者, 即刻止血率为97.5%, 7 d再出血率为7.5%, 28 d再出血率为22.5%[65]. 由于UI-EWD无需形成血凝块来实现止血, 因此它具有预防出血的作用, 可用于非活动性出血的病变中[62].

一项研究报道了喷雾导管堵塞的不良事件[64], 但未观察到与手术相关的不良反应.

5 CEGP-003

CEGP-003粉末是由羟乙基纤维素和表皮生长因子组成. 当CEGP-003接触潮湿的粘膜时, 会变成一种粘性凝胶, 从而保护伤口免受胃内高酸性环境的影响; 此外, 表皮生长因子可与表皮生长因子受体结合, 诱导透明质酸和水通道蛋白3的合成, 进而促进创面愈合, 减少再出血[15,66]. 在3 d内, 凝胶从管壁脱落并经肠道排出[66].

一项随机对照研究比较了CEGP-003与肾上腺素注射治疗AUGIB的疗效的差异, 共纳入72例患者, 出血原因包括消化性溃疡、内镜下黏膜切除术和内镜黏膜下剥离术后出血; 研究发现, CEGP-003组比肾上腺素组的即刻止血率更高, 且无手术相关的不良事件发生; 研究表明[66], CEGP-003治疗AUGIB是安全且有效的. 据报道[66], CEGP-003的即刻止血率为100%, 术后3 d的再出血率为8.6%. 因此, CEGP-003可用于消化性溃疡及内镜下治疗术后出血, 但仍需更多随机对照研究来评估其用于其他AUGIB事件的疗效.

由于相关研究少, 尚无与CEGP-003相关不良事件的病例报告.

6 结论

综上, 止血粉作为内镜下止血的新型手段, 具有较多优势. 首先, 该技术操作简单, 学习曲线短; 其次, 无需精确定位即可实现快速止血, 可作为AUGIB的主要治疗方法或作为常规止血无效后的补救措施; 此外, 对于肿瘤相关性消化道出血的患者, 可作为术前的桥接以暂时止血, 从而避免急诊手术. 然而, 动脉性出血需谨慎使用止血粉, 因其再出血率较高, 故术后24 h内需重复内镜检查. 未来需要更多的前瞻性研究来评估止血粉是否可作为肿瘤相关性消化道出血及消化性溃疡尤其是Forrest分级为Ib的内镜下止血的首选药物以及其联合传统止血方法治疗AUGIB的疗效; 另外, 传统常规止血方法相对价廉, 因此还应进行止血粉治疗急性上消化道出血的成本-效益分析; 此外, 应进一步明确止血粉的适应症和禁忌症.

7 参考文献

1 Stanley AJ, Laine L. Management of acute upper gastrointestinal bleeding. *BMJ* 2019; 364: l536 [PMID: 30910853 DOI: 10.1136/bmj.l536]

2 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]

3 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

4 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]

5 Sung JJ, Chiu PW, Chan FKL, Lau JY, Goh KL, Ho LH, Jung HY, Sollano JD, Gotoda T, Reddy N, Singh R, Sugano K, Wu KC, Wu CY, Bjorkman DJ, Jensen DM, Kuipers EJ, Lanas A. Asia-Pacific working group consensus on non-variceal upper gastrointestinal

bleeding: an update 2018. *Gut* 2018; 67: 1757-1768 [PMID: 29691276 DOI: 10.1136/gutjnl-2018-316276]
6 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]
7 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]
8 Sung JJ, Tsoi KK, Lai LH, Wu JC, Lau JY. Endoscopic clipping versus injection and thermo-coagulation in the treatment of non-variceal upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *Gut* 2007; 56: 1364-1373 [PMID: 17566018 DOI: 10.1136/gut.2007.123976]
9 Hearnshaw SA, Logan RF, Lowe D, Travis SP, Murphy MF, Palmer KR. Use of endoscopy for management of acute upper gastrointestinal bleeding in the UK: results of a nationwide audit. *Gut* 2010; 59: 1022-1029 [PMID: 20357318 DOI: 10.1136/gut.2008.174599]
10 Sung JJ, Luo D, Wu JC, Ching JY, Chan FK, Lau JY, Mack S, Ducharme R, Okolo P, Canto M, Kalloo A, Giday SA. Early clinical experience of the safety and effectiveness of Hemospray in achieving hemostasis in patients with acute peptic ulcer bleeding. *Endoscopy* 2011; 43: 291-295 [PMID: 21455870 DOI: 10.1055/s-0030-1256311]
11 Changela K, Papafragkakis H, Ofori E, Ona MA, Krishnaiah M, Duddempudi S, Anand S. Hemostatic powder spray: a new method for managing gastrointestinal bleeding. *Therap Adv Gastroenterol* 2015; 8: 125-135 [PMID: 26082803 DOI: 10.1177/1756283X15572587]
12 Bustamante-Balén M, Plumé G. Role of hemostatic powders in the endoscopic management of gastrointestinal bleeding. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2014; 5: 284-292 [PMID: 25133029 DOI: 10.4291/wjgp.v5.i3.284]
13 Facciorusso A, Straus Takahashi M, Eyileten Postula C, Buccino VR, Muscatiello N. Efficacy of hemostatic powders in upper gastrointestinal bleeding: A systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis* 2019; 51: 1633-1640 [PMID: 31401022 DOI: 10.1016/j.dld.2019.07.001]
14 Chen YI, Barkun AN. Hemostatic Powders in Gastrointestinal Bleeding: A Systematic Review. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2015; 25: 535-552 [PMID: 26142037 DOI: 10.1016/j.giec.2015.02.008]
15 Jiang SX, Chahal D, Ali-Mohamad N, Kastrup C, Donnellan F. Hemostatic powders for gastrointestinal bleeding: a review of old, new, and emerging agents in a rapidly advancing field. *Endosc Int Open* 2022; 10: E1136-E1146 [PMID: 36238531 DOI: 10.1055/a-1836-8962]
16 Nulsen B, Jensen DM. Hemostasis Techniques for Non-variceal Upper GI Hemorrhage: Beyond Injection and Cautery. *Dig Dis Sci* 2022; 67: 1431-1441 [PMID: 34105024 DOI: 10.1007/s10620-021-07034-x]
17 Ibrahim M, Roshdy N. Management of acute variceal bleeding in liver cirrhosis, in variceal bleeding in liver cirrhosis. *Springer Singapore* 2021; 53-65
18 Ibrahim M. Management of acute gastric variceal hemorrhage. *Endoscopy* 2020; 52: 528-530 [PMID: 32580218 DOI: 10.1055/a-1185-1110]
19 Ibrahim M, Mostafa I, Devière J. New Developments in Managing Variceal Bleeding. *Gastroenterology* 2018; 154: 1964-1969 [PMID: 29481777 DOI: 10.1053/j.gastro.2018.02.023]
20 Barkun AN, Almadi M, Kuipers EJ, Laine L, Sung J, Tse F, Leontiadis GI, Abraham NS, Calvet X, Chan FKL, Douketis J, Enns R, Gralnek IM, Jairath V, Jensen D, Lau J, Lip GYH, Loffroy R, Maluf-Filho F, Meltzer AC, Reddy N, Saltzman JR, Marshall JK, Bardou M. Management of Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding: Guideline Recommendations From the International Consensus Group. *Ann Intern Med* 2019; 171: 805-822 [PMID: 31634917 DOI: 10.7326/M19-1795]
21 《中华内科杂志》编辑委员会; 《中华医学杂志》编辑委员会; 《中华消化杂志》编辑委员会; 《中华消化内镜杂志》编辑委员会; 中国医师协会内镜医师分会消化内镜专业委员会. 急性非静脉曲张性上消化道出血诊治指南(2018年, 杭州). 中华内科杂志 2019; 3: 173-180 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2019.03.005]
22 Holster IL, van Beusekom HM, Kuipers EJ, Leebeek FW, de Maat MP, Tjwa ET. Effects of a hemostatic powder hemospray on coagulation and clot formation. *Endoscopy* 2015; 47: 638-645 [PMID: 25590183 DOI: 10.1055/s-0034-1391353]
23 Giday SA, Kim Y, Krishnamurty DM, Ducharme R, Liang DB, Shin EJ, Dray X, Hutcheon D, Moskowitz K, Donatelli G, Rueben D, Canto MI, Okolo PI, Kalloo AN. Long-term randomized controlled trial of a novel nanopowder hemostatic agent (TC-325) for control of severe arterial upper gastrointestinal bleeding in a porcine model. *Endoscopy* 2011; 43: 296-299 [PMID: 21384319 DOI: 10.1055/s-0030-1256125]
24 Garber A, Jang S. Novel Therapeutic Strategies in the Management of Non-Variceal Upper Gastrointestinal Bleeding. *Clin Endosc* 2016; 49: 421-424 [PMID: 27744662 DOI: 10.5946/ce.2016.110]
25 Zimmer V, Lammert F. Retrograde transpyloric hemostatic powder intervention of a concealed prepyloric antral ulcer. *Gastrointest Endosc* 2014; 80: 1207 [PMID: 25434672 DOI: 10.1016/j.gie.2014.07.064]
26 Chen YI, Barkun A, Nolan S. Hemostatic powder TC-325 in the management of upper and lower gastrointestinal bleeding: a two-year experience at a single institution. *Endoscopy* 2015; 47: 167-171 [PMID: 25264762 DOI: 10.1055/s-0034-1378098]
27 Chen YI, Barkun AN, Soulellis C, Mayrand S, Ghali P. Use of the endoscopically applied hemostatic powder TC-325 in cancer-related upper GI hemorrhage: preliminary experience (with video). *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 1278-1281 [PMID: 22482923 DOI: 10.1016/j.gie.2012.02.009]
28 Leblanc S, Vienne A, Dhooge M, Coriat R, Chaussade S, Prat F. Early experience with a novel hemostatic powder used to treat upper GI bleeding related to malignancies or after therapeutic interventions (with videos). *Gastrointest Endosc* 2013; 78: 169-175 [PMID: 23622976 DOI: 10.1016/j.gie.2013.03.006]
29 Hussein M, Alzoubaidi D, Serna A, Weaver M, Fernandez-Sordo JO, Rey JW, Hayee B, Despott E, Murino A, Moreea S, Boger P, Dunn J, Mainie I, Graham D, Mullady D, Early D, Ragunath K, Anderson J, Bhandari P, Goetz M, Kiesslich R, Coron E, de Santiago ER, Gonda T, Lovat LB, Haidry R. Outcomes of Hemospray therapy in the treatment of intraprocedural upper gastrointestinal bleeding post-endoscopic therapy. *United European Gastroenterol J* 2020; 8: 1155-1162 [PMID: 32588788 DOI: 10.1177/2050640620938549]
30 Holster IL, Kuipers EJ, Tjwa ET. Hemospray in the treatment of upper gastrointestinal hemorrhage in patients on antithrombotic therapy. *Endoscopy* 2013; 45: 63-66 [PMID: 23208778 DOI: 10.1055/s-0032-1325793]
31 Ibrahim M, El-Mikkawy A, Abdel Hamid M, Abdalla H, Lemmers A, Mostafa I, Devière J. Early application of haemostatic powder added to standard management for oesophagogastric variceal bleeding: a randomised trial. *Gut* 2019; 68: 844-853 [PMID: 29730601 DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314653]
32 Holster IL, Poley JW, Kuipers EJ, Tjwa ET. Controlling gastric variceal bleeding with endoscopically applied hemostatic powder (Hemospray™). *J Hepatol* 2012; 57: 1397-1398 [PMID: 22864337 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.07.024]

33 Ibrahim M, El-Mikkawy A, Mostafa I, Devière J. Endoscopic treatment of acute variceal hemorrhage by using hemostatic powder TC-325: a prospective pilot study. *Gastrointest Endosc* 2013; 78: 769-773 [PMID: 24120338 DOI: 10.1016/j.gie.2013.07.037]
34 Smith LA, Morris AJ, Stanley AJ. The use of hemospray in portal hypertensive bleeding; a case series. *J Hepatol* 2014; 60: 457-460 [PMID: 24140803 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.10.008]
35 Ibrahim M, Degré D, Devière J. Active bleeding caused by portal hypertensive gastropathy. *Gastrointest Endosc* 2014; 80: 724 [PMID: 24576479 DOI: 10.1016/j.gie.2014.01.020]
36 Haddara S, Jacques J, Lecleire S, Branche J, Leblanc S, Le Baleur Y, Privat J, Heyries L, Bichard P, Granval P, Chaput U, Koch S, Levy J, Godart B, Charachon A, Bourgaux JF, Metivier-Cesbron E, Chabrun E, Quentin V, Perrot B, Vanbiervliet G, Coron E. A novel hemostatic powder for upper gastrointestinal bleeding: a multicenter study (the "GRAPHE" registry). *Endoscopy* 2016; 48: 1084-1095 [PMID: 27760437 DOI: 10.1055/s-0042-116148]
37 Arena M, Masci E, Eusebi LH, Iabichino G, Mangiavillano B, Viaggi P, Morandi E, Fanti L, Granata A, Traina M, Testoni PA, Opocher E, Luigiano C. Hemospray for treatment of acute bleeding due to upper gastrointestinal tumours. *Dig Liver Dis* 2017; 49: 514-517 [PMID: 28065526 DOI: 10.1016/j.dld.2016.12.012]
38 Baracat FI, de Moura DTH, Brunaldi VO, Tranquillini CV, Baracat R, Sakai P, de Moura EGH. Randomized controlled trial of hemostatic powder versus endoscopic clipping for non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Surg Endosc* 2020; 34: 317-324 [PMID: 30927124 DOI: 10.1007/s00464-019-06769-z]
39 Lau JYW, Pittayanon R, Kwek A, Tang RS, Chan H, Rerknimitr R, Lee J, Ang TL, Suen BY, Yu YY, Chan FKL, Sung JJY. Comparison of a Hemostatic Powder and Standard Treatment in the Control of Active Bleeding From Upper Nonvariceal Lesions : A Multicenter, Noninferiority, Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2022; 175: 171-178 [PMID: 34871051 DOI: 10.7326/M21-0975]
40 Vitali F, Naegel A, Atreya R, Zopf S, Neufert C, Siebler J, Neurath MF, Rath T. Comparison of Hemospray and Endoclot for the treatment of gastrointestinal bleeding. *World J Gastroenterol* 2019; 25: 1592-1602 [PMID: 30983819 DOI: 10.3748/wjg.v25.i13.1592]
41 de Rezende DT, Brunaldi VO, Bernardo WM, Ribeiro IB, Mota RCL, Baracat FI, de Moura DTH, Baracat R, Matuguma SE, de Moura EGH. Use of hemostatic powder in treatment of upper gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. Endosc *Int Open* 2019; 7: E1704-E1713 [PMID: 31803822 DOI: 10.1055/a-0977-2897]
42 Rodríguez de Santiago E, Burgos-Santamaría D, Pérez-Carazo L, Brullet E, Ciriano L, Riu Pons F, de Jorge Turrión MÁ, Prados S, Pérez-Corte D, Becerro-Gonzalez I, Martinez-Moneo E, Barturen A, Fernández-Urién I, López-Serrano A, Ferre-Aracil C, Lopez-Ibañez M, Carbonell C, Nogales O, Martínez-Bauer E, Terán Lantarón Á, Pagano G, Vázquez-Sequeiros E, Albillos A; TC-325 Collaboration Project, Endoscopy Group of the Spanish Association of Gastroenterology. Hemostatic spray powder TC-325 for GI bleeding in a nationwide study: survival and predictors of failure via competing risks analysis. *Gastrointest Endosc* 2019; 90: 581-590.e6 [PMID: 31220444 DOI: 10.1016/j.gie.2019.06.008]
43 Law R, Cardenas A. Hemostatic Powder for Gastrointestinal Bleeding: Time to believe the hype or more false hope? *Dig Liver Dis* 2020; 52: 702-703 [PMID: 32423848 DOI: 10.1016/j.dld.2020.03.006]
44 Palmer R, Braden B. New and emerging endoscopic haemostasis techniques. *Frontline Gastroenterol* 2015; 6: 147-152 [PMID: 28839802 DOI: 10.1136/flgastro-2014-100540]
45 Barkun AN, Alali A. The Role of Hemostatic Powder in Endoscopic Hemostasis of Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding. *Ann Intern Med* 2022; 175: 289-290 [PMID: 34871058 DOI: 10.7326/M21-4267]
46 Gralnek IM, Camus Duboc M, Garcia-Pagan JC, Fuccio L, Karstensen JG, Hucl T, Jovanovic I, Awadie H, Hernandez-Gea V, Tantau M, Ebigbo A, Ibrahim M, Vlachogiannakos J, Burgmans MC, Rosasco R, Triantafyllou K. Endoscopic diagnosis and management of esophagogastric variceal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2022; 54: 1094-1120 [PMID: 36174643 DOI: 10.1055/a-1939-4887]
47 Beg S, Al-Bakir I, Bhuva M, Patel J, Fullard M, Leahy A. Early clinical experience of the safety and efficacy of EndoClot in the management of non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Endosc Int Open* 2015; 3: E605-E609 [PMID: 26716120 DOI: 10.1055/s-0034-1393087]
48 Prei JC, Barmeyer C, Bürgel N, Daum S, Epple HJ, Günther U, Maul J, Siegmund B, Schumann M, Tröger H, Stroux A, Adler A, Veltzke-Schlieker W, Jürgensen C, Wentrup R, Wiedenmann B, Binkau J, Hartmann D, Nötzel E, Domagk D, Wacke W, Wahnschaffe U, Bojarski C. EndoClot Polysaccharide Hemostatic System in Nonvariceal Gastrointestinal Bleeding: Results of a Prospective Multicenter Observational Pilot Study. *J Clin Gastroenterol* 2016; 50: e95-e100 [PMID: 27552329 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000615]
49 Huang R, Pan Y, Hui N, Guo X, Zhang L, Wang X, Zhang R, Luo H, Zhou X, Tao Q, Liu Z, Wu K. Polysaccharide hemostatic system for hemostasis management in colorectal endoscopic mucosal resection. *Dig Endosc* 2014; 26: 63-68 [PMID: 23551344 DOI: 10.1111/den.12054]
50 Hagel AF, Raithel M, Hempen P, Preclik G, Dauth W, Neurath MF, Gschossman J, Konturek PC, Albrecht H. Multicenter analysis of endoclot as hemostatic powder in different endoscopic settings of the upper gastrointestinal tract. *J Physiol Pharmacol* 2020; 71 [PMID: 33475093 DOI: 10.26402/jpp.2020.5.06]
51 Hahn KY, Park JC, Lee YK, Shin SK, Lee SK, Lee YC. Efficacy of hemostatic powder in preventing bleeding after gastric endoscopic submucosal dissection in high-risk patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2018; 33: 656-663 [PMID: 28910851 DOI: 10.1111/jgh.13990]
52 Kim YJ, Park JC, Kim EH, Shin SK, Lee SK, Lee YC. Hemostatic powder application for control of acute upper gastrointestinal bleeding in patients with gastric malignancy. *Endosc Int Open* 2018; 6: E700-E705 [PMID: 29868635 DOI: 10.1055/a-0593-5884]
53 Beyazit Y, Kekilli M, Haznedaroglu IC, Kayacetin E, Basaranoglu M. Ankaferd hemostat in the management of gastrointestinal hemorrhages. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 3962-3970 [PMID: 22046083 DOI: 10.3748/wjg.v17.i35.3962]
54 Kurt M, Kacar S, Onal IK, Akdogan M, Haznedaroglu IC. Ankaferd Blood Stopper as an effective adjunctive hemostatic agent for the management of life-threatening arterial bleeding of the digestive tract. *Endoscopy* 2008; 40 Suppl 2: E262 [PMID: 19090459 DOI: 10.1055/s-2008-1077648]
55 Beyazit Y, Kekilli M, Kurt M, Sayilir A, Haznedaroglu IC. Ankaferd hemostat for the management of tumoral GI bleeding. *Gastrointest Endosc* 2011; 73: 1072-1073 [PMID: 21521581 DOI: 10.1016/j.gie.2010.11.045]
56 Beyazit Y, Kurt M, Kekilli M, Goker H, Haznedaroglu IC. Evaluation of hemostatic effects of Ankaferd as an alternative medicine. *Altern Med Rev* 2010; 15: 329-336 [PMID: 21194248]
57 Kurt M, Akdogan M, Onal IK, Kekilli M, Arhan M, Shorbagi A, Aksu S, Kurt OK, Haznedaroglu IC. Endoscopic topical application of Ankaferd Blood Stopper for neoplastic gastrointestinal bleeding: A retrospective analysis. *Dig Liver Dis* 2010; 42: 196-199 [PMID: 19540818 DOI: 10.1016/j.dld.2009.05.006]
58 Gungor G, Goktepe MH, Biyik M, Polat I, Tuna T, Ataseven H, Demir A. Efficacy of ankaferd blood stopper application on non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *World J Gastrointest Endosc* 2012; 4: 556-560 [PMID: 23293725 DOI: 10.4253/wjge.v4.i12.556]

59 Karaman A, Baskol M, Gursoy S, Torun E, Yurci A, Celikbilek M, Guven K, Ozbakir O, Yucesoy M. Endoscopic topical application of Ankaferd Blood Stopper in gastrointestinal bleeding. *J Altern Complement Med* 2012; 18: 65-68 [PMID: 22268970 DOI: 10.1089/acm.2010.0827]

60 Turhan N, Kurt M, Shorbagi A, Akdogan M, Haznedaroglu IC. Topical Ankaferd Blood Stopper administration to bleeding gastrointestinal carcinomas decreases tumor vascularization. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2874-2877 [PMID: 19888263 DOI: 10.1038/ajg.2009.431]

61 Beyazit Y, Onder FO, Torun S, Tas A, Purnak T, Tenlik I, Turhan N. Topical application of ankaferd hemostat in a patient with gastroduodenal amyloidosis complicated with gastrointestinal bleeding. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2013; 24: 762-765 [PMID: 23751610 DOI: 10.1097/MBC.0b013e328362d996]

62 Bang B, Lee E, Maeng J, Kim K, Hwang JH, Hyon SH, Hyon W, Lee DH. Efficacy of a novel endoscopically deliverable muco-adhesive hemostatic powder in an acute gastric bleeding porcine model. *PLoS One* 2019; 14: e0216829 [PMID: 31185029 DOI: 10.1371/journal.pone.0216829]

63 Park JS, Bang BW, Hong SJ, Lee E, Kwon KS, Kim HK, Shin YW, Lee DH. Efficacy of a novel hemostatic adhesive powder in patients with refractory upper gastrointestinal bleeding: a pilot study. *Endoscopy* 2019; 51: 458-462 [PMID: 30630195 DOI: 10.1055/a-0809-5276]

64 Park JS, Kim HK, Shin YW, Kwon KS, Lee DH. Novel hemostatic adhesive powder for nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Endosc Int Open* 2019; 7: E1763-E1767 [PMID: 31828214 DOI: 10.1055/a-0982-3194]

65 Shin J, Cha B, Park JS, Ko W, Kwon KS, Lee JW, Kim HK, Shin YW. Efficacy of a novel hemostatic adhesive powder in patients with upper gastrointestinal tumor bleeding. *BMC Gastroenterol* 2021; 21: 40 [PMID: 33509102 DOI: 10.1186/s12876-021-01611-0]

66 Bang BW, Lee DH, Kim HK, Kwon KS, Shin YW, Hong SJ, Moon JH. CEGP-003 Spray Has a Similar Hemostatic Effect to Epinephrine Injection in Cases of Acute Upper Gastrointestinal Bleeding. *Dig Dis Sci* 2018; 63: 3026-3032 [PMID: 30054842 DOI: 10.1007/s10620-018-5208-z]

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4月8日; 31(7): 256-267

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i7.256

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

基础研究 BASIC RESEARCH

基于网络药理学研究一贯煎治疗肝纤维化的有效成分及作用机制

崔欣怡, 姜晓丹, 李汶航, 张 睿, 油红捷, 唐佐青, 马 赟, 杨 铮, 车念聪, 刘文兰

崔欣怡, 姜晓丹, 李汶航, 张睿, 马赟, 杨铮, 车念聪, 刘文兰, 首都医科大学中医药学院 北京市 100069

油红捷, 唐佐青, 首都医科大学基础医学院 北京市 100069

李汶航, 成都中医药大学附属眉山医院(眉山市中医医院)消化内科 四川省眉山市 620000

崔欣怡, 首都医科大学中医药学院中医诊断学专业在读硕士研究生, 主要从事中医药治疗慢性肝病疗效机制的研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81573879; 北京市自然科学基金资助项目, No. 7182021.

作者贡献分布: 崔欣怡与刘文兰对此文所作贡献两均等; 此课题由崔欣怡、刘文兰、张睿、油红捷、唐佐青、马赟、杨铮、车念聪设计; 研究过程由崔欣怡与李汶航操作完成; 数据分析由崔欣怡完成; 本论文写作由崔欣怡、姜晓丹、刘文兰完成.

通讯作者: 刘文兰, 教授, 博士生导师, 副主任医师, 100069, 北京市右安门外西头条10号, 首都医科大学中医药学院. wenlanliu1900@126.com

收稿日期: 2022-12-12
修回日期: 2023-01-22
接受日期: 2023-03-20
在线出版日期: 2023-04-08

Investigation of effective components and action mechanism of Yiguanjian in treatment of liver fibrosis based on network pharmacology

Xin-Yi Cui, Xiao-Dan Jiang, Wen-Hang Li, Rui Zhang, Hong-Jie You, Zuo-Qing Tang, Yun Ma, Zheng Yang, Nian-Cong Che, Wen-Lan Liu

Xin-Yi Cui, Xiao-Dan Jiang, Wen-Hang Li, Rui Zhang, Yun Ma, Zheng Yang, Nian-Cong Che, Wen-Lan Liu, School of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Hong-Jie You, Zuo-Qing Tang, School of Basic Medical Sciences, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Wen-Hang Li, Department of Gastroenterology, Meishan Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Meishan 620000, Sichuan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81573879; Beijing Natural Science Foundation of China, No. 7182021.

Corresponding author: Wen-Lan Liu, Professor, Doctoral Supervisor, Associate Chief Physician, School of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, No. 10 Xitoutiao, Youanmenwai, Fengtai District, Beijing 100069, China. wenlanliu1900@126.com

Received: 2022-12-12
Revised: 2023-01-22
Accepted: 2023-03-20
Published online: 2023-04-08

Abstract

BACKGROUND

Traditional Chinese medicine compounds are characterized by the comprehensive adjustment of multiple components and show unique advantages in the prevention and treatment of liver fibrosis. Yiguanjian (YGJ) is a famous prescription for nourishing Yin to soothe the liver, which can improve the symptoms of liver fibrosis, and understanding its anti-liver fibrosis mechanism can promote its development and use.

AIM

To explore the mechanism of YGJ in the treatment of liver fibrosis through network pharmacology and to experimentally validate the initial results obtained.

METHODS

Components of YGJ and potentially targeted proteins were downloaded from the Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology (TCMSP) database. The targets of liver fibrosis were accessed from GeneCard and OMIM databases. STRING database was utilized to construct a

protein-protein interaction (PPI) network based on the components of YGJ and the targets of liver fibrosis. The PPI network was subjected to random walk with restart (RWR) to obtain key genes, and Gene Ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) enrichment analyses were performed based on the DAVID database. For animal experimental validation, eighteen SD rats were randomly assigned to a normal group, a model group, and a YGJ group. The rats in the model group and YGJ group were intraperitoneally injected with 50% CCl_4 olive oil solution for 6 wk to induce liver fibrosis, and rats in the normal group were intraperitoneally injected with the same amount of olive oil solution. Then, the rats of the YGJ group were given YGJ decoction (6.67 g/kg) daily for 4 weeks. Meanwhile, rats in the other groups were given distilled water. Blood and liver samples were collected, and the levels of alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) in the serum of rats were detected with an automated analyzer. Pathological changes in liver tissue were observed by hematoxylin-eosin (HE) and Masson staining. Western blot and qRT-PCR were used to detect the expression of key proteins and genes in the liver.

RESULTS

A total of 52 components and 186 potential targets of YGJ were obtained, and 1080 targets of liver fibrosis were screened. The top 10 genes with the high-affinity scores to the drug targets were *STAT6, SRC, MAPK3, STX1A, EP300, STAT3, PLG, CTNNB1, CDKN1B*, and *CANX*. The top 50 genes were mainly enriched in response to PI3K- Akt signaling pathway and FoxO signaling pathway, *etc*. In CCl4-induced liver fibrosis rats, YGJ decoction could significantly improve liver lesions and reduce fibrosis. YGJ decoction could reduce α-SMA expression, promote the expression of phosphorylated STAT6, increase the protein expression of PPAR-γ and CD163 and the mRNA expression of *Arg-1, CD206*, and *CD163*, and inhibit the gene expression of *IL-6*.

CONCLUSION

The therapeutic effect of YGJ decoction for liver fibrosis involves multiple components and multiple pathways, including the STAT6/PPAR-γ pathway.

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

Key Words: Yiguanjian; Liver fibrosis; Network pharmacology; Random walk with restart

Citation: Cui XY, Jiang XD, Li WH, Zhang R, You HJ, Tang ZQ, Ma Y, Yang Z, Che NC, Liu WL. Investigation of effective components and action mechanism of Yiguanjian in treatment of liver fibrosis based on network pharmacology. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(7): 256-267

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i7/256.htm

DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i7.256

摘要

背景

中药复方具有多成分综合调节的特点, 在肝纤维化防治中显示出独特的优势. 一贯煎始载于魏之琇所著《续名医类案》, 是滋阴疏肝的著名方剂, 能够改善肝纤维化症状, 研究其抗肝纤维化机制有助于药物开发和推广.

目的

通过网络药理学探究一贯煎治疗肝纤维化的机制并实验验证.

方法

利用文献和TCMSP数据库收集一贯煎成分及靶点, GeneCard、OMIM数据库收集肝纤维化疾病靶点. 通过STRING数据库构建一贯煎-肝纤维化蛋白互作网络(protein-protein interaction, PPI)子网络, 应用重启随机游走算法获得关键基因, 通过DAVID数据库进行基因本体(gene ontology, GO)富集分析及京都基因和基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)富集分析. 动物实验验证, 18只SD大鼠随机分为正常组、模型组、一贯煎组. 模型组、一贯煎组大鼠采用腹腔注射50%四氯化碳(carbon tetrachloride, CCl_4)橄榄油溶液造模6周, 正常组注射等量橄榄油. 造模结束后一贯煎组每天灌胃一贯煎溶液(6.67 g/kg)共4 wk, 其他组灌胃等量蒸馏水, 取血和肝脏. 全自动生化仪检测血清丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)和天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST). HE、Masoon染色观察肝脏病理学变化. Western blot法和qRT-PCR法检测肝脏关键蛋白表达水平和mRNA转录水平.

结果

筛选得到一贯煎成分52个, 潜在作用靶点186个, 肝纤维化疾病靶点1080个, 得到一贯煎治疗肝纤维化的关键基因, 其中亲和度前10的基因为STAT6、SRC、MAPK3、STX1A、EP300、STAT3、PLG、CTNNB1、CDKN1B、CANX, 亲和度前50的基因KEGG富集得到PI3K-Akt信号通路、FoxO信号通路等134条. 动物实验结果发现, 一贯煎能够改善CCL_4肝纤维化大鼠肝功能和减轻纤维化, 降低α-肌动蛋白表达, 促进信号转导和转录激活因子6(signal transducer and activator of transcription 6, STAT6)磷酸化, 提高过氧化物酶体增殖物激活受体-γ(peroxisome proliferator activated receptor-γ, PPAR-γ)、白细胞分化抗原163(cluster of differentiation 163,CD163)蛋白表达和精氨酸酶1、白细胞分化抗原206、CD163mRNA转录水平, 降低白细胞介素6的mRNA转录水平.

结论

一贯煎治疗肝纤维化作用涉及多个成分、多条信号

通路, 其中包括STAT6/PPAR-γ通路.

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

关键词: 一贯煎; 肝纤维化; 网络药理; 重启随机游走

核心提要: 本研究基于网络药理学方法, 通过构建一贯煎-肝纤维化蛋白互作子网络, 应用重启随机游走算法探索一贯煎治疗肝纤维化的作用机制, 实验验证表明一贯煎抗肝纤维化作用与调控STAT6/PPAR-γ通路促进巨噬细胞向M2型极化有关.

文献来源: 崔欣怡, 姜晓丹, 李汶航, 张睿, 油红捷, 唐佐青, 马赟, 杨铮, 车念聪, 刘文兰. 基于网络药理学研究一贯煎治疗肝纤维化的有效成分及作用机制. 世界华人消化杂志 2023; 31(7): 256-267
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i7/256.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i7.256

0 引言

肝纤维化是由细胞外基质的过度沉积导致肝脏结构和功能异常的病理变化[1], 是慢性肝病发展到肝硬化的必经阶段. 全球每年约有100多万人死于肝硬化及其并发症, 而在早期肝纤维化干预治疗可以有效减缓肝硬化的发生发展[2]. 肝纤维化进程中有多种细胞及细胞因子参与, 因此单一用药的效果可能有限, 而中医药具有毒副作用小, 多成分、多靶点的特点, 在抗肝纤维化领域可以发挥整体用药的优势[3]. 一贯煎始载于魏之琇所著《续名医类案》, 由生地黄、北沙参、当归、枸杞子、麦冬、川楝子组成, 是滋阴疏肝的著名方剂, 临床上可用于治疗慢性肝炎、酒精性脂肪肝、肝纤维化等疾病, 具有很好的疗效[4]. 由于一贯煎药理机制研究尚未明确, 阻碍了其进一步开发应用, 借助网络药理学有利于阐明其有效成分及作用机制. 因此本研究应用网络药理学方法基于邻近网络筛选一贯煎治疗肝纤维化的关键靶基因, 并通过药理实验进行验证, 旨在为后期进一步研究一贯煎治疗肝纤维化的作用机制提供基础.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 药物: 一贯煎组成: 由北沙参9 g、麦冬9 g、当归9 g、生地黄20 g、枸杞子12 g、川楝子4.5 g组成, 购于北京同仁堂药店. 按饮片(g):水(mL) = 1:6的比例加入蒸馏水并浸泡饮片1 h, 大火加热至沸腾, 小火煎煮20 min, 过滤, 收集滤液, 滤渣中再加入饮片(g):水(mL) = 1:4比例的蒸馏水继续煎煮30 min, 合并两次滤液, 最终将两次煎煮的汤液浓煎至1 g/mL.

1.1.2 动物: 6周龄SPF级Sprague-Dawlay雄性大鼠, 体重(200±20) g, 购自北京维通利华实验动物技术有限公司, 合格证号SCXK(京)2016-0006, 动物实验伦理审查批准号: AEEI-2015-123. 饲养在首都医科大学实验动物科学部SPF级动物室, 自由饮食, 室温保持在(24±2) ℃, 湿度保持在30%左右.

1.1.3 试剂与仪器: 试剂: 橄榄油(迈萨维诺特级初榨橄榄油, 希腊, 货号: 67519); 四氯化碳(carbon tetrachloride, CCl_4)(纯度≥99.0%, 上海易恩化学技术有限公司, 货号: 206848); 天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)检测试剂盒(北京莱帮生物技术有限公司, 货号: Lb10702); 丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)检测试剂盒(北京莱帮生物技术有限公司, 货号: Lb10701); HE染色试剂盒(上海歌凡生物科技有限公司, 货号: 20200602); Masson三色染色试剂盒(上海歌凡生物科技有限公司, 货号: 20200704); RIPA蛋白裂解液(兰博利德, 中国, 货号: 1090121810); BCA蛋白浓度测定试剂盒(江苏碧云天公司, 货号: 010719190828); 总RNA提取试剂(苏州新赛美生物科技有限公司, 货号: M5100); SYBR Green Qpcr Master Mix(武汉赛维尔生物, 货号: MPC2011005); 兔源信号转导和转录激活因子6(signal transducer and activator of transcription 6, STAT6)(D3H4)抗体(CST, 美国, 货号: #5397); 兔源过氧化物酶体增殖物激活受体-γ(peroxisome proliferator activated receptor-γ, PPAR-γ)抗体(proteintech, 中国, 货号: 16643-1-AP); 兔源Anti-STAT6(phospho Y641)抗体[EPR22599-78](abcam, 美国, 货号: ab263947); 兔源白细胞分化抗原163(cluster of differentiation 163, CD163)抗体[EPR19518](abcam, 美国, 货号: ab182422); 鼠源α-平滑肌肌动蛋白(α-smooth muscle actin, α-SMA)抗体(Sigma, 美国, 货号: A2547); 鼠源甘油醛-3-磷酸脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)抗体 (Proteintech, 中国, 货号60004-1-Ig-100UL); PBS缓冲液(北京翱擎生物科技有限公司, 货号: 15002109016); 通用型抗体稀释液(苏州新赛美生物科技有限公司, 货号: WB500D).

仪器: 酶标仪(美国, 型号: Multiskan FC); 电泳槽/电泳仪(美国, 型号: bio-RAD mini-PROTEAN); 实时荧光定量PCR仪(美国, 型号: Bio-rad CFX96); 化学发光成像系统(美国, 型号: bio-RAD ChemiDoc XRS).

1.2 方法

1.2.1 一贯煎治疗肝纤维化关键基因筛选: (1)一贯煎作用靶点筛选 通过检索文献[5-7]和中药系统药理学数据库与分析平台[8](TCMSP, https://tcmsp-e.com/tcmsp.php)收集药物成分信息, 以口服生物利用度≥30%; 药物相似性≥0.18为筛选条件, 获取北沙参、麦冬、当

归、生地黄、枸杞子、川楝子6味中药成分靶点信息. 利用Uniprot数据库[9](http://www.uniprot.org/)对筛选出的靶点基因进行标准化处理, 运用Cytoscape 3.9.0软件, 构建一贯煎成分-靶点网络; (2)肝纤维化疾病靶点筛选 通过人类基因综合数据库GeneCard[10](https://www.genecards.org/)及人类孟德尔遗传OMIM[11](http://www.omim.org/), 以“liver fibrosis”为检索关键词, 筛选肝纤维化疾病靶点; (3)蛋白互作网络构建 通过蛋白相互作用数据库STRING数据库[12](https://string-db.org/), 筛选“智人”数据可信度评分>900的蛋白互作关系, 构建人类蛋白互作网络(protein-protein interaction, PPI). 合并一贯煎作用靶点和肝纤维化疾病靶点作为节点, 基于人类PPI网络构建一贯煎-肝纤维化子网络; (4)基于随机游走重启算法筛选一贯煎治疗肝纤维化的关键基因 利用R语言RandomWalkRestartMH包, 在子网络中基于重启随机游走(random walk with restart, RWR)算法, 以一贯煎作用靶点为种子基因, 设置重启概率(r)为0.75, 获得与一贯煎作用靶点亲和度较高的基因为一贯煎治疗肝纤维化的关键基因; (5)基因本体(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 genomes, KEGG)富集分析 通过DAVID数据库[13](https://david.ncifcrf.gov/), 物种选择人类(Homo sapiens), 对一贯煎治疗肝纤维化的关键基因中亲和度前50个关键基因进行GO分析及KEGG分析, 筛选FDR值<0.05的生物过程或者相关通路. 利用R语言ggplot2包进行可视化.

1.2.2 肝纤维化大鼠模型建立及分组给药: 将18只SD大鼠随机分为正常组、模型组和一贯煎组, 每组6只. 模型组和一贯煎组大鼠每周腹腔注射三次50% CCl_4油溶液(四氯化碳:橄榄油 = 1:1), 1 wk-2 wk注射剂量为2 mL/kg; 3 wk-4 wk注射剂量为1 mL/kg; 5 wk-6 wk注射剂量为0.5 mL/kg, 正常组大鼠每周按相同剂量注射三次橄榄油. 造模结束后, 一贯煎组大鼠每天给予一次6.67 g/kg一贯煎溶液灌胃治疗(临床一贯煎成年人用量63.5 g, 大鼠与60 kg成人按体表面积折算等效剂量比值按照6.3倍计算), 共持续4 wk. 正常组和模型组以等量蒸馏水灌胃.

1.2.3 样本采集: 治疗结束, 麻醉后腹主动脉取血, 血液室温静置4 h以上, 1500×g低温离心15 min, 收集上层血清. 分离肝脏, 拍照, 取约1 cm^3肝组织进行固定, 剩余肝脏组织冻存, 检测相关指标.

1.2.4 血清生化指标检测: 按照血清ALT和AST活性测定试剂盒, 应用全自动生化分析仪检测大鼠血清ALT、AST.

1.2.5 肝脏病理切片观察: 固定好的肝组织水洗后, 经过脱水-透明-浸蜡-包埋-切片等过程制作石蜡切片. 进行HE染色、Masson染色的分析.

1.2.6 Western blotting检测肝脏STAT6、p-STAT6、PPAR-γ、α-SMA、CD163蛋白表达: 取肝脏组织, 加入组织蛋白抽提液(100:1:1 = RIPA裂解液:PMSF贮存液:磷酸酶蛋白抑制剂), 匀浆, 涡旋, 冰浴20 min待裂解充分. 12000 r/min离心20 min, 收集上清液, 即为总蛋白溶液. 采用BCA法测蛋白浓度, 并将各样品浓度统一为6 μg/μL, 金属浴90 ℃ 5 min使蛋白变性. 冷却后, 将样品加入电泳孔中, 电压150 V进行电泳. 将蛋白湿法转至PVDF膜, 加入TBST于室温下脱色摇床上洗3次, 每次5 min, 使用5%脱脂奶粉(0.5% TBST配制), 于摇床上封闭2 h. 加入TBST于室温下脱色摇床上洗3次, 每次5 min, 加入一抗, 4 ℃摇床孵育过夜, 加入TBST于室温下脱色摇床上洗3次, 每次5 min. 加入二抗室温孵育1 h, 用TBST在室温下脱色摇床上洗3次, 每次5 min. ECL底物孵育, 化学发光成像系统获取蛋白条带, Image J软件处理系统分析目标带的灰度值, 以GAPDH为内参计算蛋白相对表达量.

1.2.7 qRT-PCR检测肝脏α-SMA、白细胞介素6(interleukin 6, IL-6)、精氨酸酶1(arginase I, Arg-1)、白细胞分化抗原206(cluster of differentiation 206, CD206)、CD163mRNA转录水平: 剪取肝脏组织30 mg-40 mg, Trizol法提取总RNA. 通过研磨、离心、抽提出总RNA, 溶于20 μL无RNA酶水中, 检测RNA浓度及纯度, 最后反转录浓度为5 μg/μL cDNA, 稀释10倍后待测.

qRT-PCR反应体系(以20 μL体系为例)为2×SYBR qPCR Master Mix(Low ROX): 10 μL; Forward Primer(10 μmol/L): 0.4 μL; Reverse Primer(10 μmol/L): 0.4 μL; cDNA: 1 μL; Nuclease-Free Water: 8.2 μL. 引物序列见表1. 反应程序为预变性95 ℃、30 s; 变性95 ℃、15 s; 退火、延伸, 60 ℃, 30 s, 循环(45次); 最后仪器自带熔解曲线程序. $2^{-\Delta\Delta Ct}$法计算目的基因相对表达量.

统计学处理 采用Graph Pad Prism 8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

2.1一贯煎作用靶点 共获取一贯煎成分52个, 潜在作用靶点186个, 绘制一贯煎成分-靶点网络图, 见图1.

2.2 肝纤维化疾病靶点 通过GeneCard数据库及OMIM数据库筛选得到1080个肝纤维化疾病靶点.

2.3 蛋白互作网络构建 通过String数据库, 构建包含11812个节点和247200条边的人类PPI网络, 以一贯煎作

表 1 引物序列

引物名称	引物序列(5'→3')
GAPDH-F	CTGGAGAAACCTGCCAAGTATG
GAPDH-R	GGTGGAAGAATGGGAGTTGCT
CD163-F	CTGGGATGTCCAACTGCCAT
CD163-R	AATGCTTCCCCCATTCCTGG
Arg-1-F	TGGACCCTGGGGAACACTAT
Arg-1-R	CTTCCTTCCCAGCAGGTAGC
CD206-F	TTTGGCTGGGACTGACCTA
CD206-R	GGTGTAGGCTCGGGTAGTAGTG
IL-6-F	CAACGCTGCTGGGAGTCTTGT
IL-6-R	GACAAGGCTTTTTGTTGTTTGCTTC
α-SMA-F	ACCCAGGCATTGCTGACAG
α-SMA-R	AGAAGCATTTGCGGTGGAC

表 2 随机游走重启算法获得亲和度前10的基因

序号	基因	评分
1	STAT6	0.002386264
2	SRC	0.002183804
3	MAPK3	0.002144015
4	STX1A	0.002072575
5	EP300	0.001943904
6	STAT3	0.001840098
7	PLG	0.001807229
8	CTNNB1	0.001723117
9	CDKN1B	0.001684177
10	CANX	0.001529570

表 3 一贯煎对肝纤维化大鼠血清ALT、AST含量的影响(U/L, n = 6, mean ± SD)

分组	ALT(U)	AST(U)
正常组	41.28 ± 10.72	103.92 ± 24.65
模型组	77.27 ± 27.82[b]	180.02 ± 51.58[b]
一贯煎组	40.68 ± 5.62[e]	106.87 ± 31.21[e]

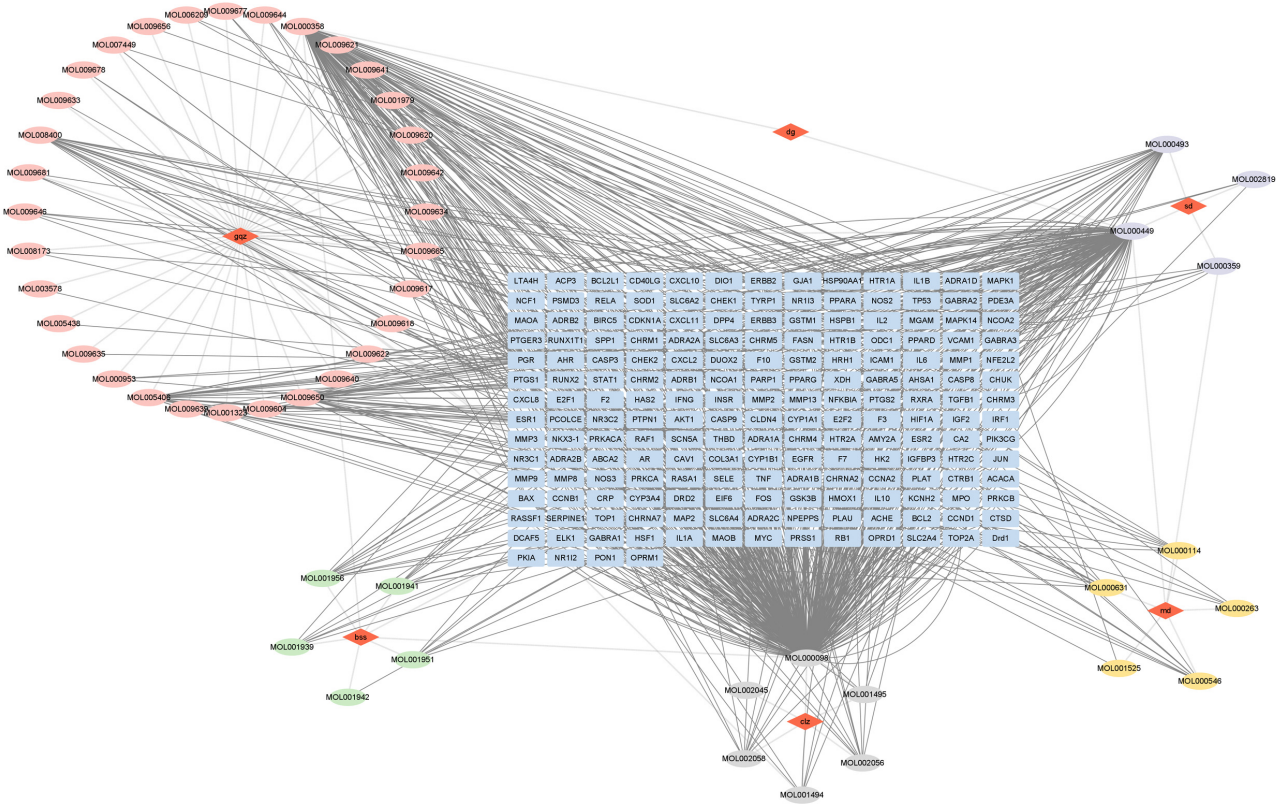
[b]P<0.01, 与正常组比较; [e]P<0.01, 与模型组比较. ALT: 谷丙转氨酶; AST: 天冬氨酸氨基转移酶.

用靶点和肝纤维化疾病靶点作为节点, 排除单独蛋白, 构建有826个节点, 10270条边的一贯煎-肝纤维化子网络.

2.4 一贯煎治疗肝纤维化的关键基因 基于子网络进行RWR算法筛选得到一贯煎治疗肝纤维化的关键基因, 亲和度前10的基因见表2.

2.5 一贯煎治疗肝纤维化的关键基因的KEGG、GO富集分析 KEGG结果富集得到PI3K-Akt信号通路、FoxO信号通路、HIF-1信号通路、JAK-STAT信号通路等134条. GO富集结果显示主要涉及信号转导、凋亡过程的负调控、细胞增殖的正调控、炎症反应等89个生物进程; 细胞质、细胞外区域、细胞外泌体等23个细胞组分; 酶结合、受体结合、蛋白磷酸酶结合等33个分子功能. 以富集基因数排序, 展示前40条KEGG通路, 前20条GO分析, 见图2.

2.6 一贯煎对肝纤维化大鼠血清ALT、AST含量的影响 生化指标检测结果见表3显示, 与正常组大鼠比较, 模型组大鼠血清中的ALT、AST水平显著上升(P<0.01), 提示肝功能损伤. 与模型组大鼠比较, 给予一贯煎治疗后, 大鼠血清中ALT、AST水平明显下降(P<0.01), 提示一贯



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i7.256 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 1　一贯煎成分–靶点网络图. □: 靶点; ○: 一贯煎成分; ◇: 中药.

煎治疗具有改善大鼠肝功能的作用.

2.7 一贯煎对肝纤维化大鼠肝脏病理学的影响 HE、Masson染色结果见图3、4: 图3A、图4A显示, 正常组大鼠肝脏结构清晰、肝细胞排列规则, 胞核清楚、胞浆均匀, 仅在汇管区附近出现极少量胶原; 图3B、图4B显示, 模型组大鼠肝脏结构明显破坏, 细胞排列杂乱, 出现大量炎症细胞浸润, 可见片状和桥接坏死, 有大量蓝色胶原纤维连接形成间隔, 肝纤维化形成, 提示模型组出现明显肝纤维化变化; 图3C、4C显示, 一贯煎组大鼠肝脏结构损伤明显减轻, 炎性浸润细胞明显减少, 纤维面积显著减少, 提示一贯煎减轻肝纤维化程度.

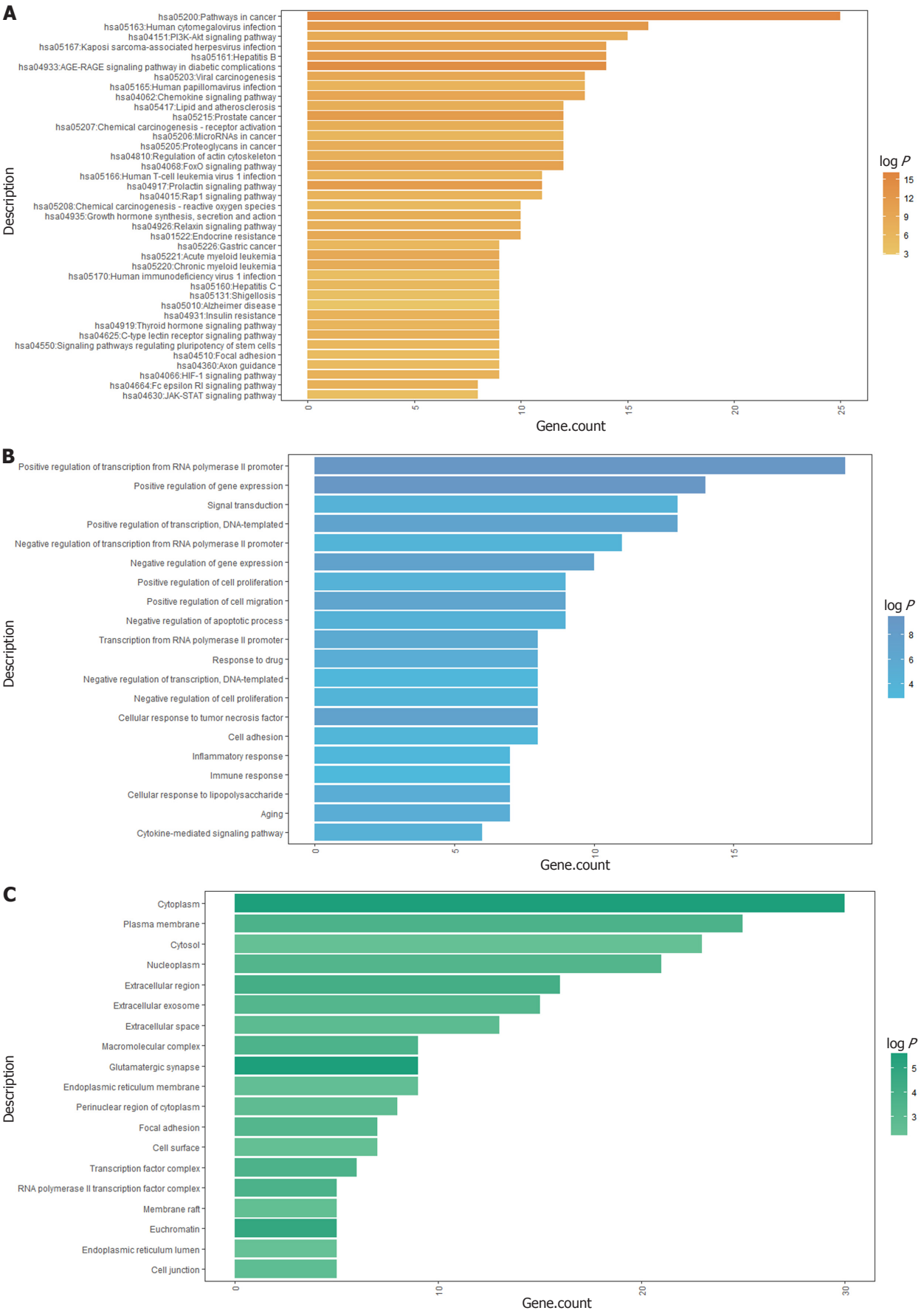
2.8 一贯煎对肝组织中STAT6、p-STAT6、PPAR-γ、α-SMA、CD163蛋白表达的影响 WB检测结果显示: 与正常组相比, 模型组的α-SMA蛋白表达水平显著升高(P<0.001), STAT6磷酸化水平显著降低(P<0.01), PPAR-γ、CD163蛋白表达显著下降(P<0.05); 与模型组相比, 一贯煎组α-SMA的蛋白表达水平显著降低(P<0.01), STAT6磷酸化水平明显上升(P<0.05), PPAR-γ、CD163蛋白表达显著升高(P<0.05或P<0.001), 见图5.

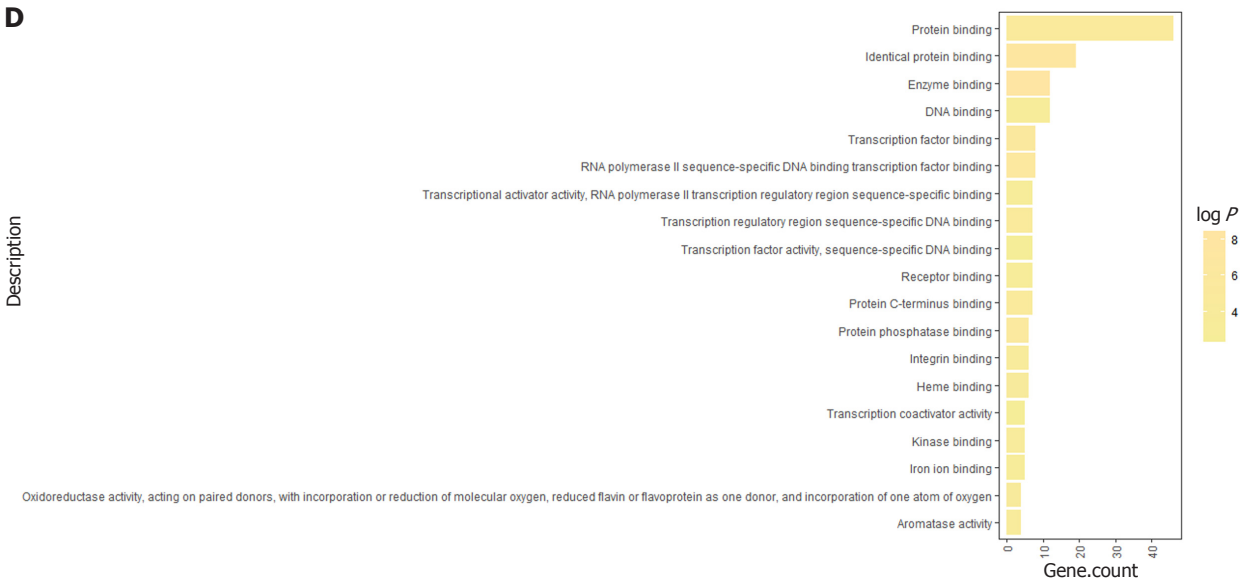
2.9 一贯煎对肝组织中α-SMA、IL-6、Arg-1、CD206、CD163 mRNA转录水平影响 qRT-PCR结果显示: 与正常组相比, 模型组的α-SMA、IL-6 mRNA转录水平显著升高, M2型巨噬细胞标志物Arg-1、CD206、CD163 mRNA转录水平显著降低(P<0.05或P<0.01); 与模型组相比, 一贯煎组α-SMA、IL-6的mRNA转录水平显著降低(P<0.05或P<0.01), Arg-1、CD206、CD163 mRNA转录水平显著升高(P<0.05或P<0.01), 见图6.

3 讨论

网络药理可以帮助探究药物、靶点与疾病之间的相互作用, 尤其适用于成分复杂的中药复方[14]. 通过药物作用靶点和疾病靶点构建PPI子网络, 可以在更大范围寻找有效的潜在作用靶点, 进一步预测药物作用机制[15,16]. 本研究基于人类PPI网络以药物作用靶点和疾病靶点为节点构建一贯煎-肝纤维化PPI子网络, 利用RWR算法筛选一贯煎治疗肝纤维化的关键靶点.

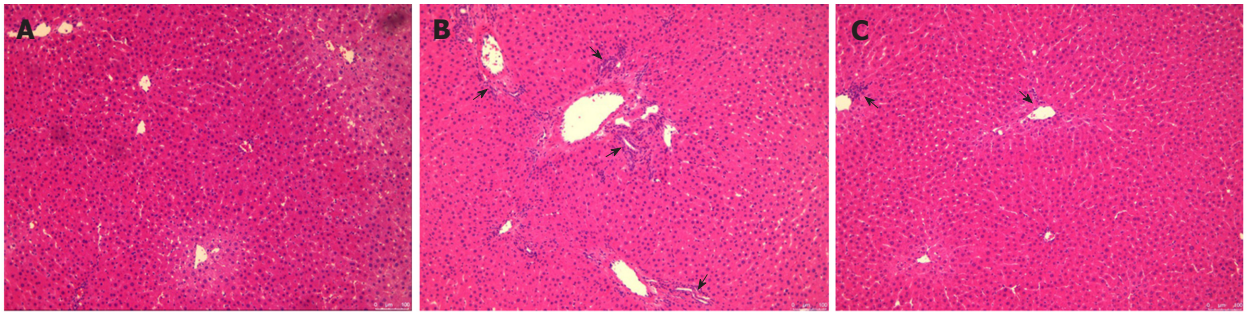
根据RWR评分, 与一贯煎作用靶点亲和度较高的前10位基因有STAT6、SRC、MAPK3、STX1A、EP300、STAT3、PLG、CTNNB1、CDKN1B、CANX. 其中多数基因与肝纤维化的形成和逆转密切相关: 转录因子家族中的成员, 信号转导和转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)以及STAT6在细胞生长、分化等基本细胞过程中发挥着至关重要的作用[17]. 其中, 抑制STAT3表达水平, 能够减少


A
hsa05200:Pathways in cancer
hsa05163:Human cytomegalovirus infection
hsa04151:PI3K-Akt signaling pathway
hsa05167:Kaposi sarcoma-associated herpesvirus infection
hsa05161:Hepatitis B
hsa04933:AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications
hsa05203:Viral carcinogenesis
hsa05165:Human papillomavirus infection
hsa04062:Chemokine signaling pathway
hsa05417:Lipid and atherosclerosis
hsa05215:Prostate cancer
hsa05207:Chemical carcinogenesis - receptor activation
hsa05206:MicroRNAs in cancer
hsa05205:Proteoglycans in cancer
hsa04810:Regulation of actin cytoskeleton
hsa04068:FoxO signaling pathway
hsa05166:Human T-cell leukemia virus 1 infection
hsa04917:Prolactin signaling pathway
hsa04015:Rap1 signaling pathway
hsa05208:Chemical carcinogenesis - reactive oxygen species
hsa04935:Growth hormone synthesis, secretion and action
hsa04926:Relaxin signaling pathway
hsa01522:Endocrine resistance
hsa05226:Gastric cancer
hsa05221:Acute myeloid leukemia
hsa05220:Chronic myeloid leukemia
hsa05170:Human immunodeficiency virus 1 infection
hsa05160:Hepatitis C
hsa05131:Shigellosis
hsa05010:Alzheimer disease
hsa04931:Insulin resistance
hsa04919:Thyroid hormone signaling pathway
hsa04625:C-type lectin receptor signaling pathway
hsa04550:Signaling pathways regulating pluripotency of stem cells
hsa04510:Focal adhesion
hsa04360:Axon guidance
hsa04066:HIF-1 signaling pathway
hsa04664:Fc epsilon RI signaling pathway
hsa04630:JAK-STAT signaling pathway
Description
0
5
10
15
20
25
Gene.count
log P
15
12
9
6
3
B
Positive regulation of transcription from RNA polymerase II promoter
Positive regulation of gene expression
Signal transduction
Positive regulation of transcription, DNA-templated
Negative regulation of transcription from RNA polymerase II promoter
Negative regulation of gene expression
Positive regulation of cell proliferation
Positive regulation of cell migration
Negative regulation of apoptotic process
Transcription from RNA polymerase II promoter
Response to drug
Negative regulation of transcription, DNA-templated
Negative regulation of cell proliferation
Cellular response to tumor necrosis factor
Cell adhesion
Inflammatory response
Immune response
Cellular response to lipopolysaccharide
Aging
Cytokine-mediated signaling pathway
Description
0
5
10
15
Gene.count
log P
8
6
4
C
Cytoplasm
Plasma membrane
Cytosol
Nucleoplasm
Extracellular region
Extracellular exosome
Extracellular space
Macromolecular complex
Glutamatergic synapse
Endoplasmic reticulum membrane
Perinuclear region of cytoplasm
Focal adhesion
Cell surface
Transcription factor complex
RNA polymerase II transcription factor complex
Membrane raft
Euchromatin
Endoplasmic reticulum lumen
Cell junction
Description
0
10
20
30
Gene.count
log P
5
4
3



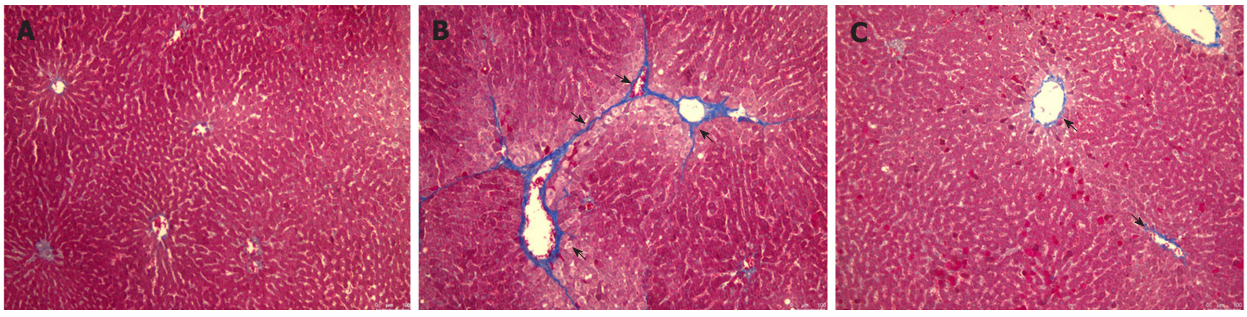
DOI: 10.11569/wcjd.v31.i7.256 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 2　一贯煎治疗肝纤维化关键基因GO富集分析和KEGG富集分析. A: KEGG富集分析; B: GO生物进程分析; C: GO细胞成分分析; D: GO分子功能分析. GO: 基因本体; KEGG: 京都基因和基因组百科全书.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i7.256 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

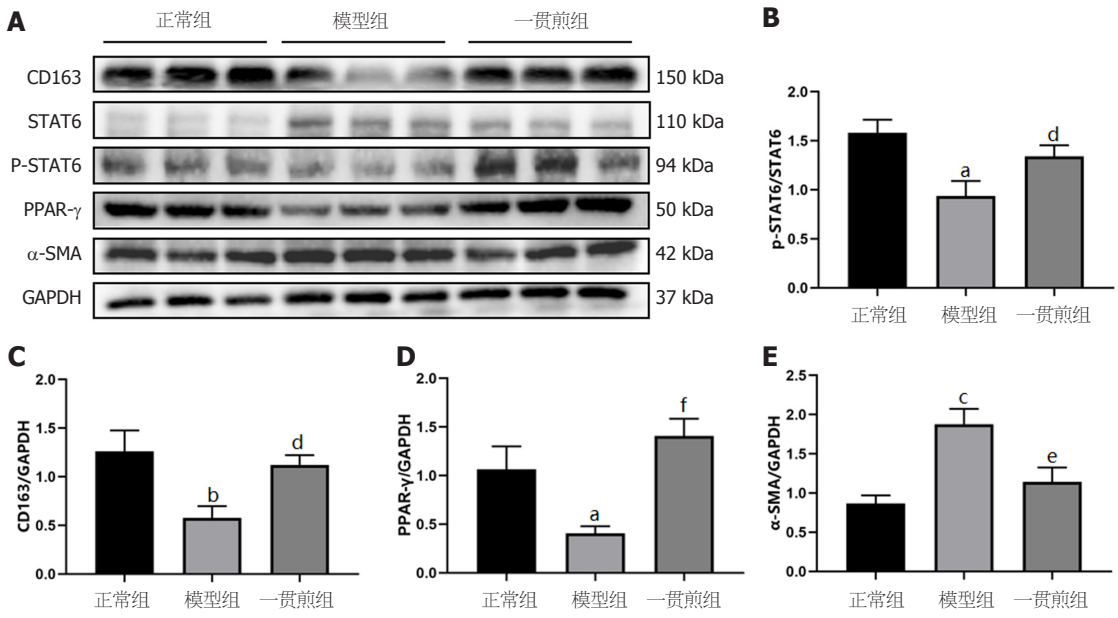
图 3　HE染色(200×). A: 正常组; B: 模型组; C: 一贯煎组. 黑色箭头: 炎性细胞浸润.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i7.256 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 4　Masson染色(200×). A: 正常组; B: 模型组; C: 一贯煎组. 黑色箭头: 胶原纤维增生.

细胞外基质沉积, 减轻肝纤维化[18]. STAT6的磷酸化可以诱导肝脏巨噬细胞向抗炎(M2)型转换[19]. M2型巨噬细胞在肝纤维化消退过程中, 也发挥逆转纤维化的作用[20]. 如M2型巨噬细胞可以表达Arg-1对抑制和消除纤维化极为重要[21]; M2型巨噬细胞分泌的外泌体中microRNA-411-5p可以下调钙调素调节蛋白表达抑制肝星状细胞活化, 从而逆转肝纤维化[22]. 原癌基因酪氨酸蛋白激酶(proto-oncogene tyrosine-protein kinase, SRC)通过STAT3、蛋白激酶B等磷酸化, 从而调节各种生物活性, 包括细胞存活、增殖和迁移[23,24]. 研究表明SRC促进肝



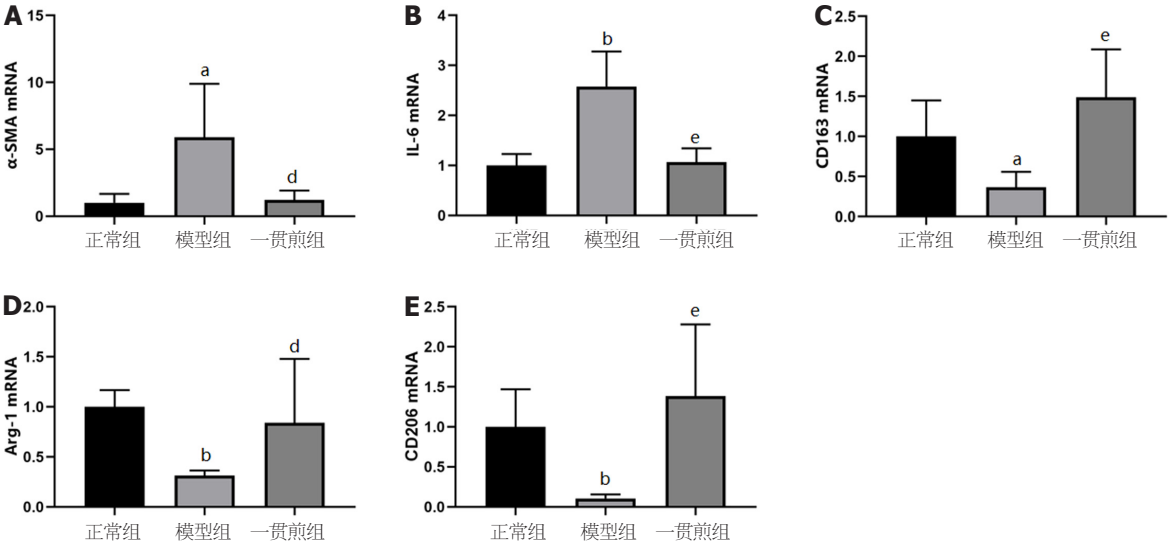
DOI: 10.11569/wcjd.v31.i7.256 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 5　各组大鼠肝组织α-SMA、STAT6、p-STAT6、PPAR-γ、CD163蛋白表达水平分析. A: 各组大鼠肝组织中α-SMA、STAT6、p-STAT6、PPAR-γ、CD163蛋白表达的代表性条带; B: p-STAT6蛋白表达水平的统计结果; C: CD163蛋白表达水平的统计结果; D: PPAR-γ蛋白表达水平的统计结果; E: α-SMA蛋白表达水平的统计结果. 数据以平均值±SEM表示, n = 3, ^{a}P<0.05, 与正常组比较; ^{b}P<0.01, 与正常组比较; ^{c}P<0.001, 与正常组比较; ^{d}P<0.05, 与模型组比较; ^{e}P<0.01, 与模型组比较; ^{f}P<0.001, 与模型组比较. α-SMA: α-平滑肌肌动蛋白; STAT6: 信号转导和转录激活因子6; p-STAT6: 磷酸化信号转导和转录激活因子6; PPAR-γ: 过氧化物酶体增殖物激活受体-γ; CD163: 白细胞分化抗原163.

星状细胞活化, 刺激转化生长因子-β的产生, 抑制SRC的表达可以预防肝纤维化的形成[25]. 组蛋白乙酰基转移酶EP300[26]、细胞内支架蛋白β-catenin(由CTNNB1编码产生)[27]、细胞周期抑制蛋白p27(由CDKN1B编码产生)[28]以及ER应激关键因子钙连蛋白(由CANX编码产生)[29]的表达均可通过减少肝星状细胞活化或促进肝星状细胞凋亡, 来改善肝纤维化. 纤溶酶原(plasminogen, PLG)是血液中的一种纤溶因子, 会促进低密度脂蛋白的摄取导致巨噬细胞发泡, 实验表明, 抑制PLG可减少巨噬细胞发泡, 从而减轻非酒精性脂肪性肝炎导致的纤维化[30]. 以上结果显示通过PPI子网络筛选得到的关键基因可以作为抗肝纤维化的潜在治疗基因, 为一贯煎抗肝纤维化的机制研究提供理论依据.

对亲和度前50个关键基因进行通路富集分析, 结果表明一贯煎抗肝纤维化作用涉及多个通路, 如PI3K-Akt信号通路、FoxO信号通路、HIF-1信号通路、JAK-STAT信号通路等. 研究显示, PI3K/Akt信号通路在调控细胞增殖、凋亡方面发挥重要作用, 肝康片可以激活PI3K/Akt信号通路, 抑制下游相关凋亡基因, 减少肝细胞凋亡, 有效减轻大鼠肝纤维化, 保护肝脏[31]. FoxO信号通路可以诱导线粒体自噬, 从而减轻肝脏氧化应激反应, 缓解肝组织损伤[32]. HIF-1信号通路是应答缺氧应激的关键通路, HIF-1α是缺氧诱导因子1(hypoxia-inducible factor-1, HIF-1)的一个亚型, 肝损伤会引起肝缺氧和HIF-1α持续激活, 导致生长促进因子持续产生, 最终引起胶原蛋白的累积和肝纤维化的形成[33]. 通过抑制HIF-1α的表达, 可以减缓肝组织纤维化进程[34]. JAK-STAT信号通路主要由酪氨酸激酶相关受体、Janus激酶以及信号转导和转录激活因子组成, 可以被白细胞介素4、IL-6等细胞因子激活, 调控靶基因转录与表达, 在肝纤维化的形成过程发挥重要的调控作用[35]. 徐冲等[36]发现高车前素通过干预JAK1/STAT3信号通路可有效减轻CCl_4诱导小鼠肝纤维化程度和炎症小鼠的肝损伤和炎症程度. 因此, 一贯煎抗肝纤维化的主要途径可能参与多条通路, 涉及缺氧, 细胞增殖、凋亡, 氧化应激等多个环节.

根据网络药理学结果, 选择RWR结果评分最高的STAT6基因进行动物实验验证, 以探究一贯煎抗纤维化的作用机制. PPAR-γ属于核受体超家族, 是一种配体激活的转录因子[37]. PPAR-γ是M2型巨噬细胞成熟的必要条件[38], 其与STAT6的相互作用能够促使巨噬细胞向M2型极化[39]. Western blot和qRT-PCR实验表明一贯煎可以促进STAT6蛋白磷酸化, 上调PPAR-γ表达, 同时, M2型巨噬细胞标志物CD163蛋白及CD206、Arg-1 mRNA转录水平增加, 提示一贯煎促进巨噬细胞向M2型极化. 此外, 说明一贯煎通过调控STAT6磷酸化诱导巨噬细胞极化可以作为抗肝纤维化的靶点, 在一定程度上验证了本次网络



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i7.256 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 6　各组大鼠肝组织α-SMA, IL-6、Arg-1、CD206、CD163 mRNA转录水平分析. A: α-SMA mRNA转录水平的统计结果; B: IL-6 mRNA转录水平的统计结果; C: CD163 mRNA转录水平的统计结果; D: Arg-1 mRNA转录水平的统计结果; E: CD206 mRNA转录水平的统计结果. 数据以平均值±SEM表示, n = 3, ^{a}P<0.05, 与正常组比较; ^{b}P<0.01, 与正常组比较; ^{d}P<0.05, 与模型组比较; ^{e}P<0.01, 与模型组比较. α-SMA: α-平滑肌肌动蛋白; IL-6: 白细胞介素6; Arg-1: 精氨酸酶1; CD206: 白细胞分化抗原206; CD163: 白细胞分化抗原163.

药理学结果的可靠性.

4 结论

本研究借助网络药理学方法探究一贯煎治疗肝纤维化可能的作用靶标及途径, 预测一贯煎可以通过多种成分、多条通路治疗肝纤维化. 通过实验验证发现一贯煎可以通过调控STAT6/PPAR-γ通路促进巨噬细胞向M2型极化, 发挥逆转肝纤维化的作用, 为后续深入研究一贯煎治疗肝纤维化的作用机制提供科学依据.

文章亮点

实验背景

肝纤维化是慢性肝病向肝硬化发展过程中的重要过程, 阻止、甚至逆转肝纤维化进程具有重要临床意义. 中医对肝纤维化虽无确定病名, 但肝纤维化的主要临床表现可将其归属于“胁痛”、“积聚”或“鼓胀”等范畴, 在中医药宝库中留有大量治疗此类疾病的珍贵方剂, 其中一贯煎配伍精当, 是治疗肝纤维化肝肾阴虚证的首选方剂.

实验动机

探索一贯煎治疗肝纤维化作用机制对于其开发和推广具有重要意义.

实验目标

通过网络药理学方法探索一贯煎治疗肝纤维化机制的潜在作用机制.

实验方法

通过搜索文献和TCMSP数据库收集一贯煎成分及靶点, GeneCard、OMIM数据库收集肝纤维化疾病靶点. 基于STRING数据库构建一贯煎-肝纤维化蛋白互作子网络, 应用重启随机游走算法获得一贯煎治疗肝纤维化的关键基因, 通过基因本体富集分析与京都基因和基因组百科全书通路分析关键基因主要参与的生物学过程与信号通路. 进行实验验证. 给予四氯化碳油溶液建立肝纤维化大鼠模型. 并用一贯煎进行治疗. 收集大鼠血清和肝组织. 检测血清肝功能指标天冬氨酸转氨酶、丙氨酸转氨酶变化. HE、Masoon染色观察肝脏病理学变化. Western blot法和qRT-PCR法检测一贯煎对肝纤维化标志α-平滑肌肌动蛋白(α-smooth muscle actin, α-SMA)、炎症标志物白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)、关键基因信号转导和转录激活因子6(signal transducer and activator of transcription 6, STAT6)、p-STAT6、过氧化物酶体增殖物激活受体-γ(peroxisome proliferatoractivated receptor-γ, PPAR-γ)、M2巨噬细胞标志白细胞分化抗原163(cluster of differentiation 163, CD163)、精氨酸酶1(arginase I, Arg-1)、白细胞分化抗原206(cluster of differentiation 206, CD206)蛋白表达及mRNA转录水平的影响.

实验结果

收集得到一贯煎成分52个, 靶点186个, 肝纤维化疾病靶

点1080个, 得到一贯煎治疗肝纤维化亲和度前10的关键基因有STAT6、SRC、MAPK3、STX1A、EP300、STAT3、PLG、CTNNB1、CDKN1B、CANX. GO富集分析和KEGG富集分析结果显示主要涉及信号转导、凋亡过程的负调控等生物进程; 细胞质、细胞外区域等细胞组分; 酶结合、受体结合等分子功能. 涉及PI3K-Akt信号通路、FoxO信号通路等. 实验验证结果发现, 一贯煎能够改善大鼠肝功能, 减轻纤维化, 降低α-SMA表达及IL-6的mRNA转录水平, 促进STAT6磷酸化, 提高PPAR-γ、CD163蛋白表达和Arg-1、CD206、CD163 mRNA转录水平.

实验结论

网络药理学预测结果显示一贯煎可以通过多种成分、多条通路治疗肝纤维化, STAT6、SRC、MAPK3、STX1A、EP300、STAT3、PLG、CTNNB1、CDKN1B、CANX是一贯煎治疗肝纤维化的关键基因. 实验验证证明一贯煎可以减轻肝纤维化症状, 与调控STAT6/PPAR-γ通路促进巨噬细胞向M2型极化有关.

展望前景

本研究借助网络药理学方法对一贯煎治疗肝纤维化作用机制进行预测, 并对预测结果进行了简单验证, 但仅对亲和度评分最高的基因进行了基本验证, 还需对其他基因及机制进行进一步研究, 有望为一贯煎治疗肝纤维化的作用机制及药物开发提供新思路.

5 参考文献

1 Kisseleva T, Brenner D. Molecular and cellular mechanisms of liver fibrosis and its regression. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2021; 18: 151-166 [PMID: 33128017 DOI: 10.1038/s41575-020-00372-7]

2 Ginès P, Castera L, Lammert F, Graupera I, Serra-Burriel M, Allen AM, Wong VW, Hartmann P, Thiele M, Caballeria L, de Knegt RJ, Grgurevic I, Augustin S, Tsochatzis EA, Schattenberg JM, Guha IN, Martini A, Morillas RM, Garcia-Retortillo M, de Koning HJ, Fabrellas N, Pich J, Ma AT, Diaz MA, Roulot D, Newsome PN, Manns M, Kamath PS, Krag A; LiverScreen Consortium Investigators. Population screening for liver fibrosis: Toward early diagnosis and intervention for chronic liver diseases. *Hepatology* 2022; 75: 219-228 [PMID: 34537988 DOI: 10.1002/hep.32163]

3 徐列明, 刘平, 沈锡中, 吴亚云, 平键. 肝纤维化中西医结合诊疗指南(2019年版). 中国中西医结合杂志 2019; 39: 1286-1295

4 郑嘉琦, 张定棋, 简迅, 刘伟, 陈佳美, 慕永平, 徐莹. 经典名方一贯煎治疗慢性肝病的临床与基础研究进展. 上海中医药杂志 2021; 55: 96-100 [DOI: 10.16305/j.1007-1334.2021.2003280]

5 彭婉, 马骁, 王建, 曾南, 董泰玮, 李雷, 李敏. 麦冬化学成分及药理作用研究进展. 中草药 2018; 49: 477-488

6 李小辉, 袁名睿, 陆雪萍, 陆礼和, 李战国, 梅双喜, 王京昆, 董汛. 麦冬的化学成分研究. 中草药 2021; 52: 3804-3809

7 张波泳, 江振作, 王跃飞, 杨龙, 杨帆, 于卉娟. UPLC/ESI-Q-TOF MS法分析鲜地黄、生地黄、熟地黄的化学成分. 中成药 2016; 38: 1104-1108

8 Ru J, Li P, Wang J, Zhou W, Li B, Huang C, Li P, Guo Z, Tao W, Yang Y, Xu X, Li Y, Wang Y, Yang L. TCMSP: a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines. *J Cheminform* 2014; 6: 13 [PMID: 24735618 DOI: 10.1186/1758-2946-6-13]

9 Wang Y, Wang Q, Huang H, Huang W, Chen Y, McGarvey PB, Wu CH, Arighi CN; UniProt Consortium. A crowdsourcing open platform for literature curation in UniProt. *PLoS Biol* 2021; 19: e3001464 [PMID: 34871295 DOI: 10.1371/journal.pbio.3001464]

10 Stelzer G, Rosen N, Plaschkes I, Zimmerman S, Twik M, Fishilevich S, Stein TI, Nudel R, Lieder I, Mazor Y, Kaplan S, Dahary D, Warshawsky D, Guan-Golan Y, Kohn A, Rappaport N, Safran M, Lancet D. The GeneCards Suite: From Gene Data Mining to Disease Genome Sequence Analyses. *Curr Protoc Bioinformatics* 2016; 54: 1.30.1-1.30.33 [PMID: 27322403 DOI: 10.1002/cpbi.5]

11 Whirl-Carrillo M, McDonagh EM, Hebert JM, Gong L, Sangkuhl K, Thorn CF, Altman RB, Klein TE. Pharmacogenomics knowledge for personalized medicine. *Clin Pharmacol Ther* 2012; 92: 414-417 [PMID: 22992668 DOI: 10.1038/clpt.2012.96]

12 Szklarczyk D, Gable AL, Nastou KC, Lyon D, Kirsch R, Pyysalo S, Doncheva NT, Legeay M, Fang T, Bork P, Jensen LJ, von Mering C. The STRING database in 2021: customizable protein-protein networks, and functional characterization of user-uploaded gene/measurement sets. *Nucleic Acids Res* 2021; 49: D605-D612 [PMID: 33237311 DOI: 10.1093/nar/gkaa1074]

13 Sherman BT, Hao M, Qiu J, Jiao X, Baseler MW, Lane HC, Imamichi T, Chang W. DAVID: a web server for functional enrichment analysis and functional annotation of gene lists (2021 update). *Nucleic Acids Res* 2022; 50: W216-W221 [PMID: 35325185 DOI: 10.1093/nar/gkac194]

14 Zhang R, Zhu X, Bai H, Ning K. Network Pharmacology Databases for Traditional Chinese Medicine: Review and Assessment. *Front Pharmacol* 2019; 10: 123 [PMID: 30846939 DOI: 10.3389/fphar.2019.00123]

15 Wei X, Hou W, Liang J, Fang P, Dou B, Wang Z, Sai J, Xu T, Ma C, Zhang Q, Cheng F, Wang X, Wang Q. Network Pharmacology-Based Analysis on the Potential Biological Mechanisms of Sinisan Against Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Front Pharmacol* 2021; 12: 693701 [PMID: 34512330 DOI: 10.3389/fphar.2021.693701]

16 Yu J, Fu Y, Zeng L, Zheng Y. Investigating the active components of Huatan Tongjing decoction for the treatment of polycystic ovary syndrome via network pharmacology. *Chem Biol Drug Des* 2022; 100: 515-524 [PMID: 35822313 DOI: 10.1111/cbdd.14117]

17 Kong X, Horiguchi N, Mori M, Gao B. Cytokines and STATs in Liver Fibrosis. *Front Physiol* 2012; 3: 69 [PMID: 22493582 DOI: 10.3389/fphys.2012.00069]

18 Tang M, Chen Y, Li B, Sugimoto H, Yang S, Yang C, LeBleu VS, McAndrews KM, Kalluri R. Therapeutic targeting of STAT3 with small interference RNAs and antisense oligonucleotides embedded exosomes in liver fibrosis. *FASEB J* 2021; 35: e21557 [PMID: 33855751 DOI: 10.1096/fj.202002777RR]

19 Li Y, Sheng Q, Zhang C, Han C, Bai H, Lai P, Fan Y, Ding Y, Dou X. STAT6 up-regulation amplifies M2 macrophage anti-inflammatory capacity through mesenchymal stem cells. *Int Immunopharmacol* 2021; 91: 107266 [PMID: 33321466 DOI: 10.1016/j.intimp.2020.107266]

20 Cheng D, Chai J, Wang H, Fu L, Peng S, Ni X. Hepatic macrophages: Key players in the development and progression of liver fibrosis. *Liver Int* 2021; 41: 2279-2294 [PMID: 33966318 DOI: 10.1111/liv.14940]

21 Pesce JT, Ramalingam TR, Mentink-Kane MM, Wilson MS, El Kasmi KC, Smith AM, Thompson RW, Cheever AW, Murray PJ, Wynn TA. Arginase-1-expressing macrophages suppress Th2 cytokine-driven inflammation and fibrosis. *PLoS Pathog* 2009; 5: e1000371 [PMID: 19360123 DOI: 10.1371/journal.ppat.1000371]

22 Wan Z, Yang X, Liu X, Sun Y, Yu P, Xu F, Deng H. M2

macrophage-derived exosomal microRNA-411-5p impedes the activation of hepatic stellate cells by targeting CAMSAP1 in NASH model. *iScience* 2022; 25: 104597 [PMID: 35789846 DOI: 10.1016/j.isci.2022.104597]
23 Jiang XL, Deng B, Deng SH, Cai M, Ding WJ, Tan ZB, Chen RX, Xu YC, Xu HL, Zhang SW, Zhang SQ, Liu B, Zhang JZ. Dihydrotanshinone I inhibits the growth of hepatoma cells by direct inhibition of Src. *Phytomedicine* 2022; 95: 153705 [PMID: 34538671 DOI: 10.1016/j.phymed.2021.153705]
24 Zhang L, Zhou F, Drabsch Y, Gao R, Snaar-Jagalska BE, Mickanin C, Huang H, Sheppard KA, Porter JA, Lu CX, ten Dijke P. USP4 is regulated by AKT phosphorylation and directly deubiquitylates TGF-β type I receptor. *Nat Cell Biol* 2012; 14: 717-726 [PMID: 22706160 DOI: 10.1038/ncb2522]
25 Seo HY, Lee SH, Lee JH, Kang YN, Hwang JS, Park KG, Kim MK, Jang BK. Src Inhibition Attenuates Liver Fibrosis by Preventing Hepatic Stellate Cell Activation and Decreasing Connetive Tissue Growth Factor. *Cells* 2020; 9 [PMID: 32120837 DOI: 10.3390/cells9030558]
26 Zhao J, Peng L, Cui R, Guo X, Yan M. Dimethyl α-ketoglutarate reduces CCl(4)-induced liver fibrosis through inhibition of autophagy in hepatic stellate cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2016; 481: 90-96 [PMID: 27823933 DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.11.010]
27 Rong X, Liu J, Yao X, Jiang T, Wang Y, Xie F. Human bone marrow mesenchymal stem cells-derived exosomes alleviate liver fibrosis through the Wnt/β-catenin pathway. *Stem Cell Res Ther* 2019; 10: 98 [PMID: 30885249 DOI: 10.1186/s1328701912042]
28 Wang L, Bai G, Chen F. Human bone marrow mesenchymal stem cells suppress the proliferation of hepatic stellate cells by inhibiting the ubiquitination of p27. *Biochem Cell Biol* 2017; 95: 628-633 [PMID: 28746817 DOI: 10.1139/bcb20170127]
29 He L, Hou X, Fan F, Wu H. Quercetin stimulates mitochondrial apoptosis dependent on activation of endoplasmic reticulum stress in hepatic stellate cells. *Pharm Biol* 2016; 54: 3237-3243 [PMID: 27572285 DOI: 10.1080/13880209.2016.1223143]
30 Tomonari Y, Iwaki T, Arakawa T, Umemura K. Inhibition of plasminogen suppresses fibrosis and macrophage foaming in a nonalcoholic steatohepatitis mouse model. *Fundam Clin Pharmacol* 2022; 36: 827-836 [PMID: 35261068 DOI: 10.1111/fcp.12774]
31 郝志明, 窦琴, 包晓云. 基于PI3K/Akt信号通路探讨肝康片对四氯化碳致肝纤维化大鼠肝功能的保护机制. 现代消化及介入诊疗 2020; 25: 188-192
32 廖丹, 钱波, 徐敏. FoxO1转录因子与肝纤维化的关系研究进展. 中国医药导报 2019; 16: 54-57
33 Zhan L, Huang C, Meng XM, Song Y, Wu XQ, Yang Y, Li J. Hypoxia-inducible factor-1alpha in hepatic fibrosis: A promising therapeutic target. *Biochimie* 2015; 108: 1-7 [PMID: 25447141 DOI: 10.1016/j.biochi.2014.10.013]
34 张禹, 黄秋思, 刘定, 杨沈秋. 疏肝化瘀益气法对肝纤维化大鼠HIF-1α、VEGF表达的影响. 吉林中医药 2020; 40: 230-233 [DOI: 10.13463/j.cnki.jlzyy.2020.02.027]
35 潘金, 琚坚. JAK/STAT信号转导通路在肝纤维化形成中的作用. 临床肝胆病杂志 2013; 29: 393-396
36 徐冲, 秦小东, 任丽, 罗先钦. 基于JAK1/STAT3信号通路研究高车前素对肝纤维化小鼠的影响. 中草药 2022; 53: 6093-6100
37 Li J, Guo C, Wu J. The Agonists of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-γ for Liver Fibrosis. *Drug Des Devel Ther* 2021; 15: 2619-2628 [PMID: 34168433 DOI: 10.2147/DDDT.S310163]
38 Odegaard JI, Ricardo-Gonzalez RR, Goforth MH, Morel CR, Subramanian V, Mukundan L, Red Eagle A, Vats D, Brombacher F, Ferrante AW, Chawla A. Macrophage-specific PPARgamma controls alternative activation and improves insulin resistance. *Nature* 2007; 447: 1116-1120 [PMID: 17515919 DOI: 10.1038/nature05894]
39 Lee YJ, Kim BM, Ahn YH, Choi JH, Choi YH, Kang JL. STAT6 Signaling Mediates PPARγ Activation and Resolution of Acute Sterile Inflammation in Mice. *Cells* 2021; 10 [PMID: 33652833 DOI: 10.3390/cells10030501]

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4月8日; 31(7): 268-274

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i7.268

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

胃癌患者血清人附睾蛋白4、糖链抗原72-4、胃泌素-17水平检测意义

施玲芳, 王秀芳, 吕赛华

施玲芳, 王秀芳, 吕赛华, 绍兴文理学院附属医院消化内科 浙江省绍兴市 312000

施玲芳, 主治医师, 研究方向为消化内科.

作者贡献分布: 此课题由施玲芳负责课题设计、文章撰写; 王秀芳、吕赛华负责实验操作.

通讯作者: 施玲芳, 主治医师, 312000, 浙江省绍兴市越城区中兴南路999号, 绍兴文理学院附属医院消化内科. shangdunshang@163.com

收稿日期: 2022-12-22
修回日期: 2023-02-03
接受日期: 2023-03-27
在线出版日期: 2023-04-08

Significance of serum levels of HE4, CA72-4, and G-17 in patients with gastric cancer

Ling-Fang Shi, Xiu-Fang Wang, Sai-Hua Lv

Ling-Fang Shi, Xiu-Fang Wang, Sai-Hua Lv, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Shaoxing University, Shaoxing 312000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Ling-Fang Shi, Attending Doctor, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Shaoxing University, No. 999 Zhongxing South Road, Yuecheng District, Shaoxing 312000, Zhejiang Province, China. shangdunshang@163.com

Received: 2022-12-22
Revised: 2023-02-03
Accepted: 2023-03-27
Published online: 2023-04-08

Abstract

BACKGROUND

Human epididymis protein 4 (HE4), carbohydrate antigen 72-4 (CA72-4), and gastrin-17 (G-17) are involved in the development of gastric cancer. *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection is a known pathogenic factor associated with gastric cancer.

AIM

To investigate the significance of serum levels of HE4, CA72-4, and G-17 in patients with gastric cancer.

METHODS

One hundred patients with gastric cancer treated at our hospital from January 2016 to January 2020 were retrospectively selected as research subjects, and they were divided into either an infection group (n = 79) or a non-infection group (n = 21) according to *H. pylori* infection status. Clinical data and serum levels of HE4, CA72-4, and G-17 were compared between the two groups. The relationship between serum levels of HE4, CA72-4, and G-17 and *H. pylori* infection was analyzed. Serum HE4, CA72-4, and G-17 levels and *H. pylori* infection of patients with different clinical outcomes were compared. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was performed to evaluate the predictive value of serum levels of HE4, CA72-4, and G-17 and *H. pylori* infection in patients with gastric cancer.

RESULTS

There was no significant difference in gender, age, clinical stage, depth of invasion, lymph node metastasis, or distant metastasis between the two groups (P > 0.05). The levels of serum HE4, CA72-4, and G-17 in the infection group were significantly higher than those in the non-infection group (P < 0.05). Logistic regression analysis showed that serum HE4, CA72-4, and G-17 levels were significantly correlated with *H. pylori* infection in gastric cancer patients (P < 0.05). The levels of HE4, CA72-4, and G-17 and *H. pylori* infection in dead patients with gastric cancer were higher than those in surviving patients (P < 0.05). ROC curve analysis showed that the AUC of HE4, CA72-4, G-17, and *H.*

pylori infection combined to predict the clinical outcome of patients with gastric cancer was 0.900, which was higher than that of any one of them alone.

CONCLUSION

Serum levels of HE4, CA72-4, and G-17 in patients with gastric cancer infected with *H. pylori* are significantly increased. Clinical detection of HE4, CA72-4, and G-17 is helpful to predict the clinical outcome of patients with gastric cancer.

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

Key Words: Gastric cancer; *Helicobacter pylori*; Clinical outcome; HE4; CA72-4; G-17

Citation: Shi LF, Wang XF, Lv SH. Significance of serum levels of HE4, CA72-4, and G-17 in patients with gastric cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(7): 268-274
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i7/268.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i7.268

摘要

背景

人附睾蛋白4(human epididymis protein 4, HE4)、糖链抗原72-4(carbohydrate antigen 72-4, CA72-4)、胃泌素-17(gastrin-17, G-17)参与胃癌发生发展, 而幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染是一种已知与胃癌相关的发病因素.

目的

探究胃癌患者血清HE4、CA72-4、G-17水平检测意义.

方法

回顾性选取2016-01/2020-01我院100例胃癌患者作为研究对象, 根据*H. pylori*感染与否分组, 其中感染组(n = 79), 非感染组(n = 21). 比较两组临床资料、HE4、CA72-4、G-17水平, 分析HE4、CA72-4、G-17与*H. pylori*感染的关系, 比较不同临床结局患者HE4、CA72-4、G-17水平、*H. pylori*感染情况, 绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线, 评价HE4、CA72-4、G-17水平、*H. pylori*感染情况对胃癌患者临床结局的预测价值.

结果

两组性别、年龄、临床分期、浸润深度、淋巴结转移及远处转移比例比较, 差异无统计学意义; 感染组血清HE4、CA72-4、G-17水平高于非感染组, 差异有统计学意义(P<0.05); Logistic回归分析, 结果显示HE4、CA72-4、G-17与胃癌患者*H. pylori*感染显著相关(P<0.05); 胃癌病死患者HE4、CA72-4、G-17水平、*H. pylori*感染率均高于生存患者, 差异有统计学意义(P<0.05); 绘制HE4、CA72-4、G-17水平、*H. pylori*感染预测胃癌患者临床结局的ROC曲线, 结果显示HE4、CA72-4、G-17水平、*H. pylori*感染联合预测胃癌患者临床结局的AUC为0.900, 较上述诊断单一预测价值更高.

结论

胃癌*H. pylori*感染患者血清HE4、CA72-4、G-17水平明显升高, 临床对其检测, 有助于预测胃癌患者临床结局.

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

关键词: 胃癌; 幽门螺杆菌; 临床结局; HE4; CA72-4; G-17

核心提要: 胃癌患者血清人附睾蛋白4、糖链抗原72-4、胃泌素-17水平明显升高与幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染密切相关, 可作为胃癌临床结局的预测指标, 联合*H. pylori*感染检测可提高胃癌临床结局预测准确性.

文献来源: 施玲芳, 王秀芳, 吕赛华. 胃癌患者血清人附睾蛋白4、糖链抗原72-4、胃泌素-17水平检测意义. 世界华人消化杂志 2023; 31(7): 268-274
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i7/268.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i7.268

0 引言

胃癌是消化系统常见恶性肿瘤, 近年来, 其发病率逐年增长, 且发病人群逐渐趋于年轻化, 严重影响患者生命安全及生活质量[1-3]. 胃癌发生、发展是多因素、多步骤共同参与过程, 认为诱发胃癌的各种致病因子可单独或共同作用于其发生及演变[4]. 一般情况下, 胃癌早期无典型临床症状, 临床结局较差, 病理活检及直观检查为其诊断金标准, 但其属于侵入性操作, 患者接受度不高. 因此, 临床寻找一种有效、简便的方法对胃癌患者诊断及临床结局预测尤为关键. 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染是一种已知与胃癌相关的发病因素, 且与胃癌患者临床结局具有明显相关性[5,6]. 近年来, 血清学标志物检查为胃癌筛查研究热点, 具有操作方便、无创、安全及价格低廉等优势, 广泛应用于临床[7]. 人附睾蛋白4(human epididymis protein 4, HE4)、糖链抗原72-4(carbohydrate antigen 72-4, CA72-4)、胃泌素-17(gastrin-17, G-17)参与胃癌发生发展, 但其与*H. pylori*感染关系的研究较为鲜见. 基于此, 本研究观察胃癌患者血清HE4、CA72-4、G-17水平, 分析其与*H. pylori*感染

及临床结局的相关性, 旨在为临床诊疗及临床结局预测提供参考依据. 结果如下.

1 材料和方法

1.1 材料 本研究经医院医学伦理委员会审核批准, 回顾性选取2016-01/2020-01我院100例胃癌患者作为研究对象, 纳入标准: (1)均经术后病理学证实为胃癌, 参考文献[8]相关标准评价临床分期、浸润深度、淋巴结转移及远处转移; (2)年龄18岁-65岁; (3)纳入研究前两个月内未接受非甾体抗炎药、胃黏膜保护剂、抗生素及抑酸剂等治疗; (4)患者自愿签署知情同意书; 排除标准: (1)合并肝、肾、肺、心等重要脏器功能障碍者; (2)合并其他部位恶性肿瘤者; (3)合并免疫系统疾病者; (4)存在恶性肿瘤家族遗传史者. 经碳14呼气试验测定*H. pylori*感染与否, 根据*H. pylori*感染与否分组, 其中感染组(n = 79), 非感染组(n = 21).

1.2 方法 受试者均于空腹状态下采集5 mL肘静脉血, 3500 r/min离心处理10 min, 分离血清, 置于-80 ℃环境下待检; 采用日立7600型全自动生化分析仪以酶联免疫吸附法测定G-17水平, 试剂盒购自芬兰BIOHIT公司; 采用Elecsys2010电化学发光仪以电化学发光法测定血清HE4、CA72-4水平, 试剂盒购自罗氏公司; 操作严格遵循试剂盒及仪器说明书进行.

统计学处理 采用统计学软件SPSS 21.0处理数据, 计量资料采取Bartlett方差齐性检验与Shapiro—Wilk法正态性检验, 均确认具备方差齐性且近似服从正态布, 以mean±SD描述, 组间比较采用独立样本t检验, 多组间检验采用SNK-q检验; 计数资料用n(%)表示、χ^2检验; 影响因素分析采用Logistic多因素回归模型; 相关性分析采用Pearson相关性模型; 预测价值采用绘制受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)曲线得到曲线下面积(areas under the curve, AUC)进行评; P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 两组临床资料 两组性别、年龄、临床分期、浸润深度、淋巴结转移及远处转移比例比较, 差异无统计学意义. 见表1.

2.2 两组血清HE4、CA72-4、G-17水平比较 感染组血清HE4、CA72-4、G-17水平高于非感染组, 差异有统计学意义(P<0.05). 见表2, 图1.

2.3 HE4、CA72-4、G-17与*H. pylori*感染的关系 以胃癌患者是否发生*H. pylori*感染为因变量(否 = 0, 是 = 1), 将HE4、CA72-4、G-17作为自变量(自变量赋值: HE4、CA72-4、G-17均以平均值为界, ≤平均值 = 1, > 平均值 = 2), 纳入Logistic回归分析, 结果显示HE4、CA72-4、G-17与胃癌患者*H. pylori*感染显著相关(P<0.05). 见表3.

2.4 不同临床结局患者HE4、CA72-4、G-17水平、*H. pylori*感染情况比较 100例胃癌患者1年内病死17例, 存活83例. 胃癌病死患者HE4、CA72-4、G-17水平、*H. pylori*感染率均高于生存患者, 差异有统计学意义(P<0.05). 见表4.

2.5 HE4、CA72-4、G-17水平、*H. pylori*感染情况对胃癌患者临床结局的预测价值 以病死患者为阳性样本, 生存患者为阴性样本, 绘制HE4、CA72-4、G-17水平、*H. pylori*感染预测胃癌患者临床结局的ROC曲线(图2), 结果显示HE4、CA72-4、G-17水平、*H. pylori*感染预测胃癌患者临床结局的AUC分别为0.824、0.736、0.707、0.874, 应用Logistic二元回归拟合, 返回预测概率Logit(p), 将其作为独立检验变量, 构建各指标预测诊断的AUC为0.900, 较上述诊断单一预测价值更高, 见表5.

3 讨论

临床认为, *H. pylori*感染可能是引起慢性胃炎与萎缩性胃炎的重要危险因素, 若萎缩性胃炎患者伴有较高水平的*H. pylori*感染量, 往往会导致胃黏膜细胞DNA改变, 这可能是胃癌发病的前提条件[9,10], 但具体机制尚未完全明确. 相关研究指出, 胃癌患者*H. pylori*感染率介于17.5%-86.2%之间[11]. 本研究中胃癌患者*H. pylori*感染率为79%, 与上述研究结果相符, 提示临床工作中需注重对*H. pylori*感染的控制, 而胃癌患者具有较高的*H. pylori*感染率, 控制*H. pylori*感染, 是预防胃癌发生的重要环节.

随着近年来免疫学、分子生物学、细胞工程学及其相应新技术的不断发展, 发现诸多具有临床价值的肿瘤标志物. HE4是最先在人附睾管上皮细胞中发现的一种小分子蛋白质, 最初推测其可能与男性精子成熟有关, 但后来研究证实其在卵巢癌组织中呈特异性表达状态, 可能是卵巢癌的一种较好的标志物[12]. 随着临床研究的不断深入, HE4已被证实在胃癌中可促进胃癌细胞增殖、加速肿瘤细胞在组织中浸润与生长, 研究发现其可通过上调基质金属蛋白酶9及血管内皮生长因子表达, 对肿瘤细胞增殖及迁移发挥作用[13]. CA72-4是一种高分子量类糖蛋白分子, 最早发现于肠道与卵巢肿瘤中, 肺、胃等肿瘤中同样呈高表达[14], 人体细胞自正常向恶性转化过程中, 新陈代谢致使细胞表面糖蛋白及糖脂变化, 从而导致肿瘤细胞表面糖类抗原升高, 黄喜顺等学者[15]研究指出, 胃癌患者血清CA72-4水平明显高于胃良性病变及健康人群, 其用于诊断胃癌的准确度可达80%, 已成为重要的胃癌诊断及分期参考指标, 其含量高低与胃癌分期、淋巴结受累、浸润转移等密切相关. G-17主

表 1　两组临床资料比较[n(%)]

项目	感染组(n = 79)	非感染组(n = 21)	χ^2	P
性别				
男	54(68.35)	15(71.43)	0.073	0.787
女	25(31.65)	6(28.57)		
年龄				
＜60岁	30(37.97)	10(47.62)	0.643	0.423
≥60岁	49(62.03)	11(52.38)		
临床分期				
Ⅱ期	27(34.18)	9(42.86)	0.543	0.461
Ⅲ期	52(65.82)	12(57.14)		
浸润深度				
T1、T2	31(39.24)	8(38.10)	0.009	0.924
T3、T4	48(60.76)	13(61.90)		
淋巴结转移				
有	21(26.58)	4(19.05)	0.502	0.479
无	58(73.42)	17(80.95)		

表 2　两组血清HE4、CA72-4、G-17水平比较(mean ± SD)

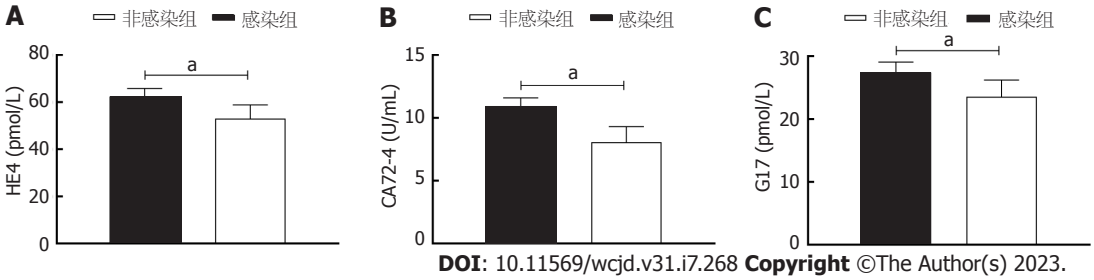
组别	例数	HE4(pmol/L)	CA72-4(U/mL)	G-17(pmol/L)
感染组	79	62.37 ± 15.41	10.92 ± 3.01	27.41 ± 7.42
非感染组	21	53.01 ± 12.83	8.06 ± 2.74	23.56 ± 5.83
t		2.555	3.940	2.259
P		0.012	0.001	0.026

HE4: 人附睾蛋白4; CA72-4: 糖链抗原72-4; G-17: 胃泌素-17.

表 3　HE4、CA72-4、G-17与*H. pylori*感染的关系

因素	β	S.E.	Wald χ^2	OR	95%CI	P
HE4	3.175	0.424	56.057	23.916	17.418-32.837	＜0.001
CA72-4	3.183	0.414	59.126	24.128	19.233-30.269	＜0.001
G-17	3.231	0.409	62.391	25.295	18.069-35.411	＜0.001

HE4: 人附睾蛋白4; CA72-4: 糖链抗原72-4; G-17: 胃泌素-17; *H. pylori*: 幽门螺杆菌.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i7.268 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 1　感染组与非感染组血清HE4、CA72-4、G-17水平比较. A: 感染组与非感染组血清HE4水平比较; B: 感染组与非感染组血清CA72-4水平比较; C: 感染组与非感染组血清G-17水平比较. HE4: 人附睾蛋白4; CA72-4: 糖链抗原72-4; G-17: 胃泌素-17.

表 4　不同临床结局患者HE4、CA72-4、G-17水平、*H. pylori*感染情况比较

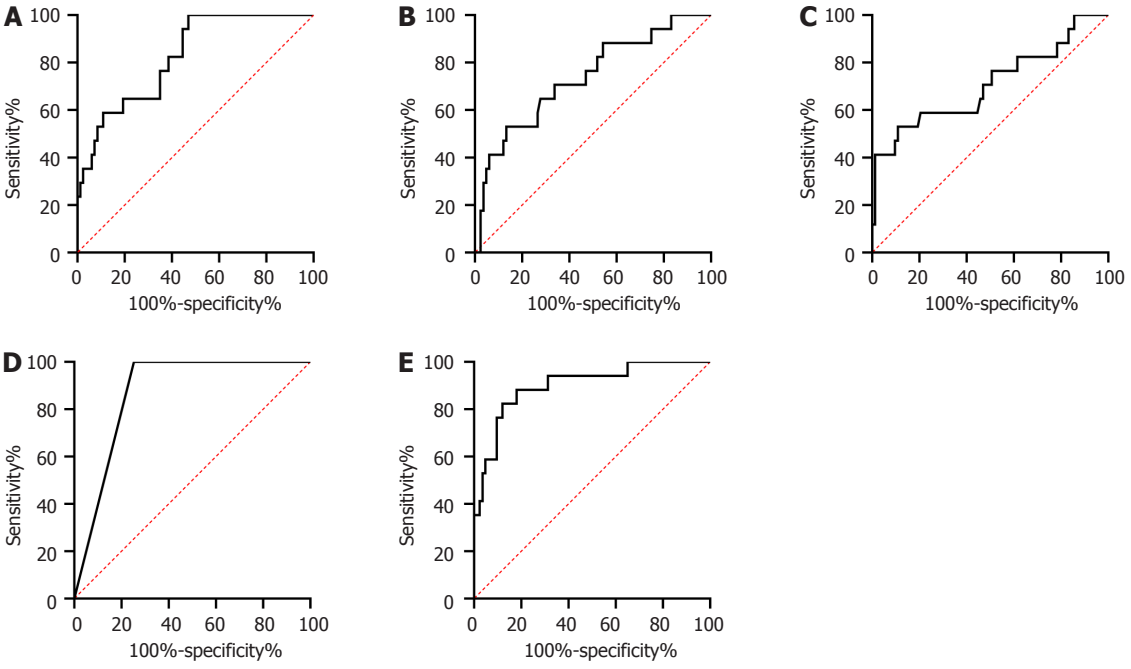
临床结局	例数	HE4(pmol/L)	CA72-4(U/mL)	G-17(pmol/L)	*H. pylori*感染率[*n*(%)]
病死	17	67.92 ± 17.16	13.41 ± 5.06	30.14 ± 9.24	17(100.00)
存活	83	58.86 ± 14.06	9.69 ± 4.08	25.87 ± 6.38	62(74.70)
t/χ^2		2.329	3.284	2.315	4.026
P		0.022	0.001	< 0.001	0.045

HE4: 人附睾蛋白4; CA72-4: 糖链抗原72-4; G-17: 胃泌素-17; *H. pylori*: 幽门螺杆菌.

表 5　HE4、CA72-4、G-17水平、*H. pylori*感染情况对胃癌患者临床结局的预测价值

指标	AUC	95%CI	*P*
HE4	0.824	0.725-0.922	< 0.001
CA72-4	0.736	0.602-0.870	< 0.001
G-17	0.707	0.551-0.864	< 0.001
*H. pylori*感染	0.874	0.807-0.940	< 0.001
联合诊断	0.900	0.817-0.983	< 0.001

HE4: 人附睾蛋白4; CA72-4: 糖链抗原72-4; G-17: 胃泌素-17; *H. pylori*: 幽门螺杆菌.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i7.268 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 2　HE4、CA72-4、G-17水平、*H. pylori*感染预测胃癌患者临床结局的ROC曲线. A: HE4预测价值; B: CA72-4预测价值; C: G-17预测价值; D: *H. pylori*感染预测价值; E: 各指标联合预测价值. HE4: 人附睾蛋白4; CA72-4: 糖链抗原72-4; G-17:胃泌素-17; *H. pylori*: 幽门螺杆菌.

要分泌对象为G细胞, G细胞为典型的开放型细胞, 以胃窦最多. 其次分别是胃底、十二指肠及空肠等处, 当胃部疾病发生后, 胃黏膜功能会出现不同程度变化, G-17被释放入血, 导致血液中其水平升高[16,17], 研究表明[18], 胃泌素与早期胃癌发展关系密切. 因此, G-17可作为早期胃癌的诊断指标. 本研究中胃癌*H. pylori*感染患者血清HE4、CA72-4、G-17水平高于非感染组, 且Logistic回归分析显示, HE4、CA72-4、G-17与胃癌患者*H. pylori*感染独立相关, 提示胃癌*H. pylori*感染患者HE4、CA72-4、G-17处于高表达状态. *H. pylori*感染为胃癌发生的始动因子, *H. pylori*可通过调控相关信号通路, 分泌大量致病因子, 长期持续*H. pylori*感染会导致炎性反应及免疫

反应[18], 产生致癌物质, 促使肿瘤标志物HE4、CA72-4、G-17过量释放, 从而对癌前疾病进展发挥一定作用.

目前已有研究证实, *H. pylori*感染与胃癌患者临床结局具有显著相关性[19]. 本研究中HE4、CA72-4、G-17与胃癌患者*H. pylori*感染独立相关, 推测死亡患者可能存在血清HE4、CA72-4、G-17水平过高, 故进行进一步分析显示, 胃癌病死患者HE4、CA72-4、G-17水平、*H. pylori*感染率均高于生存患者, 充分说明临床检测HE4、CA72-4、G-17水平、*H. pylori*感染情况可一定程度预测患者临床结局情况. 分析原因, 可能是由于*H. pylori*分泌尿素酶、细胞空泡毒素等物质, 刺激胃黏膜组织产生炎症反应, 激活免疫系统, 大量释放致癌物质, HE4、CA72-4、G-17过度释放, 加剧病情进展有关. 本研究ROC曲线表明HE4、CA72-4、G-17水平、*H. pylori*感染情况联合预测胃癌患者临床结局的AUC为0.900, 较单一预测价值更高, 可能原因在于各指标参与胃癌发生发展的机制不足, 联合应用, 可协同补充, 进一步提高预测效能, 临床可积极采用.

4 结论

综上所述, 胃癌*H. pylori*感染患者血清HE4、CA72-4、G-17水平明显升高, 临床检测HE4、CA72-4、G-17水平及*H. pylori*感染, 有助于预测胃癌患者临床结局预测.

文章亮点

实验背景

胃癌发生、发展是多因素、多步骤共同参与过程, 认为诱发胃癌的各种致病因子可单独或共同作用于其发生及演变, 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染、人附睾蛋白4(human epididymis protein 4, HE4)、糖链抗原72-4(carbohydrate antigen 72-4, CA72-4)、胃泌素-17(gastrin-17, G-17)均与胃癌发生发展有关.

实验动机

本研究通过检测HE4、CA72-4、G-17, 了解HE4、CA72-4、G-17与胃癌患者*H. pylori*感染的关系, 并探讨HE4、CA72-4、G-17及*H. pylori*感染在胃癌患者临床结局预测中的应用价值.

实验目标

HE4、CA72-4、G-17及*H. pylori*感染均与胃癌发生发展密切相关, 可用于胃癌筛查及临床结局预测, 联合检测可提高预测价值, 从而指导临床制定治疗方案.

实验方法

采用酶联免疫吸附法测定G-17水平,电化学发光法测定血清HE4、CA72-4水平, HE4、CA72-4、G-17与*H. pylori*感染的关系, 比较不同临床结局患者HE4、CA72-4、G-17与*H. pylori*感染, 建立ROC曲线比较各指标单独及联合预测临床结局的价值.

实验结果

胃癌患者血清HE4、CA72-4、G-17水平明显升高, 且与*H. pylori*感染有关, 且各指标联合检测对胃癌患者临床结局具有较大的预测效能.

实验结论

胃癌患者血清HE4、CA72-4、G-17水平明显升高与*H. pylori*感染密切相关, 可作为胃癌临床结局的预测指标, 联合*H. pylori*感染检测可提高胃癌临床结局预测准确性.

展望前景

进一步筛查更多有效的生物标志物以提高对胃癌临床结局的预测效能, 以及增加样本量确定预测临床结局的最佳临界值.

5 参考文献

1 Shitara K, Bang YJ, Iwasa S, Sugimoto N, Ryu MH, Sakai D, Chung HC, Kawakami H, Yabusaki H, Lee J, Saito K, Kawaguchi Y, Kamio T, Kojima A, Sugihara M, Yamaguchi K; DESTINY-Gastric01 Investigators. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Gastric Cancer. *N Engl J Med* 2020; 382: 2419-2430 [PMID: 32469182]

2 陈弟, 蒋道达, 何鑫琦, 吴练练, 于红刚, 罗和生. 基于深度学习的放大蓝激光成像和放大窄带成像模式下早期胃癌识别模型的诊断效果对比. 中华消化杂志 2021; 41: 606-621 [DOI: 10.3760/cma.j.cn311367-20201021-00619]

3 王伟, 周颖, 蒋桂英, 魏睿, 陈曦, 奚玲, 李飞. XPNPEP2在胃癌组织中的表达及其临床意义. 实用医学杂志 2019; 35: 1393-1396 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2019.09.008]

4 Shitara K, Van Cutsem E, Bang YJ, Fuchs C, Wyrwicz L, Lee KW, Kudaba I, Garrido M, Chung HC, Lee J, Castro HR, Mansoor W, Braghiroli MI, Karaseva N, Caglevic C, Villanueva L, Goekkurt E, Satake H, Enzinger P, Alsina M, Benson A, Chao J, Ko AH, Wainberg ZA, Kher U, Shah S, Kang SP, Tabernero J. Efficacy and Safety of Pembrolizumab or Pembrolizumab Plus Chemotherapy vs Chemotherapy Alone for Patients With First-line, Advanced Gastric Cancer: The KEYNOTE-062 Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2020; 6: 1571-1580 [PMID: 32880601]

5 琼咏拉措, 巴雷, 文江平, 杨力. 血清相关标志物CEA, CA50, CA19-9对Hp阳性胃癌患者的诊断价值研究. 实用癌症杂志 2020; 35: 1056-1059 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5930.2020.07.004]

6 Choi IJ, Kim CG, Lee JY, Kim YI, Kook MC, Park B, Joo J. Family History of Gastric Cancer and Helicobacter pylori Treatment. *N Engl J Med* 2020; 382: 427-436 [PMID: 31995688]

7 杨莉, 李晓南, 杨晓雪. 血清肿瘤标志物CEA、CA19-9及CA724联合检测在胃癌诊断中的价值分析. 临床和实验医学杂志 2020; 19: 416-420 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2020.04.015]

8 邱海波, 周志伟. NCCN胃癌临床实践指南2017年第五版更新要点解读. 中华胃肠外科杂志 2018; 21: 160-164 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2018.02.008]

9 Tan AH, Lim SY, Mahadeva S, Loke MF, Tan JY, Ang BH, Chin KP, Mohammad Adnan AF, Ong SMC, Ibrahim AI, Zulkifli N, Lee JK, Lim WT, Teo YT, Kok YL, Ng TY, Tan AGS, Zulkifle

IM, Ng CK, Ee SS, Arafin S, Mohamad Shukori K, Vadivelu JS, Marras C, Fox SH, Lang AE. Helicobacter pylori Eradication in Parkinson's Disease: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Mov Disord* 2020; 35: 2250-2260 [PMID: 32894625]
10 Graham DY, Canaan Y, Maher J, Wiener G, Hulten KG, Kalfus IN. Rifabutin-Based Triple Therapy (RHB-105) for Helicobacter pylori Eradication: A Double-Blind, Randomized, Controlled Trial. *Ann Intern Med* 2020; 172: 795-802 [PMID: 32365359]
11 Zhang LF, Liu XQ, Zhang Y, Deng GH, Pareek M, Lalvani A. A prospective longitudinal study evaluating a T-cell-based assay for latent tuberculosis infection in health-care workers in a general hospital in Beijing. *Chin Med J (Engl)* 2013; 126: 2039-2044 [PMID: 23769554]
12 魏春丽, 李婷, 王永红, 夏江, 王伍姣. 联合检测IL-6 FIB CA125及HE4对早期卵巢癌的诊断价值. 中国妇幼保健 2021; 36: 3666-3669 [DOI: 10.19829/j.zgfybj.issn.1001-4411.2021.16.003]
13 汪义泳, 陈友国, 管玉宇, 李亚梅, 杜景云. 人附睾蛋白4通过上调MMP9及VEGF降低顺铂对卵巢癌细胞增殖和迁移的影响. 国际检验医学杂志 2020; 41: 87-90 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2020.01.022]
14 李绍雪, 张承顺, 陈文生. 血清CEA、AFP、CA72-4联合检测评价胃癌分化程度的效能. 现代消化及介入诊疗 2021; 26: 305-308, 313 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2021.03.005]
15 黄喜顺, 苏军凯, 邓立新, 张鸣青, 邱耀辉. PG、G-17、CA72-4、CEA联合检测在胃癌筛查中的应用. 西北国防医学杂志 2019; 40: 341-346 [DOI: 10.16021/j.cnki.1007-8622.2019.06.003]
16 张力, 汤玮, 岳芙蓉, 彭科瑜. 血清PG、G-17、CDH-17在胃癌中的表达及其诊断意义. 实用癌症杂志 2020; 35: 1258-1261 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5930.2020.08.010]
17 姚海云, 刘伦琴. 血清CA125、G-17和血浆D-D、M2-PK四者联合检测在胃癌早期诊断的价值分析. 现代医学 2019; 47: 179-182 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-7562.2019.02.016]
18 廖阳, 鲁礼静, 刘巧庆, 岑朝. Hp感染致胃癌发病机制的研究进展. 右江医学 2022; 50: 149-152 [DOI: 10.3969/j.issn.1003-1383.2022.02.012]
19 于嫔, 朱蔚远, 彭文斌, 范月娥.胃癌患者Hp感染与TNM分期及肿瘤恶性程度的关系分析. 中国中西医结合消化杂志 2020; 28: 663-667 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-038X.2020.09.04]

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4月8日; 31(7): 275-281

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i7.275

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

临床实践 CLINICAL PRACTICE

采用双因素理论支持下的照顾者介入护理对功能性消化不良患儿遵医行为、症状改善的影响

朱红玲, 张丽香, 郑聪霞

朱红玲, 张丽香, 丽水市妇幼保健院输液室 浙江省丽水市 323000

郑聪霞, 丽水市妇幼保健院护理部 浙江省丽水市 323000

朱红玲, 本科, 主管护师, 研究方向为儿内科护理.

作者贡献分布: 朱红玲负责研究过程的实施和论文的撰写; 张丽香负责课题的设计; 郑聪霞负责研究试剂和相关工具的提供.

通讯作者: 张丽香, 主任护师, 323000, 浙江省丽水市妇幼保健院寿尔福路7号, 丽水市妇幼保健院输液室. njjbbl@163.com

收稿日期: 2023-02-01
修回日期: 2023-02-18
接受日期: 2023-03-20
在线出版日期: 2023-04-08

Effect of caregiver intervention nursing based on two-factor theory on compliance behavior and symptom improvement in children with functional dyspepsia

Hong-Ling Zhu, Li-Xiang Zhang, Cong-Xia Zheng

Hong-Ling Zhu, Li-Xiang Zhang, Infusion Room, Health Commission of Lishui, Lishui 323000, Zhejiang Province, China

Cong-Xia Zheng, Department of Nursing, Health Commission of Lishui, Lishui 323000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Li-Xiang Zhang, Chief Nurse, Infusion Room, Health Commission of Lishui, No. 7 Shouerfu Road, Lishui 323000, Zhejiang Province, China. njjbbl@163.com

Received: 2023-02-01
Revised: 2023-02-18
Accepted: 2023-03-20
Published online: 2023-04-08

Abstract

BACKGROUND

Functional dyspepsia (FD) is a clinically common functional gastrointestinal disease, and its occurrence is closely related to eating habits and psychological characteristics. Since the children are too young to master self-care skills, it is particularly important for them to receive caregiver intervention nursing based on two-factor theory.

AIM

To explore the effect of caregiver interventional care based on two-factor theory on compliance behavior, sleep quality, and family satisfaction in children with FD.

METHODS

The clinical data of 100 children with FD treated at our hospital from January 2019 to December 2020 were included in this retrospective study, and they were divided into either a control group or a study group according to the order of filing, with 50 cases in each group. Both groups were given routine nursing care, and the study group was additionally given caregiver interventional care based on two-factor theory. The intervention lasted for 2 wk. The medical compliance behavior, symptom improvement, family satisfaction, anxiety degree before and after intervention, sleep quality, and family function were compared between the two groups.

RESULTS

The rate of compliance with medicine, diet, sleep, and mood in the study group was higher than that in the control group ($P < 0.05$). After 2 wk of intervention, the scores of separation anxiety, fear of physical injury, panic disorder, and generalized anxiety ($P < 0.05$), the scores of sleep

resistance, sleep anxiety, daytime sleepiness, and delayed falling asleep ($P < 0.05$), the scores of family-intra-family systemic relationship, family-individual relationship, and family-social unit relationship ($P < 0.05$), and the scores of belching, epigastric pain, epigastric distension, and early satiety ($P < 0.05$) were significantly lower in the study group than in the control group ($P < 0.05$). Satisfaction with family functioning was higher in the study group than in the control group (92.00% *vs* 74.00%, $P < 0.05$).

CONCLUSION

Caregiver intervention nursing based on two-factor theory can help children with FD establish compliance behaviors, reduce anxiety, control clinical symptoms, improve sleep quality, and improve family satisfaction.

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

Key Words: Functional dyspepsia; Two-factor theory; Caregiver intervention nursing; Routine nursing; Family function

Citation: Zhu HL, Zhang LX, Zheng CX. Effect of caregiver intervention nursing based on two-factor theory on compliance behavior and symptom improvement in children with functional dyspepsia. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(7): 275-281
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i7/275.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i7.275

摘要

背景

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是临床常见功能性胃肠病, 其发生与饮食习惯、心理特征密切相关, 但由于患儿年龄过小, 并未掌握自我护理技能, 因此对其进行双因素理论支持下的照顾者介入护理尤为重要.

目的

探讨双因素理论支持下的照顾者介入护理对FD患儿遵医行为、睡眠质量及家庭功能满意度的影响.

方法

前瞻性选取2019-01/2020-12我院100例FD患儿, 随机分组, 各50例. 对照组采取常规护理, 研究组基于对照组采取双因素理论支持下的照顾者介入护理, 连续干预2周. 统计2组遵医行为、症状改善及干预前后睡眠质量、家庭功能.

结果

研究组用药、饮食、睡眠、情绪遵医率高于对照组(P<0.05); 干预2 wk后研究组上床睡觉抵触、睡眠焦虑、白天思睡、入睡延迟评分低于对照组(P<0.05); 干预2周后研究组家庭与家庭内系统关系、家庭与个体关系、家庭与社会单元的关系评分低于对照组(P<0.05); 干预2 wk后研究组嗳气、上腹痛、上腹胀、早饱评分低于对照组(P<0.05); 研究组家庭功能满意度高于对照组(92.00% *vs* 74.00%, P<0.05).

结论

双因素理论支持下的照顾者介入护理可帮助FD患儿建立遵医行为, 控制临床症状, 改善睡眠质量.

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

关键词: 功能性消化不良; 双因素理论; 照顾者介入护理; 常规护理; 家庭功能

核心提要: 在常规护理基础上实施双因素理论支持下的照顾者介入护理, 给予功能性消化不良患儿音乐运动疗法、腹部热敷等护理措施, 有助于缓解临床症状, 改善睡眠质量, 提高家庭功能满意度.

文献来源: 朱红玲, 张丽香, 郑聪霞. 采用双因素理论支持下的照顾者介入护理对功能性消化不良患儿遵医行为、症状改善的影响. 世界华人消化杂志 2023; 31(7): 275-281
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i7/275.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i7.275

0 引言

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)可见于任何年龄段, 据统计, FD发病率占儿科门诊40%, 表现为上腹胀、上腹痛等症状, 若未及时医治, 极易引起生长发育延迟, 成为困扰患儿及其家庭重大健康问题[1-3]. 现阶段, FD的治疗以促消化道、促胃动力药物为主, 大多数患儿经上述药物治疗后预后较好, 效果已得到诸多研究者肯定[4-6]. 新近研究指出, FD发生与不良饮食结构、心理因素等因素存在强相关性[7]. 由此可见, FD患儿治疗不应局限于药物, 还需重视饮食、心理干预, 以期获得更为理想效果. 需注意的是, FD患儿受发病年龄影响, 难以实施有效自我护理行为, 指导其家庭照顾者参与护理尤为重要[8]. 双因素理论由美国心理学家、行为科学家弗雷德里克·赫茨伯格提出, 主张从激励、保健2个方面展开护理, 目的在于控制、干预对象临床症状, 消除其负面心理, 促进其疾病转归. FD患儿的治疗效果差, 恐惧害怕、心里压力大是主要的影响因素. 但是与常规护理的比较的研究不多, 因此本研究首次以双因素理论为指导, 制定照顾者介入护理计划, 分析其对FD患儿睡眠、症状及家庭功能的影响, 为改善FD的护理方法提供借鉴. 如下.

1 材料和方法

1.1 材料 前瞻性选取2019-01/2020-12我院100例FD患儿,

纳入标准: (1)符合FD诊断标准[9]: 3 d食欲不振, 见食不贪, 饭量较病前减少1/3-2/3, 发病最短时间2 wk; (2)患儿年龄(3-10)岁, 患病期间居家修养, 暂时向幼儿园或小学请假; (3)均有1名照顾者, 与患儿共同生活时间1年以上; (4)患儿监护人知晓并签署同意书. 排除标准: (1)其他消化系统疾病; (2)脏器功能病变; (3)精神疾病; (4)同时参与其他临床研究; (5)其他病因所致嗳气、上腹胀、上腹胀; (6)严重影响发育的遗传疾病. 随机数字表法分组, 各50例. 本研究经医院伦理委员会审核通过.

1.2 方法 2组患儿均接受补液、纠正水电解质紊乱、口服葡萄糖酸锌口服液等常规治疗.

1.2.1 对照组: 采取常规护理, 即合理配比饮食, 少吃薯片、辣条、糖块等零食, 多喝白开水; 加强户外活动, 增强体质和抗病能力, 注意气候变化, 及时增减衣服, 尤应避免腹部受凉.

1.2.2 研究组: 基于对照组采取双因素理论支持下的照顾者介入护理: (1)建组: 由1名护士长、2名专科护士、1名照顾者组成照顾者介入护理小组, 护士长制定护理计划、人员分配, 专科护士与照顾者共同落实护理计划, 均接受照顾者介入护理及双因素理论培训; (2)制定照顾者介入护理计划: 在中国知网、万方等数据库搜索“FD”、“患儿”、“照顾者介入护理”、“双因素理论”等相关内容, 结合患儿临床表现、用药史、家庭功能制定照顾者介入护理计划; (3)实施照顾者介入护理计划: 以双因素理论为根据, 从保健、激励等2个方面实施照顾者介入护理计划, 保健因素是指导致FD患儿感觉不适、痛苦因素(睡眠不佳、腹痛腹胀明显、服药行为不佳), 激励因素是指FD患儿感受舒适和愉悦的因素(动画片奖励、小红花奖励).

①保健因素: a: 腹痛、腹胀: 给予腹部按摩, 以肚脐至剑突距离的2/3为半径, 双掌重替, 顺时针左手在下, 逆时针右手在下, 要求紧贴皮肤, 顺时针100圈, 逆时针100圈, 频率为40圈/min, 进餐完毕后进行腹部按摩, (2-3)次/d, 均由照顾者完成; 或是腹背部热敷: 取侧卧位, 食盐包裹沿其脊柱及脊柱两侧自上而下反复热敷按摩, (10-15) min/次, (3-5)次/d, 均由照顾者完成, 期间注意询问食盐包热度, 适当调整; 或是益生菌干预: 照顾者遵医嘱购买益生菌, 如复方嗜酸乳杆菌片、双歧杆菌乳杆菌三联活菌片, 结合患儿年龄、病情酌情使用益生菌, 注意益生菌冷藏, 取出后立即使用, 避免高温加热, 饭后食用, 勿与牛奶、奶粉、米饭等一同食用; b: 睡眠不佳: 采取亲子泡脚, 每日晚8:30-9:00, 专科护士微信提醒照顾者进行泡脚, 水温为43 ℃, 水高以没过脚踝为准, 泡脚时间为(15-20) min, 必要时帮助患儿按摩神门穴、内关穴、足三里、三阴交等穴位; 或是失眠操, 取平卧位, 拇指指尖放于耳尖, 双手自然并拢在头上, 按揉中指指尖交叉处(百会穴), 点揉30次, 其次按摩印堂穴, 拇指和食指指腹提捏30次, 最后按揉太阳穴, 位于眉梢后约一横指的凹陷处; ②激励: a: 动画片干预: 当患儿出现哭闹时, 播放患儿喜欢动画片, 并询问他们喜欢的角色、角色性格等, 以熊来了举例说明, 你最喜欢熊大还是光头强啊? 那你为什么喜欢熊大啊, 是不是熊大很勇敢、很坚强啊, 遇见什么事都信心满满的? 注意沟通交流期间禁止使用好疼、好害怕等负性语言, 多应用“是不是像小蚊子咬了一口啊”或“一点都不疼”等暗示性、鼓励性语言; b: FD线下活动: 专科护士组织FD线下活动, 如涂鸦游戏, 指导患儿与照顾者选取卡通人物或动物, 其中FD患儿为主, 照顾者为辅, 共同设计涂鸦图片, 叮嘱照顾者多采取鼓励性语言, 如: “宝贝, 你好棒啊”, “天哪, 我都没想到用这个颜色, 你是怎么想到的呢, 宝贝”, 时间20 min; 随后由患儿介绍涂鸦作品名称、内涵等, 最后由专科护士评出一等奖(10名)、二等级(20名)、三等奖(20名), 分发奖品, 保证每名患儿均会获奖; c: 音乐运动疗法: 居家治疗期间, 于电视投放当下热门儿歌, 年龄不足6岁患儿, 选择《我是一条小青龙》、《铃儿响叮当》、《健康歌》、《虫儿飞》等, 年龄超过6岁患儿, 选择《小苹果》、《小小少年》、《共产儿童团歌》等, 同时照顾者在前方根据歌曲类型带领患儿进行舞动, 不愿配合者, 可通过奖励小红花, 或被动活动(腹部按摩)等帮助其活动; 公园游玩期间, 可携带音乐玩具, 并通过放风筝、抓蜻蜓等引起患儿活动. 2组连续干预2 wk, 见图1.

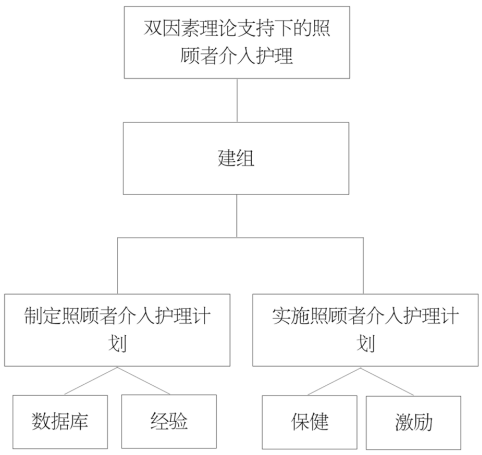
1.2.3 评价指标: 两组均于干预前、干预2 wk后评估观察指标, 鉴于FD患儿年龄较小, 遵医行为、睡眠质量及家庭功能等量表均由家属协助完成, 可通过提问或自主填写等多种形式完成量表调查, 专人负责查漏补缺, 保证两组有效量表回收均为100%.

入院当天, 采用院内自制调查问卷收集患儿性别、年龄、病程、临床表现及其与照顾者关系、照顾者文化程度.

采用自制遵医行为问卷(信度系数0.94, 效度0.92)从用药、饮食、睡眠、情绪4个方面评估, 均采取0-4分评分法, 4分为完全遵医, 2-3分为一般遵医, 0-1分为不遵医. 总遵医率 = 完全遵医率+一般遵医率.

应用儿童睡眠习惯问卷(CSHQ)[10]从上床睡觉抵触、睡眠焦虑、白天思睡、入睡延迟等4个维度评估, 采取1-3分计分法, 依次为很少、有时、经常, 分值越高睡眠问题越严重.

应用Feethan家庭功能量表(FFFS)[11]从家庭与社会单元的关系、家庭与家庭内亚系统关系、家庭与个体关系3个维度评估, 采用Likert 7级评分法(1-7分), 采用



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i7.275 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 1　双因素理论支持下的照顾者介入护理.

Porter计分法, 即测量现实状况与期望之间的差异, 产生1个差异分, 差异分范围为0-6分, 差异分分值越大说明现实状况与期望状况之间的差距越大, 对家庭功能越不满意.

症状改善情况[12]涉及嗳气、上腹痛、上腹胀、早饱4项症状, 由专业医护人员根据家属症状进行计分评价, 采用0-4分评分法, 分值越高症状越严重.

统计学处理 应用SPSS 22.0处理数据, 计量资料以(mean±SD)表示, 行t检验, 计数资料以n(%)表示, 行χ^2检验, P<0.05表明差异有统计学意义.

2 结果

2.1 临床资料 2组性别、年龄、与照顾者关系、照顾者文化程度、临床表现、病程等资料均衡可比(P>0.05, 见表1).

2.2 遵医行为 研究组用药、饮食、睡眠、情绪遵医率高于对照组(P<0.05, 见表2).

2.3 CSHQ评分 干预前2组CSHQ评分比较, 无显著差异, 干预2 wk后研究组上床睡觉抵触、睡眠焦虑、白天思睡、入睡延迟评分低于对照组(P<0.05, 见表3).

2.4 FFFS评分 干预前2组FFFS评分比较, 无显著差异, 干预2 wk后研究组家庭与家庭内系统关系、家庭与个体关系、家庭与社会单元的关系评分低于对照组(P<0.05, 见表4).

2.5 症状改善 干预前2组嗳气、上腹痛、上腹胀、早饱评分比较, 无显著差异, 干预2周后研究组嗳气、上腹痛、上腹胀、早饱评分低于对照组(P<0.05, 见表5).

3 讨论

FD是消化系统常见疾病, 迄今尚无明确发病机制和病因, 一般认为与生理、心理、内分泌因素有关, 因此重视FD患儿身心变化, 采取针对性干预措施, 对缓解临床症状, 控制病情进展具有重要意义[13-15]. 常规护理重点以疾病本身为主, 鲜少关注患儿心理及生理变化, 加以其护理形式及内容单一, 缺少专科特色, 护理效果不甚理想[16-18]. 双因素理论支持下的照顾者介入护理有别于常规护理, 其一是从激励、保健2个方面展开护理, 可最大限度满足患儿身心需求, 其二是邀请照顾者参与护理过程, 弥补常规护理中专科护士单一角色担任施教者不足同时, 提高照顾者居家疾病照顾能力, 与患儿建立亲密关系, 防止病情反复发作, 达到治疗疾病的目的. 目前照顾者介入护理在儿童慢病管理中效果已得到证实[19]. 但鲜见其在FD患儿中应用.

本研究以双因素理论为根据, 实施照顾者介入护理, 并以常规护理作为对照, 发现研究组遵医率高于对照组. FD病情呈持续、反复发作特点, 随着患病时间延长, 患儿可能出现害怕、焦虑及对照顾者过度依赖的心理问题, 进而抵触治疗及护理[20,21]. 双因素理论指导下发现, FD患儿保健因素集中于腹痛腹胀、睡眠不佳, 激励因素为观看动画片、获得小红花奖励, 其中激励因素以患儿认知世界方式为出发点, 引入动画片及涂鸦游戏, 转移患儿对临床症状及病情关注同时, 激发其对未知事物好奇心, 促使其积极主动配合护理及治疗, 加以施护期间照顾者以童趣化语言实现言传身教, 可帮助患儿在快乐中学习、玩耍, 建立遵医行为, 这对结局指标改善意义重大. 本研究还发现, 干预2 wk后研究组CSHQ及症状改善评分均低于对照组, 可能是因为: 腹部按摩可改变腹部压力, 提高胃肠道副交感神经兴奋性, 加强胃肠蠕动及排空, 减轻腹胀程度; 腹部热敷可扩张胃肠道血管, 解除胃肠道平滑肌痉挛, 减轻腹痛症状; 泡脚具有热力作用, 可扩张机体毛细血管, 改善血液循环, 减轻血管痉挛, 改善上床睡觉抵触、入睡延迟等症状.

研究证实, 儿童慢性病除引起心理行为问题外, 还会影响其家庭功能[22]. 本研究显示, 干预前2组FFFS评分均超过各维度平均值, 该结果说明FD患儿家庭功能相对低下. 干预2 wk后, 研究组FFFS评分低于对照组(P<0.05). 双因素理论支持下的照顾者介入护理从保健及激励两方面实施干预, 可控制疾病反复发作, 消除焦虑、暴躁情绪, 主动与照顾者建立亲密关系, 改善家庭功能. 还需注意的是, 本次干预时间过短, 短时间内无法有效改善家庭功能, 故两组间干预前后FFFS评分数值变化过小, 日后需增加干预时间及观察时间, 了解双因素理论支持下的照顾者介入护理对家庭功能的远期影响.

4 结论

综上所述, 双因素理论支持下的照顾者介入护理可帮助

表 1　比较2组临床资料

临床资料	研究组(n = 50)	对照组(n = 50)	$t/\chi^2/u$	P
性别(男/女)	28/22	30/20	0.164	0.686
年龄(岁)	3–9(6.87 ± 1.21)	3–10(7.11 ± 1.03)	1.068	0.288
病程(wk)	3–12(7.69 ± 1.33)	4–11(8.02 ± 1.08)	1.362	0.176
与照顾者关系			0.832	0.362
母子	39(78.00)	35(70.00)		
父子	11(22.00)	15(30.00)		
照顾者文化程度			0.617	0.538
小学及初中	18(36.00)	15(30.00)		
高中及中专	20(40.00)	21(42.00)		
大专及以上	12(24.00)	14(28.00)		
临床表现				
嗳气			0.544	0.461
有	47(94.00)	45(90.00)		
无	3(6.00)	5(10.00)		
早饱			2.344	0.126
有	50(100.00)	46(92.00)		
无	0(0.00)	4(8.00)		
上腹胀			0.543	0.461
有	38(76.00)	41(82.00)		
无	12(24.00)	9(18.00)		
上腹痛			0.050	0.824
有	35(70.00)	37(74.00)		
无	15(30.00)	13(26.00)		

表 2　比较2组遵医行为n(%)

组别	n	用药	饮食	睡眠	情绪
研究组	50	48(96.00)	50(100.00)	47(94.00)	46(92.00)
对照组	50	40(80.00)	41(82.00)	38(76.00)	37(74.00)
χ^2		6.061	7.814	6.353	5.741
P		0.014	0.005	0.012	0.017

$P < 0.05$, 与对照组相比较.

表 3　比较2组CSHQ评分(mean ± SD, 分)

项目	组别	n	上床睡觉抵触	睡眠焦虑	白天思睡	入睡延迟
干预前	研究组	50	2.56 ± 0.33	2.50 ± 0.34	2.54 ± 0.35	2.62 ± 0.24
	对照组	50	2.60 ± 0.28	2.46 ± 0.37	2.56 ± 0.30	2.64 ± 0.18
	t		0.817	0.704	0.307	0.707
	P		0.416	0.483	0.760	0.481
干预2 wk后	研究组	50	1.62 ± 0.25^{ad}	1.52 ± 0.28^{ad}	1.46 ± 0.21^{ad}	1.32 ± 0.11^{ad}
	对照组	50	2.44 ± 0.21^{a}	2.02 ± 0.33^{a}	1.92 ± 0.23^{a}	1.88 ± 0.22^{a}
	t		17.543	8.333	10.671	16.386
	P		0.000	0.000	0.000	0.000

CSHQ: 儿童睡眠习惯问卷; $^{a}P < 0.05$, 与同组干预前比较; $^{d}P < 0.001$, 与干预2 wk后对照组比较.

表 4 比较2组FFFS评分(mean ± SD, 分)

项目	组别	n	家庭与家庭内亚系统关系	家庭与个体关系	家庭与社会单元的关系
干预前	研究组	50	4.02 ± 0.60	4.16 ± 0.48	4.68 ± 0.51
	对照组	50	3.96 ± 0.65	4.22 ± 0.41	4.72 ± 0.47
	t		0.480	0.784	0.408
	P		0.633	0.435	0.684
干预2 wk后	研究组	50	3.04 ± 0.58[ad]	3.12 ± 0.46[ad]	3.54 ± 0.43[ad]
	对照组	50	3.68 ± 0.44[a]	3.72 ± 0.52[a]	4.02 ± 0.39[a]
	t		6.313	6.315	5.847
	P		0.000	0.000	0.000

FFFS: Feethan家庭功能量表; [a]*P* < 0.05, 与同组干预前比较; [d]*P* < 0.001, 与干预2 wk后对照组比较.

表 5 比较2组症状改善(mean ± SD, 分)

项目	组别	n	嗳气	上腹痛	上腹胀	早饱
干预前	研究组	50	2.78 ± 0.33	2.74 ± 0.31	2.94 ± 0.31	3.02 ± 0.29
	对照组	50	2.86 ± 0.27	2.70 ± 0.36	3.02 ± 0.27	3.10 ± 0.21
	t		1.327	0.595	1.204	1.580
	P		0.188	0.553	0.232	0.117
干预2 wk后	研究组	50	1.04 ± 0.24[ad]	1.32 ± 0.21[ad]	1.22 ± 0.25[ad]	0.86 ± 0.14[ad]
	对照组	50	1.42 ± 0.26[a]	1.88 ± 0.34[a]	1.78 ± 0.31[a]	1.46 ± 0.28[a]
	t		7.394	9.909	9.943	13.327
	P		0.000	0.000	0.000	0.000

FFFS: Feethan家庭功能量表; [a]*P* < 0.05, 与同组干预前比较; [d]*P* < 0.001, 与干预2 wk后对照组比较.

FD患儿建立遵医行为, 控制临床症状, 改善睡眠质量及家庭功能.

文章亮点

实验背景

近年来, 受环境和饮食的影响, 小儿功能性消化不良呈逐年上涨趋势, 而且在小儿消化道疾病中发病率较高, 对患儿的身体成长发育、心理健康等均有较大的危害.

实验动机

药物治疗、饮食结构调整虽然能够改善和治愈小儿功能性消化不良的症状, 但是这期间如果忽略患儿的心里健康收到的影响, 会影响到他们的后期的性格养成, 不利于身心的健康发展. 有效的、适度的护理干预十分必要.

实验目标

双因素理论支持下的照顾者介入护理既可以实现回归家庭的需要, 也能够对不易察觉的患儿心理变化起到积极的作用. 本研究通过遵医行为、睡眠质量及家庭功能满意度的评价分析双因素理论支持下的照顾者介入护理的效果.

实验方法

本研究通过常规护理与双因素理论支持下的照顾者介入护理对比观察的方法, 以遵医行为、睡眠质量及家庭功能等指标进行评价, 突出双因素理论支持下的照顾者介入护理的优势.

实验结果

与常规护理组相比, 双因素理论支持下的照顾者介入护理组用药、饮食、睡眠、情绪遵医率均较高, 干预2 wk后床睡觉抵触、睡眠焦虑、白天思睡、入睡延迟评分、家庭与家庭内系统关系、家庭与个体关系、家庭与社会单元的关系评分均更低.

实验结论

双因素理论支持下的照顾者介入护理能够更好地改善FD患儿的症状, 有利于身心健康的恢复.

展望前景

双因素理论支持下的照顾者介入护理在FD患儿的病情改善中取得了不错的疗效, 但是本次干预时间过短, 干预前后FFFS评分数值变化过小, 日后需增加干预时间及观察时间, 了解对家庭功能的远期影响.

5 参考文献

1 Wauters L, Talley NJ, Walker MM, Tack J, Vanuytsel T. Novel concepts in the pathophysiology and treatment of functional dyspepsia. *Gut* 2020; 69: 591-600 [PMID: 31784469 DOI: 10.1136/gutjnl-2019-318536]

2 李娟, 赵煜, 吴颖萍, 王婧, 张书红. 健身消导颗粒治疗儿童功能性消化不良的效果观察. 天津医药 2020; 48: 220-223 [DOI: 10.11958/20193351]

3 Pesce M, Cargiolli M, Cassarano S, Polese B, De Conno B, Aurino L, Mancino N, Sarnelli G. Diet and functional dyspepsia: Clinical correlates and therapeutic perspectives. *World J Gastroenterol* 2020; 26: 456-465 [PMID: 32089623 DOI: 10.3748/wjg.v26.i5.456]

4 何远娜, 李罗碧. 小剂量红霉素联合多潘立酮治疗小儿功能性消化不良的疗效及安全性. 临床药物治疗杂志 2020; 18: 42-46 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-3384.2020.03.009]

5 严海燕, 李小芹, 秦凌云. 酪酸梭菌二联活菌散联合复方胃蛋白酶颗粒治疗小儿功能性消化不良的临床研究.现代药物与临床 2021; 36: 2351-2355 [DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.11.026]

6 Futagami S, Yamawaki H, Agawa S, Ikeda G, Noda H, Kirita K, Higuchi K, Gudis K, Murakami M, Kodaka Y, Ueki N, Iwakiri K. Comparison of Functional Dyspepsia and Early Chronic Pancreatitis. *J Nippon Med Sch* 2020; 87: 2-6 [PMID: 31434841 DOI: 10.1272/jnms.JNMS.2020_87-101]

7 李岩. 功能性消化不良的心理评估及治疗策略. 中国实用内科杂志 2020; 40: 96-99 [DOI: 10.19538/j.nk2020020103]

8 胡玲, 王宝香. 心理干预护理对儿童功能性消化不良患者的应用及影响. 实用临床医药杂志 2017; 21: 106-108 [DOI: 10.7619/jcmp.201720034]

9 王卫平. 儿科学(8版). 北京: 人民卫生出版社 2013: 251

10 郭媚瑶, 谢传波, 赵晓丽, 廖艳, 顾莉萍, 高建慧, 李秀红, 文孝忠. 学龄前儿童睡床方式与睡眠质量的关系研究. 中国儿童保健杂志 2019; 27: 37-41 [DOI: 10.11852/zgetbjzz2018-0936]

11 王欢欢, 唐蕾, 焦会芳, 王菲, 石彩晓. ICU转出患儿家长迁移应激水平与家庭功能、应对方式的相关性分析. 中华现代护理杂志 2019; 25: 3646-3650 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2907.2019.28.018]

12 张莹莹. 匹维溴铵联合莫沙必利对功能性消化不良患者症状改善及血清MTL、GAS水平的影响. 内蒙古医学杂志 2019; 51: 966-967 [DOI: 10.16096/J.cnki.nmgyxzz.2019.51.08.026]

13 丁洋, 张声生, 王鹏, 陈鹏, 孟梦, 罗晔, 程海英, 刘赓. 贺氏火针治疗功能性消化不良脾胃虚寒证临床研究. 国际中医中药杂志 2022; 44: 263-267 [DOI: 10.3760/cma.j.cn115398-20191218-00144]

14 Tomita T, Oshima T, Miwa H. New Approaches to Diagnosis and Treatment of Functional Dyspepsia. *Curr Gastroenterol Rep* 2018; 20: 55 [PMID: 30338390 DOI: 10.1007/s11894-018-0663-4]

15 张红梅. 优质护理对功能性消化不良患儿心理状态遵医行为及生活质量的影响. 山西医药杂志 2019; 48: 1623-1625 [DOI: 10.3969/j.issn.0253-9926.2019.13.038]

16 杨泽奇, 赵敏, 张海桢, 陈卫刚. 功能性消化不良患者生活方式对其生活质量的影响. 临床消化病杂志 2019; 31: 65-68 [DOI: 10.3870/lcxh.j.issn.1005-541X.2019.02.01]

17 邓艳华. 强化康复护理与常规护理对食管癌手术患者的康复效果比较. 实用医院临床杂志 2020; 17: 187-189 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-6170.2020.06.055]

18 Schleisman A, Mahon E. Creative Play: A Nursing Intervention for Children and Adults With Cancer. *Clin J Oncol Nurs* 2018; 22: 137-140 [PMID: 29547615 DOI: 10.1188/18.CJON.137-140]

19 张晓凤, 顾红娟, 魏霄芸, 乐嘉陵. 护士主导型内行照顾者介入式护理对反复上呼吸道感染患儿的影响. 国际护理学杂志 2020; 39: 3463-3466 [DOI: 10.3760/cma.j.cn221370-20190617-01069]

20 吴海静, 王彩丽. 健康教育在老年功能性消化不良患者中的应用价值体会. 解放军预防医学杂志 2019; 37: 169-170 [DOI: 10.13704/j.cnki.jyyx.2019.11.094]

21 张蓉, 王莉, 王艳莉, 赵华. 整体护理模式在消化不良患儿治疗期间的护理效果观察.贵州医药 2019; 43: 1679-1680 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-744X.2019.10.074]

22 张清, 倪志红, 赵雪萍, 吴金花, 王芳. 慢性病患儿家庭功能状况及影响因素的研究进展. 中国护理管理 2021; 21: 1276-1280 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-1756.2021.08.031]

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4月8日; 31(7): 282-289

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i7.282

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

临床实践 CLINICAL PRACTICE

基于Lasso回归的慢性乙型肝炎发生肝硬化列线图预测模型的构建

李 影, 韩可兴, 苏 倩, 徐 楠, 谢琴秀, 郜玉峰

李影, 韩可兴, 苏倩, 徐楠, 谢琴秀, 郜玉峰, 安徽医科大学第一附属医院感染病科 安徽省合肥市 230022

李影, 安徽医科大学附属六安医院感染病科, 六安市人民医院感染病科 安徽省六安市 237005

李影, 主治医师, 在读硕士, 研究方向为内科学(传染病).

基金项目: 安徽省自然科学基金, No. 2208085MH204.

作者贡献分布: 苏倩、徐楠与谢琴秀对此文所作贡献三均等; 本课题由郜玉峰设计; 研究过程由李影、苏倩、徐楠、谢琴秀、郜玉峰完成; 数据分析由韩可兴完成; 论文写作由李影完成.

通讯作者: 郜玉峰, 教授, 主任医师, 230022, 安徽省合肥市蜀山区绩溪路218号, 安徽医科大学第一附属医院感染科. aygyf@126.com

收稿日期: 2023-02-08
修回日期: 2023-03-07
接受日期: 2023-03-19
在线出版日期: 2023-04-08

Construction of a Lasso regression-based prediction model for development of cirrhosis in chronic hepatitis B

Ying Li, Ke-Xing Han, Qian Su, Nan Xu, Qin-Xiu Xie, Yu-Feng Gao

Ying Li, Ke-Xing Han, Qian Su, Nan Xu, Qin-Xiu Xie, Yu-Feng Gao, Department of Infectious Diseases, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, Anhui Province, China

Ying Li, Department of Infectious Diseases, The Lu'an Hospital Affiliated to Anhui Medical University, The Lu'an People's Hospital, Lu'an 237005, Anhui Province, China

Supported by: Natural Science Foundation of Anhui Province, No. 2208085MH204.

Corresponding author: Yu-Feng Gao, Professor, Chief Physician, Department of Infectious Diseases, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, No. 218 Jixi Road, Shushan District, Hefei 230022, Anhui Province, China. aygyf@126.com

Received: 2023-02-08
Revised: 2023-03-07
Accepted: 2023-03-19
Published online: 2023-04-08

Abstract

BACKGROUND

Chronic hepatitis B (CHB) is a global epidemic, and its progression to cirrhosis is often overlooked by patients. Noninvasive diagnostic models for cirrhosis, which are developed using common clinical indicators, can provide reference value for the early diagnosis and treatment of cirrhosis in CHB.

AIM

To construct a prediction model for cirrhosis based on common clinical indicators.

METHODS

Patients with CHB who underwent liver biopsy at the Department of Infectious Diseases, The First or Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University from 2010 to 2018 were selected, and their laboratory test indicators were collected and compared between patients with and without cirrhosis. Lasso regression model was used to screen the variables with predictive value for cirrhosis, and multivariate logistic regression analysis was performed to establish a prediction model for cirrhosis. The area under the curve (AUC) was calculated to assess the discrimination performance of the model. Decision curve analysis (DCA) was performed to assess the benefit of the model, and calibration curve-based analysis (CA) was performed to assess the calibration of the model.

RESULTS

A total of 1087 CHB cases were included, of which 135 had cirrhosis. All indicators were statistically different between the two groups except for hepatitis B virus (HBV) DNA, alanine transaminase (ALT) ($P < 0.05$). Lasso regression analysis identified the predictive variables as age, alpha-fetoprotein (AFP), albumin (ALB), globulin (GLB), glutamyl transpeptidase (GGT), and platelet count (PLT). A prediction model for cirrhosis was developed by multifactorial logistic regression analysis: Logit P = 1.26 + 0.02 × age + 0.001 × AFP - 0.10 × ALB + 0.07 × GLB + 0.004 × GGT - 0.02 × PLT. The AUC of the model for predicting cirrhosis was 0.83 (95% confidence interval: 0.79-0.87). DCA suggested that the use of the developed prediction model resulted in an increased net benefit for the patients, and CA suggested that the predictive effect of the prediction model was in accordance with the actual outcome.

CONCLUSION

The present study has developed a prediction model for cirrhosis based on age, AFP, ALB, GLB, GGT, and PLT in patients with CHB, and it is useful for the early diagnosis of cirrhosis in CHB.

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

Key Words: Chronic hepatitis B; Liver cirrhosis; Nomogram; Prediction model; Lasso regression

Citation: Li Y, Han KX, Su Q, Xu N, Xie QX, Gao YF. Construction of a Lasso regression-based prediction model for development of cirrhosis in chronic hepatitis B. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(7): 282-289

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i7/282.htm

DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i7.282

摘要

背景

慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)呈全球性流行, 其进展成肝硬化的过程常被患者忽略. 通过临床常规指标来构建肝硬化无创诊断模型, 可为肝硬化的早期诊治提供参考价值.

目的

利用临床常见指标构建肝硬化的列线图预测模型.

方法

选取2010-2018初次就诊于安徽医科大学第一附属医院和第二附属医院感染科接受肝活检的CHB患者, 收集其实验室检查指标并进行组间比较. 采用Lasso回归模型筛选对肝硬化具有预测价值的预测因子, 并采用多因素Logistic回归分析建立预测模型. 采用Bootstrap法重采500次进行模型的内部验证, 计算曲线下面积(the area under curve, AUC)以评估模型区分度. 绘制决策曲线分析(decision curve analysis, DCA)以评估模型的获益度, 校准曲线(calibration curve, CA)以评估模型的校准度.

结果

共纳入CHB病例1087例, 其中并发肝硬化者135例, 两组间除乙肝病毒脱氧核糖核酸(the deoxyribo nucleic acid quantification of hepatitis B virus, HBV DNA)定量、谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)外, 其余指标均具有统计学差异(P<0.05). 经Lasso回归分析后, 最终筛选出的预测变量为年龄、甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)、清蛋白(albumin, ALB)、球蛋白(globulin, GLB)、谷氨酰转肽酶(glutamyl transpeptidase, GGT)、血小板计数(platelet, PLT). 经多因素Logistic回归分析建立预测模型Logit P = 1.26+0.02×年龄+0.001×AFP-0.10×ALB+0.07×GLB+0.004×GGT-0.02×PLT, 其中AUC为0.83, 95%置信区间(confidence interval, CI)为0.79-0.87. DCA曲线提示使用建立的预测模型能够使患者的净获益增加, CA曲线提示该预测模型的预测效应与实际结果间一致性良好.

结论

本研究以CHB患者的年龄、AFP、ALB、GLB、GGT、PLT作为预测变量, 构建的对CHB并发肝硬化的列线图预测模型具有良好的预测效能, 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: 慢性乙型肝炎; 肝硬化; 列线图; 预测模型; Lasso回归

核心提要: 本研究重点探究患者年龄、临床常见指标与慢性乙型肝炎进展至早期肝硬化的相关性, 并构建无创诊断模型, 为肝硬化的早发现、早治疗提供参考依据.

文献来源: 李影, 韩可兴, 苏倩, 徐楠, 谢琴秀, 郜玉峰. 基于Lasso回归的慢性乙型肝炎发生肝硬化列线图预测模型的构建. 世界华人消化杂志 2023; 31(7): 282-289

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i7/282.htm

DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i7.282

0 引言

乙型肝炎病毒(hepatitis B Virus, HBV)感染是一个全球性的公共卫生问题. 据世界卫生组织估计, 全球有2.96亿慢性乙型肝炎感染者; 82万人死于HBV感染相关疾病, 主要死于肝硬化和肝细胞癌[1]. 我国是HBV感染大国, 慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)是引起我国肝硬化的主要原因[2]. 乙型肝炎肝硬化在代偿期时常无明显的临床症状, 失代偿期后常由于门静脉高压引起一系列

的急危重症[3], 失代偿期肝硬化会进一步引起肝脏不可逆的损害, 导致患者的死亡率和肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的发生率进一步升高. 由于肝硬化在无明显临床症状的状态下时极易引起CHB患者的忽视, 因此如何更早的识别乙型肝炎肝硬化具有重要的临床意义.

肝穿刺活检是检测肝纤维化的金标准, 但由于其侵入性、成本高、取样误差、并发症风险等特点使其在临床上的应用受到局限[4,5]. 影像学检查方法包括瞬时弹性成像、超声辐射力脉冲成像、磁共振弹性成像等, 因其高诊断性能成为评估肝脏硬度的有效手段, 但其设备昂贵, 在我国目前仍不能在基层医院进行配备[6,7]. 所以, 基于实验室的血清学检查指标建立针对肝硬化及肝纤维化的无创评分成为研究的热点. 目前谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)和血小板计数(platelet, PLT)比率指数, 基于年龄、AST、ALT和PLT四个指标的纤维化评分指数, 在开发阶段主要用于评估慢性丙型肝炎的患者, 并且相关研究表明其对于严重肝纤维化有较好的诊断效能, 但对于代偿期的肝硬化的预测价值仍不明确[8,9].

综上, 本研究拟基于临床获取的患者一般特征信息和实验室指标构建预测CHB并发肝硬化的列线图模型, 为临床对于肝硬化的早发现、早治疗提供参考依据.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2010-01/2018-10初次就诊于安徽医科大学第一附属医院和第二附属医院感染科的CHB患者为研究对象, 所有患者均未进行抗病毒治疗. 研究对象纳入标准如下: CHB诊断符合中华医学会感染病学分会制定的《慢性乙型肝炎防治指南(2019版)》[10], 肝硬化依据中华医学会肝病学会制定的《肝硬化诊治指南》进行诊断[11]. 排除标准[12]: (1)合并其他病毒性肝炎、酒精性肝病、自身免疫性肝病、药物毒物肝病、遗传代谢性肝病、寄生虫肝病、胆汁淤积性肝病、循环障碍导致肝病及肝脏肿瘤患者; (2)合并存在肝外纤维化相关的疾病, 如结缔组织病、慢性阻塞性肺疾病、肺间质纤维化、糖尿病、血液病、肿瘤等. 本研究经医院医学伦理委员会批准, 患者知情同意.

1.2 方法

1.2.1 临床指标收集: 收集患者的年龄、性别、血常规、甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)、生化指标、乙肝病毒脱氧核糖核酸(the deoxyribo nucleic acid quantification of hepatitis B virus, HBV DNA)定量检测结果等资料. 血常规采用美国Beckman LH750血球分析仪检测, 包括白细胞计数(white blood cell, WBC)、PLT; AFP采用电化学发光法检测; 生化指标采用美国BeckmanBX800全自动生化仪及其试剂检测, 包括清蛋白(albumin, ALB)、球蛋白(globulin, GLB)、ALT、AST、谷氨酰转肽酶(glutamyl transpeptidase, GGT)水平; HBV DNA定量采用实时定量聚合酶链式反应法检测. 所有信息收集前患者均未接受临床干预.

1.2.2 肝活检检查及病理学诊断: 超声引导下定位穿刺获取肝脏组织, 经40 g/L甲醛固定、石蜡包埋、切片、HE染色和网状纤维染色后由病理科医师在光学显微镜下观察. 所有患者肝活检穿刺前均签署知情同意书. 按中华医学会肝脏病学分会肝纤维化学组制定的《肝纤维化诊断与疗效评估共识》进行纤维化分期[13], 并进一步分为单纯CHB组(S1、S2、S3)和肝硬化组(S4).

统计学处理 所有数据的统计学分析均在R4.2.1版本中进行. 符合正态分布的连续性变量采用mean±SD的形式表现, 两组间采用*U*检验进行比较, 否则采用非参数检验. 计数资料以率或百分比的形式表现, 两组间比较采用加权卡方检验. 所有预筛选的数据进行归一化处理后利用glmnet包进行Lasso回归分析以筛选预测因子, Lasso回归分析过值的标准误. 多因素Logistic回归分析用以构建预测模型, 并采用Bootstrap法[重复抽样50程采用十折交叉法进行验证, 设定Lambda(λ) = Lambda1se作为筛选变量的界定标准, 其中SE表示λ0次]以进行内部验证, 采用rms包构建列线图. 产生受试者工作特征曲线并计算AUC值以评估模型的预测效能, 绘制DCA曲线以评估临床适用性, 产生CA曲线以评估模型的校准度. P<0.05说明具有统计学差异.

2 结果

2.1 CHB与CHB并发肝硬化患者临床特征的组间比较 总共纳入研究1087例, 其中单纯CHB组952例, 并发肝硬化组135例. 两组间临床特征比较结果提示患有CHB的患者以男性为主, 并发肝硬化的患者年龄更高(P<0.01). 乙型肝炎肝硬化的患者AFP均值较单纯CHB患者更高, 肝功能指标(AST)升高明显(P<0.05), 但两组间HBV DNA、ALT定量无统计学差异. 两组间临床特征比较结果见表1.

2.2 Lasso回归分析筛选预测变量 Lasso是一种压缩估计方法(惩阶函数), 其基本思路是在回归系数的绝对值之和小于一个常数的约束条件下(约束条件为lambda函数), 使残差平方和最小化, 从而能够产生某些严格等于0的回归系数, 进而简化模型, 达到变量筛选的作用. 当lambda(λ)越大, 各估计参数相应的也被压缩得更小, 而当lambda(λ)达到一定值以后, 一部分不重要的变量将被压缩为0, 代表该变量已被剔除出模型. 由图1A可知随

表 1　两组间人群资料特征及比较

特征	单纯CHB	肝硬化	*P*
样本量(*n*)	*n* = 952	*n* = 135	
年龄(岁)	36.31 ± 11.37	43.04 ± 11.11[a]	<0.01
性别(*n*/%)			<0.01
男	698/73.32	115/85.19	
女	254/26.68	20/14.81	
AFP(ng/mL)	9.97 ± 57.92	50.87 ± 143.99[a]	<0.01
HBV DNA(lg10cp/mL)	5.58 ± 1.83	5.27 ± 1.63	0.06
ALB(g/L)	41.39 ± 4.86	37.98 ± 5.33[a]	<0.01
GLB(g/L)	26.88 ± 4.93	28.57 ± 5.53[a]	<0.01
ALT(U/L)	66.15 ± 63.08	75.63 ± 72.96	0.11
AST(U/L)	42.61 ± 33.74	56.95 ± 45.79[a]	<0.01
GGT(U/L)	38.02 ± 37.72	61.20 ± 50.74[a]	<0.01
WBC(10^9/L)	5.52 ± 1.63	4.75 ± 1.83[a]	<0.01
PLT(10^9/L)	164.48 ± 56.79	112.64 ± 71.25[a]	<0.01

单纯CHB组 *vs* 肝硬化组, [a]*P*<0.05, 与对照组比较. CHB: 慢性乙型肝炎; AFP: 甲胎蛋白; HBV: 乙型肝炎病毒; DNA: 脱氧核糖核酸; ALB: 清蛋白; GLB: 球蛋白; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; GGT: 谷氨酰转肽酶; WBC: 白细胞计数; PLT: 血小板计数.

表 2　预测变量多因素Logistic回归分析结果

变量	β	SE	OR(95%CI)	*P*值
截距	1.26	1.08	3.53(2.46, 4.60)[a]	<0.05
年龄	0.02	0.009	1.02(1.01,1.03)[a]	<0.05
AFP	0.001	0.001	1.01(1.00, 1.02)[a]	<0.05
ALB	−0.1	0.02	0.91(0.87, 0.94)[b]	<0.01
GLB	0.07	0.01	1.06(1.02, 1.10)[b]	<0.01
GGT	0.004	0.0002	1.03(1.01, 1.05)[a]	<0.05
PLT	−0.02	0.002	0.98(0.97, 0.99)[b]	<0.01

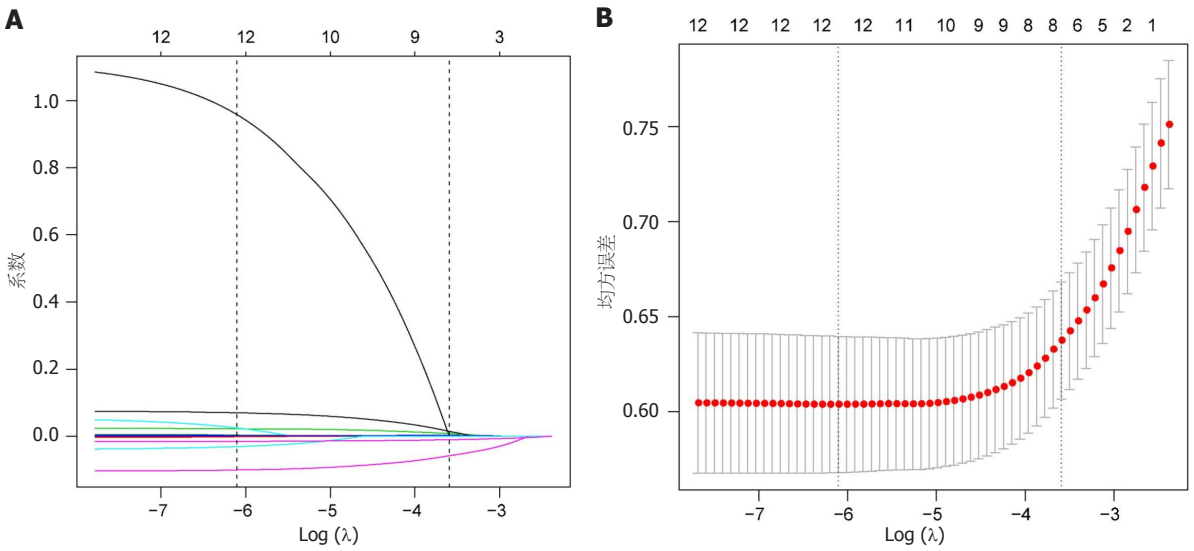
单纯CHB组 *vs* 肝硬化组, [a]*P*<0.05, [b]*P*<0.01, 与对照组比较. CHB: 慢性乙型肝炎; AFP: 甲胎蛋白; ALB: 清蛋白; GLB: 球蛋白; GGT: 谷氨酰转肽酶; PLT: 血小板计数; β: 偏回归系数; SE: β的标准误; OR: 优势比; CI: 置信区间.

着惩阶函数的不断增大, 初始被纳入的变量系数逐渐被压缩直至为0被剔除. 为了避免拟合过度及寻找最佳惩阶系数, 我们以相当于1个λ值标准误为界作为筛选变量的标准, 依据图1B可知最终有6个变量被保留, 分别为年龄、AFP、ALB、GLB、GGT、PLT.

2.3 模型构建及评价　对经Lasso回归分析筛选的预测变量进行多因素Logistic回归分析, 得出各预测变量的回归系数(见表2). 最终建立预测模型的方程表达式为: Logit *P* = 1.26+0.02×年龄+0.001×AFP-0.10×ALB+0.07×GLB+0.004×GGT-0.02×PLT. 在展示的列线图中, 每个变量对照评分获得相应的评分后获得最终的总评分, 通过汇总后的刻度值后可以得到最终的预测概率(见图2). 运用ROC曲线评估所建立模型对于CHB并发肝硬化患者的预测效能, AUC为0.83[95%CI(0.79-0.87)], 提示所建立模型具有较高的预测效能(见图3). 在DCA曲线中, 当某个患者经列线图评估CHB并发肝硬化的发病概率(Pi)后, 当Pi达到一定风险阈值概率后对该患者进行干预就能使患者获益, DCA曲线提示所建立的模型在早期开始就可以让患者获益(见图4). CA曲线提示预测值与实际值之间具有良好的一致性(见图5).

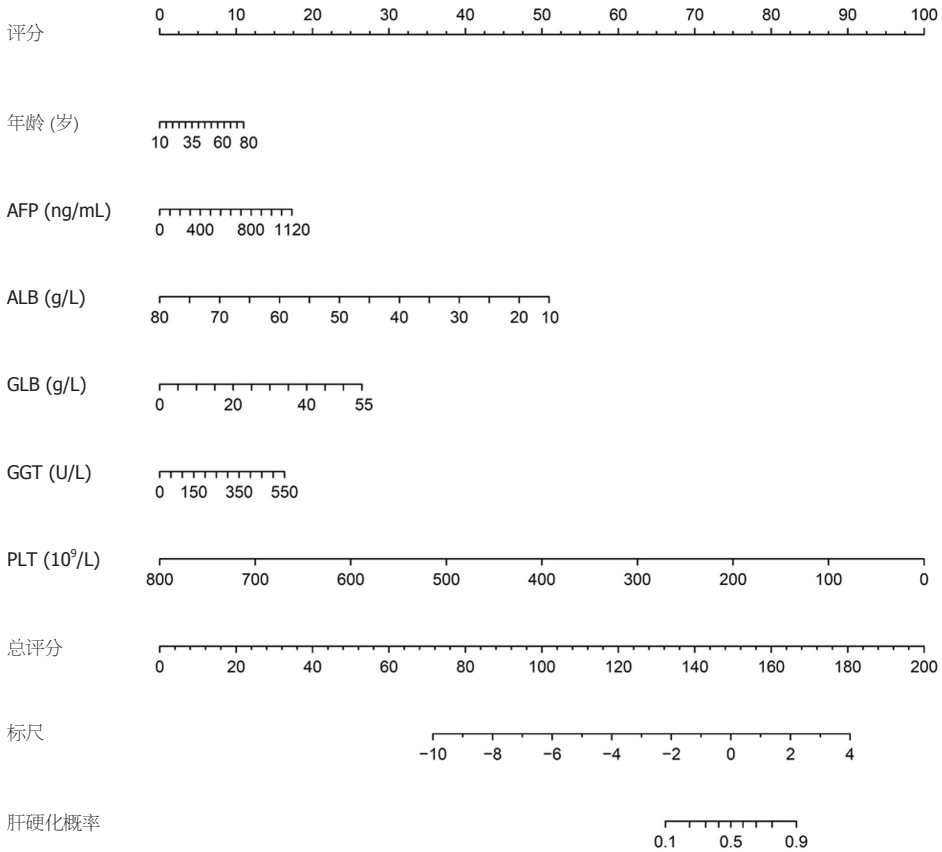
3 讨论

CHB是严重影响全球健康的疾病, 主要机制是乙型肝炎病毒引起的免疫应答导致肝脏细胞的坏死和炎症, 并且由于环状DNA的存在导致病毒难以被彻底清除, 许多患者最终发展成为肝硬化[14]. 因此, 在CHB患者的任何疾病阶段予以针对性的管理对患者而言都是有益的[15]. 肝硬化由无症状的代偿期肝硬化演变为有症状的失代偿性肝硬化, 其并发症往往导致住院治疗、生活质量受



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i7.282 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 1　慢性乙型肝炎并发肝硬化的Lasso回归分析. A: 变量系数压缩过程; B: 变量筛选结果.

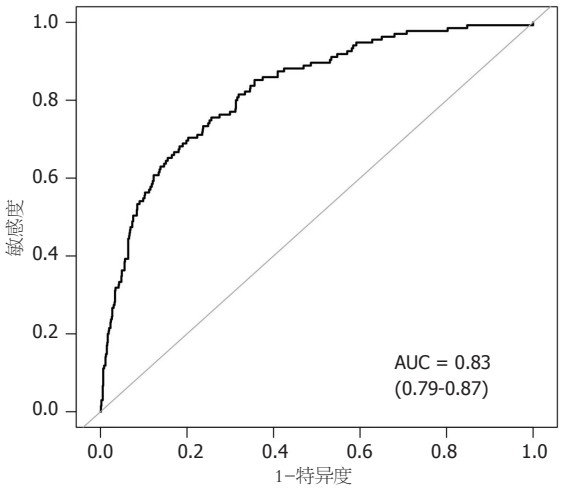


DOI: 10.11569/wcjd.v31.i7.282 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 2　慢性乙型肝炎患者并发肝硬化的列线图. AFP: 甲胎蛋白; ALB: 清蛋白; GLB: 球蛋白; GGT: 谷氨酰转肽酶; PLT: 血小板计数.

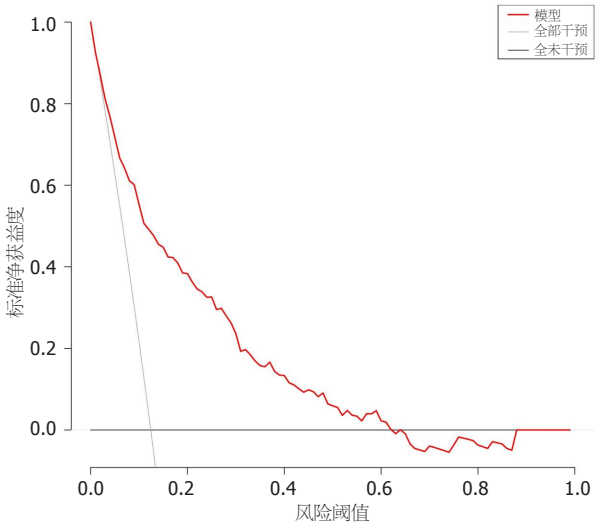
损和高死亡率[16]. 因此, 能够及时识别CHB患者是否发生肝硬化具有重要的临床意义. 利用无创评分的手段对CHB患者是否并发肝硬化进行评估一直是研究热点. 在本研究中, 我们利用临床便于获取的资料构建了能够预测CHB并发肝硬化的列线图预测模型.

首先, 通过Lasso回归分析我们筛选出了几个重要的预测因子, 分别是年龄、AFP、ALB、GLB、GGT和PLT. 在很多指南中, 年龄被当作免疫耐受期肝活检的



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i7.282 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

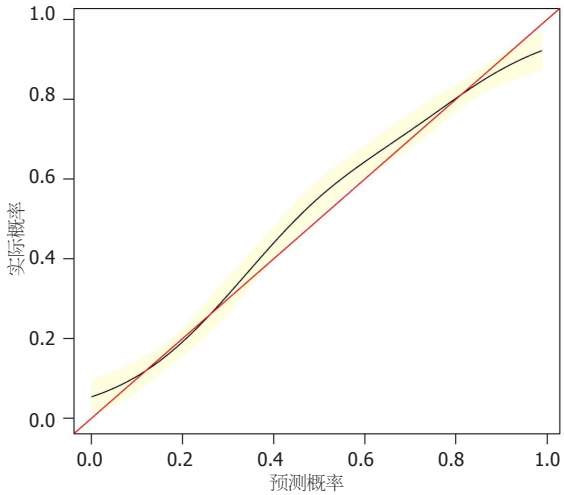
图 3　列线图模型预测CHB并发肝硬化的ROC曲线图. CHB: 慢性乙型肝炎; AUC: 曲线下面积.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i7.282 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 4　列线图预测模型的决策分析曲线.

一个决定指标: >40岁(包括美国肝病研究学会指南和日本胃肠病学会指南), >35岁(亚太肝病研究学会指南), 或>30岁(欧洲肝脏研究学会指南)[17]. 年龄越高的CHB患者往往有更长的CHB病程, 这无疑将成为CHB向肝硬化、肝癌进展的重要危险因素, 这样的结果与既往研究类似[12,18]. AFP是一种糖蛋白, 在妊娠早期由卵黄囊产生, 卵黄囊闭锁后主要由胎儿肝产生. 虽然AFP诊断HCC的敏感性和特异性一般, 但目前仍是我国是诊断和监测HCC的重要血清标记物. 此外, 慢性肝病患者, 特别是肝硬化患者, 通常表现为AFP持续升高, 但没有HCC的影像学证据[19]. Wang等[20]报告AFP水平与CHB患者的肝脏硬度值相关, AFP水平高的患者肝脏硬度值更大. 本研究提示与慢性肝炎患者相比, CHB并发肝硬化的患者



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i7.282 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 5　列线图预测模型的校准曲线.

AFP水平总体更高. ALB主要由肝脏细胞合成, 主要反映机体的基础营养水平和肝脏合成功能, 而GLB主要由免疫细胞产生, 更高的GLB水平不一定只反映机体的免疫水平的高低. Li等[21]研究表明, GLB水平与CHB患者的肝纤维化分期呈正相关, 本研究结果可见乙肝肝硬化患者的ALB较慢性肝炎患者减低, GLB较之升高. 正常人血清中的γ-GGT主要来自于肝脏, 在肝内主要分布于肝细胞浆和肝内胆管上皮细胞中, 是反映肝脏损伤的重要标志物. Ding等[22]报告与显著性肝纤维化患者相比, 肝硬化患者的γ-GGT水平更高, 两组间有统计学差异.肝硬化患者常伴有PLT减少, 特别是门静脉高压存在时. 门静脉高压引起的脾功能亢进是肝硬化患者血小板减少最常见原因; 血小板产生不足、自身抗体引起的免疫性破坏等也是晚期肝病PLT减少的原因[23,24]. 王娟等[12]报告PLT是CHB发生肝硬化的独立影响因素, 这与本研究结果一致. 综上, 利用本研究筛选的预测变量构建出了有效的列线图预测模型.

既往也有研究利用类似预测因子构建的肝纤维化预测模型. Nilles等[23]利用113名CHB患者构建的GGT与PLT比值模型, 用于预测西非慢乙肝患者显著肝纤维化. Wang等[25]利用303名CHB患者构建出以PLT、红细胞分布宽度、碱性磷酸酶和GLB为预测因子的肝纤维化模型, 其预测肝硬化的AUC为0.781[95%CI(0.728-0.835)]. Okdemir等[26]利用273名CHB患者构建以AST、GGT、年龄、PLT为预测因子的预测模型, 诊断晚期肝纤维化的AUC为0.803, 优于既往12种无创肝纤维化评分. 王娟等[12]以55名CHB并发肝硬化、54名单纯CHB患者, 构建以年龄、蜘蛛痣、PLT为变量的预测模型, 其预测CHB患者发生肝硬化的AUC为0.849[95%CI(0.776-0.921)]. 本研究利用更大的样本量采用Lasso回归筛选出年龄、

AFP、ALB、GLB、GGT和PLT作为预测因子构建出一种新的预测模型, 其预测CHB患者发生肝硬化的AUC为0.83[95%CI(0.79-0.87)].

本研究也存在一定的局限性. 例如, 血清标记物是动态变化的, 经过治疗后的CHB病人可能不适用于本研究建立的模型, 这也导致该模型能够适用的人群受到了限制. 另外, 虽然我们采用Bootstrap法进行了内部验证, 但是未能得到进一步的外部CHB队列人群的验证, 因此本研究的结果需要后续的研究进一步证明.

4 结论

综上, CHB患者可以依据其年龄、AFP、ALB、GLB、GGT、PLT常规实验室指标预测是否发生肝硬化, 进而指导临床诊治.

文章亮点

实验背景

慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)进展至肝硬化失代偿期后患者生活质量受损、死亡率升高, 近年来, 无创诊断技术成为评估肝脏纤维化程度的热点, 血清学无创诊断模型可以为肝硬化的早期诊断提供参考依据.

实验动机

本研究重点探究CHB患者的年龄、性别、常规血清学指标与其发生早期肝硬化的关系及多因素分析, 旨在为患者提供安全、无创、简便、可重复性高的诊断方法.

实验目标

探讨患者一般信息、常规血清学指标与CHB进展为早期肝硬化的关系并构建无创诊断模型, 促进肝硬化的早期诊治, 改善患者预后.

实验方法

选取2010-01/2018-10于安徽医科大学第一附属医院、第二附属医院行肝活检的CHB患者, 分为单纯CHB组和肝硬化组. 统计比较两组间一般资料及常规血清学化验指标, 采用Lasso回归筛选预测因子, 多因素分析构建预测模型, Bootstrap法进行内部验证, rms包构建列线图, 并用ROC曲线评估模型预测效能, DCA曲线评估临床适用性, CA曲线评估校准度.

实验结果

收集1087例CHB患者, 男性占比74.8%, 女性占比25.2%, 其中并发肝硬化的患者共135例. 两组间比较, 年龄、甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)、清蛋白(albumin, ALB)、球蛋白(globulin, GLB)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、谷氨酰转肽酶(glutamyl transpeptidase, GGT)、血小板计数(platelet, PLT)、白细胞计数(white blood cell, WBC)有统计学意义(P<0.01). 经Lasso回归分析筛选出年龄、AFP、ALB、GLB、GGT、PLT为预测因子. 多因素Logistic回归分析建立预测模型Logit P = 1.26+0.02×年龄+0.001×AFP-0.10×ALB+0.07×GLB+0.004×GGT-0.02×PLT, 并构建出列线图模型. 该模型的AUC为0.83[95%CI(0.79-0.87)], DCA曲线提示使用该预测模型能使患者的净获益增加, CA曲线提示模型校准度良好.

实验结论

以年龄、AFP、ALB、GLB、GGT、PLT为变量构建的列线图预测模型具有较好的预测效能, 有助于肝硬化早期发现, 使患者获益.

展望前景

本研究构建的列线图预测模型有待外部CHB队列进一步验证. 此外, 随着新型血清学标志物的不断发现, 肝脏硬度的无创诊断的准确性和临床应用未来可能会进一步提升.

5 参考文献

1 World Health Organization. World health statistics 2022: monitoring health for the SDGs,sustainable development goals. Geneva, Switzerland: 2022 [cited 2023 Mar.14]. Available from: https://www.who.int/publications/i/item/9789240051157

2 Li M, Wang ZQ, Zhang L, Zheng H, Liu DW, Zhou MG. Burden of Cirrhosis and Other Chronic Liver Diseases Caused by Specific Etiologies in China, 1990-2016: Findings from the Global Burden of Disease Study 2016. *Biomed Environ Sci* 2020; 33: 1-10 [PMID: 32029053 DOI: 10.3967/bes2020.001]

3 Smith A, Baumgartner K, Bositis C. Cirrhosis: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician* 2019; 100: 759-770 [PMID: 31845776]

4 Khalifa A, Rockey DC. The utility of liver biopsy in 2020. *Curr Opin Gastroenterol* 2020; 36: 184-191 [PMID:32097176 DOI: 10.1097/MOG.0000000000000621]

5 肝脏穿刺活检湘雅专家共识编写组. 肝脏穿刺活检湘雅专家共识. 中国普通外科杂志 2021; 30: 1-8 [DOI: 10.7659/j.issn.1005-6947.2021.01.001]

6 Anstee QM, Castera L, Loomba R. Impact of non-invasive biomarkers on hepatology practice: Past, present and future. *J Hepatol* 2022; 76: 1362-1378 [PMID: 35589256 DOI: 10.1016/j.jhep.2022.03.026]

7 European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis - 2021 update. *J Hepatol* 2021; 75: 659-689 [PMID: 34166721 DOI: 10.1016/j.jhep.2021.05.025]

8 Sapmaz FP, Buyukturan G, Sakin YS, Kalkan IH, Atasoy P. How effective are APRI, FIB-4, FIB-5 scores in predicting liver fibrosis in chronic hepatitis B patients? *Medicine (Baltimore)* 2022; 101: e30488 [PMID: 36086763 DOI: 10.1097/MD.0000000000030488]

9 Liu X, Li H, Wei L, Tang Q, Hu P. Optimized cutoffs of gamma-glutamyl transpeptidase-to-platelet ratio, aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index, and fibrosis-4 scoring systems for exclusion of cirrhosis in patients with chronic hepatitis

B. *Hepatol Commun* 2022; 6: 1664-1672 [PMID: 35312182 DOI: 10.1002/hep4.1938]
10 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) 中华传染病杂志 2019; 37: 711-736 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6680.2019.12.003]
11 中华医学会肝病学分会. 肝硬化诊治指南. 现代医药卫生 2020; 36: 320+321-318 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2020.02.062]
12 王娟, 李会师, 梁乐, 李昱, 张鸿. 慢性乙型肝炎患者发生肝硬化的影响因素分析及预测模型构建. 胃肠病学和肝病学杂志 2022; 31: 752-757 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2022.07.006]
13 中华医学会肝病学分会, 中华医学会消化病学分会, 中华医学会感染病学分会. 肝纤维化诊断及治疗共识(2019年). 实用肝脏病杂志 2019; 22: 795-803 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2019.06.006]
14 Zhang H, Tu T. Approaches to quantifying hepatitis B virus covalently closed circular DNA. *Clin Mol Hepatol* 2022; 28: 135-149 [PMID: 34674513 DOI: 10.3350/cmh.2021.0283]
15 Inoue T, Tanaka Y. Novel biomarkers for the management of chronic hepatitis B. *Clin Mol Hepatol* 2020; 26: 261-279 [PMID: 32536045 DOI: 10.3350/cmh.2020.0032]
16 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]
17 Kawanaka M, Nishino K, Kawamoto H, Haruma K. Hepatitis B: Who should be treated?-managing patients with chronic hepatitis B during the immune-tolerant and immunoactive phases. *World J Gastroenterol* 2021; 27: 7497-7508 [PMID: 34887645 DOI: 10.3748/wjg.v27.i43.7497]
18 Liu YY, Lin CL, Weng CH, Chang PH, Chien CH, Huang KC, Hua MC, Hu CC. Older Age and High α-Fetoprotein Predict Higher Risk of Hepatocellular Carcinoma in Chronic Hepatitis-B-Related Cirrhotic Patients Receiving Long-Term Nucleos(t)ide Analogue Therapy. *Diagnostics (Basel)* 2022; 12 [PMID: 36140487 DOI: 10.3390/diagnostics12092085]
19 Hanif H, Ali MJ, Susheela AT, Khan IW, Luna-Cuadros MA, Khan MM, Lau DT. Update on the applications and limitations of alpha-fetoprotein for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2022; 28: 216-229 [PMID: 35110946 DOI: 10.3748/wjg.v28.i2.216]
20 Wang J, Zhang P, Liao J, Zhu Y, Liu X, Tang H. Association of α-fetoprotein levels with liver stiffness measurement in outpatients with chronic hepatitis B. *Biosci Rep* 2021; 41: [PMID: 33289529 DOI: 10.1042/BSR20203048]
21 Li Q, Lu C, Li W, Huang Y, Chen L. Globulin-platelet model predicts significant fibrosis and cirrhosis in CHB patients with high HBV DNA and mildly elevated alanine transaminase levels. *Clin Exp Med* 2018; 18: 71-78 [PMID: 28884309 DOI: 10.1007/s10238-017-0472-3]
22 Ding R, Lu W, Zhou X, Huang D, Wang Y, Li X, Yan L, Lin W, Song S, Zhang Z, Chen L. A Novel Non-invasive Model Based on GPR for the Prediction of Liver Fibrosis in Patients With Chronic Hepatitis B. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8: 727706 [PMID: 34631748 DOI: 10.3389/fmed.2021.727706]
23 Nilles KM, Flamm SL. Thrombocytopenia in Chronic Liver Disease: New Management Strategies. *Clin Liver Dis* 2020; 24: 437-451 [PMID:32620282 DOI:10.1016/j.cld.2020.04.009]
24 钱建丹, 姚甜甜, 王艳, 王贵强. 慢性肝病相关血小板减少症管理策略. 中华肝脏病杂志 2021; 29: 896-899 [DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20200609-00304]
25 Wang J, Yan X, Yang Y, Chang H, Jia B, Zhao XA, Chen G, Xia J, Liu Y, Chen Y, Wang G, Wang L, Zhang Z, Ding W, Huang R, Wu C. A novel predictive model using routinely clinical parameters to predict liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *Oncotarget* 2017; 8: 59257-59267 [PMID: 28938634 DOI: 10.18632/oncotarget.19501]
26 Okdemir S, Cakmak E. A novel non-invasive score for the prediction of advanced fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *Ann Hepatol* 2022; 27: 100544 [PMID: 34571267 DOI: 10.1016/j.aohep.2021.100544]

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4月8日; 31(7): 290-298

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i7.290

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

临床实践 CLINICAL PRACTICE

TLRs在炎症性肠病结肠黏膜组织中的表达及意义

郭丽丽, 吴中平, 杨碧锋

郭丽丽, 杨碧锋, 浙江金华广福肿瘤医院检验科 浙江省金华市 321000

吴中平, 浙江金华广福肿瘤医院消化内科 浙江省金华市 321000

郭丽丽, 主管技师, 研究方向为临床医学检验.

作者贡献分布: 此课题由郭丽丽、吴中平、杨碧锋设计; 研究过程由郭丽丽、吴中平、杨碧锋操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由杨碧锋提供; 数据分析由郭丽丽、吴中平、杨碧锋完成; 本论文写作由郭丽丽、吴中平、杨碧锋完成.

通讯作者: 郭丽丽, 主管技师, 321000, 浙江金华广福肿瘤医院检验科, 浙江金华市婺城区环城北路1296号. dunzhui439907@163.com

收稿日期: 2023-02-01
修回日期: 2023-02-26
接受日期: 2023-03-27
在线出版日期: 2023-04-08

Significance of expression of Toll-like receptors in colonic mucosal tissue of patients with inflammatory bowel disease

Li-Li Guo, Zhong-Ping Wu, Bi-Feng Yang

Li-Li Guo, Bi-Feng Yang, Department of Laboratory Medicine, Guangfu Tumor Hospital, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China

Zhong-Ping Wu, Department of Gastroenterology, Guangfu Tumor Hospital, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Li-Li Guo, Technician in Charge, Department of Laboratory Medicine, Guangfu Tumor Hospital, No. 1296 Huancheng North Road, Wucheng District, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China. dunzhui439907@163.com

Received: 2023-02-01
Revised: 2023-02-26
Accepted: 2023-03-27
Published online: 2023-04-08

Abstract

BACKGROUND

Toll-like receptors (TLRs) are type I transmembrane proteins that are widely expressed in intestinal mucosal tissues, suggesting that they may be involved in inflammatory bowel disease. The present study was conducted to investigate the correlation of the expression of TLR2, TLR4, and TLR9 in the colonic mucosa of patients with inflammatory bowel disease with altered bacterial flora and serum immunoglobulins.

AIM

To investigate the relationship of the expression of TLRs in colonic mucosal tissues of patients with inflammatory bowel disease with altered bacterial flora and serum immunoglobulins.

METHODS

A total of 139 patients with inflammatory bowel disease admitted to our hospital from June 2020 to June 2022 were selected as a study group, including 61 patients with Crohn's disease (CD) and 78 patients with ulcerative colitis (UC), and 46 healthy volunteers were recruited as a control group. Bacterial flora alteration, serum immunoglobulins [(immunoglobulin (Ig)G, IgM, and IgA], and mRNA and protein expression of TLR2, TLR4, and TLR9 were compared between the two groups, and their correlation was assessed by Pearson analysis. The levels of TLR2, TLR4, and TLR9 mRNA and protein in colonic mucosal tissues of CD and UC patients in different disease states were also compared. The diagnostic value of each index for CD and UC was analyzed by ROC analysis.

RESULTS

Compared with the control group, the levels of bifidobacterium, lactobacillus, anaplasma, and TLR2, TLR4, and TLR9 mRNA and protein expression were significantly increased and those of enterococci, IgG, IgM, and IgA were significantly decreased in the study group ($P < 0.05$). TLR2, TLR4, and TLR9 mRNA expression in intestinal mucosal tissue was negatively correlated with altered flora and serum immunoglobulins in the study group. TLR2, TLR4,

and TLR9 mRNA and protein levels differed significantly among different morbidity states of UC and CD (mild < moderate < severe). The performance of combined diagnosis of TLR2, TLR4, and TLR9 mRNA in colonic mucosal tissues of CD and UC patients was better than that of either of alone ($P < 0.05$).

CONCLUSION

High expression of TLR2, TLR4, and TLR9 in colonic mucosal tissues of patients with inflammatory bowel disease is significantly correlated with altered flora and serum immunoglobulins, and the combined assay is diagnostically effective in inflammatory bowel disease.

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

Key Words: Inflammatory bowel disease; Altered flora; Immunoglobulins; TLRs

Citation: Guo LL, Wu ZP, Yang BF. Significance of expression of Toll-like receptors in colonic mucosal tissue of patients with inflammatory bowel disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(7): 290-298
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i7/290.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i7.290

摘要

背景

炎症性肠病是一种慢性肠道炎性疾病, Toll样受体(toll-like receptor, TLRs)属I型跨膜蛋白, 在肠粘膜组织广泛表达, 提示TLRs可参与炎症性肠病发生, 本研究尝试探究炎症性肠病患者结肠粘膜组织中TLR2、TLR4、TLR9与菌群改变、血清免疫球蛋白的相关性.

目的

探究炎症性肠病患者结肠黏膜组织TLRs表达与菌群改变、血清免疫球蛋白的关系.

方法

选择2020-06/2022-06我院收治的139例炎症性肠病患者作为研究组, 其中克罗恩病(Crohn's disease, CD)患者61例、溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)患者78例, 并招募46例健康志愿者作为对照组. 比较2组菌群改变、血清免疫球蛋白[免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG)、IgM、IgA]、TLR2、TLR4、TLR9 mRNA和蛋白水平, Pearson分析研究中各指标与菌群改变、血清免疫球蛋白相关性, 比较CD、UC不同发病状态结肠粘膜组织TLR2、TLR4、TLR9 mRNA和蛋白水平, ROC分析研究组各指标对CD、UC的诊断价值.

结果

与对照组比较, 研究组双歧杆菌、乳酸杆菌、拟杆菌、TLR2、TLR4、TLR9 mRNA和蛋白水平显著增加, 肠球菌、IgG、IgM、IgA显著降低($P<0.05$); 研究组肠粘膜组织TLR2、TLR4、TLR9 mRNA与菌群改变、血清免疫球蛋白呈负相关; CD、UC不同发病状态TLR2、TLR4、TLR9 mRNA和蛋白水平比较, 差异有统计学意义($P<0.05$), 轻度<中度<重度; CD、UC患者结肠粘膜组织TLR2、TLR4、TLR9 mRNA联合诊断优于单独诊断($P<0.05$).

结论

在炎症性肠病患者结肠粘膜组织内TLR2、TLR4、TLR9高表达, 并与菌群改变、血清免疫球蛋白显著相关, 且联合检测对炎症性肠病具有一定诊断效能.

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

关键词: 炎症性肠病; 菌群改变; 免疫球蛋白; TLRs

核心提要: 炎症性肠病患者结肠粘膜组织内Toll样受体高表达, 并与菌群改变、血清免疫球蛋白有关, 且联合检测对炎症性肠病具有一定诊断效能.

文献来源: 郭丽丽, 吴中平, 杨碧锋. TLRs在炎症性肠病结肠黏膜组织中的表达及意义. 世界华人消化杂志 2023; 31(7): 290-298
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i7/290.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i7.290

0 引言

炎症性肠病是一种慢性肠道炎性疾病, 临床根据病理类型分为克罗恩病(Crohn's disease, CD)、溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC), 相关报道认为, CD、UC发病可能与环境、遗传、菌群改变、免疫系统损伤等有关[1,2]. 最近调查数据显示, 我国炎症性肠病发病率呈上升趋势增加, 也是当前消化医学研究的热点[3]. Toll样受体(toll-like receptor, TLRs)属于I型跨膜蛋白, 在多种组织和细胞上广泛表达, 包括肠粘膜组织, 能识别机体多种病原体, 且有10个成员在人体内表达, 如TLR2、TLR4、TLR9等[4]. 有报道称, TLRs可介导参与炎症性肠病发生, 并通过调控髓样分化因子88、核转录因子κB(nuclear transcription factor κB, NF-κB)蛋白表达影响炎症性肠病发生发展[5,6]. 鉴于此, 本研究尝试探究TLR2、TLR4、TLR9在炎症性肠病患者结肠粘膜组织中的表达, 并分析其与菌群改变、血清免疫球蛋白相关性, 旨在为临床研究炎症性肠病提供参考.

1 材料和方法

1.1 材料 选择2020-06/2022-06我院收治的139例炎症性肠病患者作为研究对照, 61例CD患者设为CD组, 其中

男39例, 女22例, 年龄21-52(33.92±5.96); 78例UC患者设为UC组, 其中男43例, 女35例, 年龄21-53(34.19±6.23)岁. 纳入标准: 均符合《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018年)》相关诊断标准[6]; 经内镜、临床相关指标、组织病理检查确诊; 均为首次发病, 且疾病处于活性期. 排除标准: 自身免疫性疾病; 伴有肠穿孔、巨结肠、肠梗阻等其他肠道疾病; 妊娠期女性或哺乳期女性; 近1个月内接受免疫抑制、激素、抗生素等治疗; 血液系统疾病; 存在肠道或全身感染疾病者; 严重心脑血管疾病; 内分泌系统疾病; 恶性肿瘤; 既往存在肠道手术史. 并招募46例健康志愿者作为对照组, 年龄20-53(34.52±6.15)岁. 2组年龄、性别比较, 差异无统计学意义.

1.2 方法

1.2.1 *菌群改变、血清免疫球蛋白检测*: 取2组受试者静脉血3 mL, 3000 rpm/min离心15 min后取上清液, 采用免疫比浊法检测免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG)、IgM、IgA.

取2组受试者新鲜粪便0.5 g, 按照10倍稀释法将标本稀释至10^{-8}, 取10 μL稀释标液接种, 采用需氧培养基培养肠球菌, 用厌氧培养基培养双歧杆菌、拟杆菌、乳酸杆菌, 培养2 d, 温度为37 ℃, 计菌落数. 用革兰染色, 并鉴定细菌, 计算每克粪便所含菌群数量(CFU/g), 结果以logN/g表示.

1.2.2 *RT-PCR检测TLR2、TLR4、TLR9 mRNA水平*: 取CD组、UC组患者明显病变结肠粘膜组织及对照组结肠粘膜组织, 利用RNA提取试剂盒(北京天根生化)抽提总RNA, 并将RNA在紫光分光光度计下检测浓度和纯度, 利用逆转录试剂盒(北京天根生化)合成cDNA, 在PCR仪上进行扩增反应, 反应体系共10 μL:5.0 μL SYBR Green Mix, 1.0 μL cDNA (50 ng/μL), 上、下游引物各0.5 μL, ddH_2O 3.0 μL. 采用$2^{-\Delta\Delta CT}$法计算TLR2、TLR4、TLR9 mRNA水平. 引物由上海吉玛设计合成, 引物序列见表1.

1.2.3 *蛋白免疫印迹法检测TLR2、TLR4、TLR9蛋白*: 在CD组、UC组患者明显病变结肠粘膜组织及对照组结肠粘膜组织内加放射免疫沉淀法试剂(北京索莱宝)用于提取总蛋白, 离心后取上清液, 用二喹啉甲酸法测定蛋白浓度, 取1×蛋白上样缓冲液与蛋白样品混合, 高温煮沸5 min, 上样凝胶孔槽内分离处理样品, 80 V电泳30 min, 并转为120 V电泳120 min至溴酚蓝到分离胶底部, 电泳结束后迅速转膜, 封闭培养120 min, 加一抗TLR2、TLR4、TLR9、β-actin(英国Abcam)4 ℃过夜孵育, 次日与带标记的二抗(英国Abcam)37 ℃孵育120 min, 加发光试剂、显色、拍照, 用Image J分析目的蛋白表达.

1.2.4 *疾病活动评估*: 根据改良Mayo评分标准[7]评估UC受试者临床活动度, 其中11-12分为重度活动(n = 19)、6-10分为中度活动(n = 23), 3-5分为轻度活动(n = 36); 根据CD活动指数(CDAI)[8]评估CD受试者临床活动度, 总分600分, 其中>450分为重度活动(n = 15)、221-450分为中度活动(n = 19), 150-220分为轻度活动(n = 27).

1.2.5 *观察指标*: (1)比较2组菌群改变、血清免疫球蛋白; (2)比较2组结肠粘膜组织TLR2、TLR4、TLR9 mRNA和蛋白水平; (3)Pearson分析研究组结肠粘膜组织TLR2、TLR4、TLR9 mRNA与菌群改变、血清免疫球蛋白相关性; (4)比较CD、UC结肠粘膜组织TLR2、TLR4、TLR9 mRNA和蛋白表达; (5)比较CD、UC不同疾病活动TLR2、TLR4、TLR9mRNA和蛋白表达; (6)采用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)分析结肠粘膜组织TLR2、TLR4、TLR9 mRNA对CD、UC的诊断价值.

统计学处理 采用统计学软件SPSS 24.0分析数据, 计数资料用n(%)表示, χ^2检验, 计量资料用(mean±SD)表示, 多组间比较用单因素方差分析, 组内比较用LSD-t检验, 两组间比较采用独立样本t检验; 应用Pearson分析相关性; ROC分析结肠粘膜组织TLR2、TLR4、TLR9 mRNA对炎症性肠病的诊断价值. P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 *菌群改变、血清免疫球蛋白* 与对照组比较, 研究组双歧杆菌、乳酸杆菌、拟杆菌增加(P<0.05), 肠球菌、IgG、IgM、IgA显著降低(P<0.05). 见表2.

2.2 *结肠粘膜组织TLR2、TLR4、TLR9 mRNA和蛋白水平* 与对照组比较, 研究组TLR2、TLR4、TLR9 mRNA和蛋白水平显著增加(P<0.05). 见图1、表3.

2.3 *各指标与菌群改变、血清免疫球蛋白相关性分析* TLR2 mRNA与双歧杆菌、乳酸杆菌、拟杆菌、IgM、IgA呈负相关(P<0.05), 与肠球菌呈正相关(P<0.05); TLR4 mRNA与双歧杆菌、乳酸杆菌、IgG、IgM呈负相关(P<0.05), 与肠球菌呈正相关(P<0.05); TLR9 mRNA与双歧杆菌、乳酸杆菌、拟杆菌、IgG、IgA呈负相关(P<0.05), 与肠球菌呈正相关(P<0.05). 见表4.

2.4 *结肠粘膜组织TLR2、TLR4、TLR9 mRNA和蛋白水平* UC组、CD组TLR2、TLR4、TLR9 mRNA和蛋白水平比较, 差异无统计学意义. 见图2、表5.

2.5 *CD、UC不同疾病活动TLR2、TLR4、TLR9表达* CD、UC不同疾病活动TLR2、TLR4、TLR9 mRNA和蛋白水平比较, 差异有统计学意义(P<0.05), 轻度<中度<

表 1　引物序列

基因	引物
TLR2 mRNA	上游: 5′–CTCCTGAAGCTGTTGCGTTAC–3′
	下游: 5′–TACTTTACCCAGCTCGCTCACTAC–3′
TLR4 mRNA	上游: 5′–CGCTTTCACCT CTGCCTTCACTACAG–3′
	下游: 5′–ACACTACCACAATAACCTTCCGGCTC–3′
TLR9 mRNA	上游: 5′–TGGTTACCTGGCAAGACGC–3′
	下游: 5′–GGAAACTGGCACGCAAGAG –3′
β–actin	上游: 5′–CATCCGTA AAGACCTCTATGCCAAC–3′
	下游: 5′–ATGGAGCCACCGATCCACA–3′

TLRs: Toll样受体; β–Actin: β–肌动蛋白.

表 2　2组菌群改变、血清免疫球蛋白比较

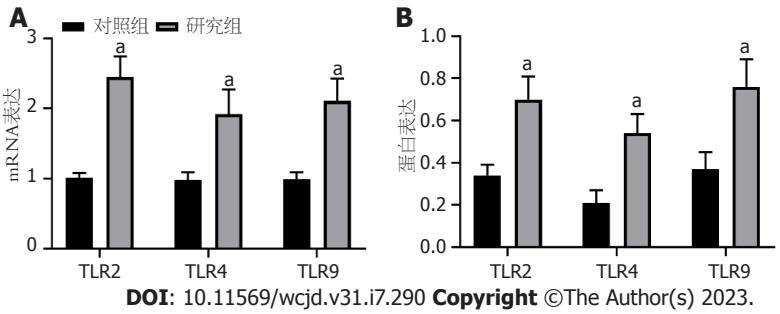
组别	例数	双歧杆菌(logN/g)	乳酸杆菌(logN/g)	肠球菌(logN/g)	拟杆菌(logN/g)	IgG(g/L)	IgM(g/L)	IgA(g/L)
研究组	139	6.29 ± 0.84[a]	5.55 ± 0.85[a]	7.95 ± 0.88[a]	9.03 ± 1.25[a]	11.19 ± 1.45[a]	0.79 ± 0.14[a]	2.15 ± 0.42[a]
对照组	46	8.78 ± 0.94	8.33 ± 1.02	4.59 ± 0.70	11.39 ± 1.32	12.25 ± 1.59	1.52 ± 0.19	2.43 ± 0.38
t		16.910	18.265	23.535	10.946	4.195	27.902	4.010
P		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

与对照组比较, [a]*P*<0.05. IgG: 免疫球蛋白G; IgM: 免疫球蛋白M; IgA: 免疫球蛋白A.

表 3　2组结肠粘膜组织TLR2、TLR4、TLR9 mRNA和蛋白水平比较

组别	例数	TLR2 mRNA	TLR4 mRNA	TLR9 mRNA	TLR2蛋白	TLR4蛋白	TLR9蛋白
研究组	139	2.45 ± 0.29[a]	1.92 ± 0.35[a]	2.11 ± 0.32[a]	0.70 ± 0.11[a]	0.54 ± 0.09[a]	0.76 ± 0.13[a]
对照组	46	1.01 ± 0.07	0.98 ± 0.11	0.99 ± 0.10	0.34 ± 0.05	0.21 ± 0.06	0.37 ± 0.08
t		33.302	17.896	23.326	21.446	23.199	19.161
P		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

与对照组比较, [a]*P*<0.05. TLRs: Toll样受体.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i7.290 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 1　TLR2、TLR4、TLR9表达. A: TLR2、TLR4、TLR9 mRNA表达; B: TLR2、TLR4、TLR9蛋白表达. 与对照组比较, [a]*P*<0.05. TLRs: Toll样受体.

重度(*P*<0.05). 见图3、图4、表6.

2.6 结肠粘膜组织TLR2、TLR4、TLR9 mRNA对UC的诊断价值　以78例UC患者为阳性样本, 46例健康志愿者为阴性样本, 绘制ROC结果显示, 结肠粘膜组织TLR2、TLR4、TLR9 mRNA水平单独诊断UC的AUC分别为0.695、0.809、0.740, 对以上各指标进行综合回归, 得到联合诊断UC的AUC为0.882. 见图5、表7.

2.7 结肠粘膜组织TLR2、TLR4、TLR9对CD的诊断价值　以61例CD患者为阳性样本, 46例健康志愿者为阴性样本, 绘制ROC曲线显示, 结肠粘膜组织TLR2、TLR4、

表 4　研究组黏膜组织各指标与菌群改变、血清免疫球蛋白相关性

指标	TLR2 mRNA		TLR4 mRNA		TLR9 mRNA	
	r	*P*	*r*	*P*	*r*	*P*
双歧杆菌	−0.456	<0.05	−0.452	<0.05	−0.367	<0.05
乳酸杆菌	−0.411	<0.05	−0.485	<0.05	−0.452	<0.05
肠球菌	0.526	<0.05	0.437	<0.05	0.388	<0.05
拟杆菌	−0.346	<0.05	−0.219	>0.05	−0.410	<0.05
IgG	−0.247	>0.05	−0.315	<0.05	−0.358	<0.05

TLRs: Toll样受体; IgG: 免疫球蛋白G.

表 5　UC、CD结肠粘膜组织TLR2、TLR4、TLR9 mRNA和蛋白水平比较

组别	例数	TLR2 mRNA	TLR4 mRNA	TLR9 mRNA	TLR2蛋白	TLR4蛋白	TLR9蛋白
UC	78	2.39 ± 0.49	1.88 ± 0.35	2.14 ± 0.42	0.69 ± 0.11	0.56 ± 0.19	0.74 ± 0.13
CD	61	2.53 ± 0.34	1.97 ± 0.26	2.07 ± 0.58	0.71 ± 0.19	0.51 ± 0.12	0.79 ± 0.17
t		1.901	1.678	0.825	0.778	1.794	1.965
P		0.059	0.096	0.411	0.438	0.075	0.051

TLRs: Toll样受体; CD: 克罗恩病; UC: 溃疡性结肠炎.

表 6　不同疾病活动TLR2、TLR4、TLR9表达比较

组别	例数	TLR2 mRNA	TLR4 mRNA	TLR9 mRNA	TLR2蛋白	TLR4蛋白	TLR9蛋白
UC组							
轻度	36	2.02 ± 0.35	1.52 ± 0.29	1.85 ± 0.23	0.50 ± 0.08	0.41 ± 0.09	0.55 ± 0.08
中度	23	2.51 ± 0.29[a]	2.02 ± 0.32[a]	2.21 ± 0.24[a]	0.71 ± 0.10[a]	0.54 ± 0.08[a]	0.82 ± 0.12[a]
重度	19	2.95 ± 0.30[a]	2.39 ± 0.42[ab]	2.60 ± 0.39[a]	1.03 ± 0.11[ab]	0.87 ± 0.09[ab]	1.00 ± 0.11[ab]
F		54.226	45.056	45.850	198.613	173.988	135.010
P		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
CD组							
轻度	27	2.11 ± 0.42	1.43 ± 0.19	1.69 ± 0.22	0.47 ± 0.06	0.33 ± 0.07	0.55 ± 0.09
中度	19	2.73 ± 0.39[a]	2.12 ± 0.32[a]	2.15 ± 0.43[a]	0.73 ± 0.10[a]	0.57 ± 0.10[a]	0.76 ± 0.11[a]
重度	15	3.03 ± 0.41[ab]	2.75 ± 0.36[ab]	2.65 ± 0.36[ab]	1.08 ± 0.12[ab]	0.76 ± 0.12[ab]	1.26 ± 0.16[ab]
F		35.889	144.619	54.335	289.178	140.337	233.400
P		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

与轻度比较, [a]*P*<0.05; 与中度比较, [b]*P*<0.05. TLRs: Toll样受体; CD: 克罗恩病; UC: 溃疡性结肠炎.

TLR9 mRNA水平单独诊断UC的AUC分别为0.741、0.733、0.703, 对以上各指标进行综合回归, 得到联合诊断UC的AUC为0.894. 见图6、表8.

3 讨论

目前研究普遍认为, 菌群改变、免疫系统受损与炎症性肠病发展密切相关, 正常情况下, 肠道菌群处于动态平衡, 利于肠道营养代谢、免疫调节、抵抗感染等[10]; 当人体抵抗力降低, 可引起肠道菌群异常, 破坏肠道免疫耐受性、激活机体免疫系统, 导致患者炎症免疫系统失常[11]. 而本研究发现, 研究组双歧杆菌、乳酸杆菌、拟杆菌高于对照组, 而肠球菌、IgG、IgM、IgA低于对照组, 这与何启卓等[12]研究相似, 提示菌群改变、免疫功能改变可能参与炎症性肠道发生发展.

TLRs是先天性免疫受体, 识别不同细菌、真菌、病毒等进而激活细胞内炎症因子, 从而诱导机体发生炎症反应[13]; TLRs还可诱导多个基因表达参与信号转导途径, 如核因子κB(nuclear factor kappa-B, NF-κB)、干扰素调节因子-3、c-Jun氨基末端激酶等[14]. 研究发现[15], TLRs能有效阻碍病原微生物入侵胃肠细胞, 且对细胞吞噬、凋

表 7　结肠粘膜组织各指标对UC的诊断价值

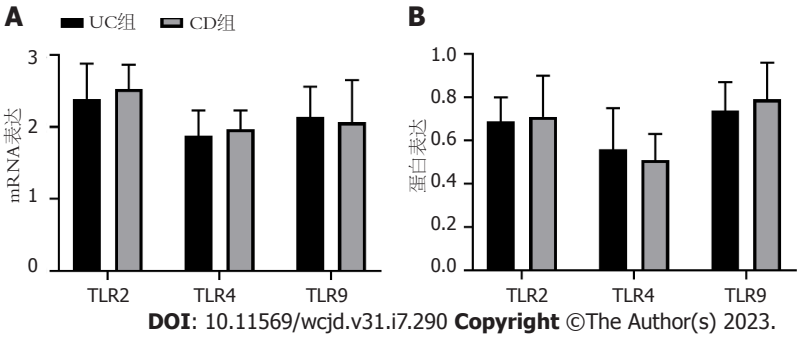
指标	AUC	95%CI	Cut-off	*P*	敏感度(%)	特异度(%)
TLR2 mRNA	0.695	0.687-0.716	>1.78	<0.05	62.82	76.09
TLR4 mRNA	0.809	0.782-0.825	>1.62	<0.05	76.92	84.78
TLR9 mRNA	0.740	0.721-0.753	>1.55	<0.05	65.38	82.61
联合	0.882	0.873-0.912		<0.05	87.18	89.13

TLRs: Toll样受体; AUC: 曲线下面积; Cut-off: 截断值; UC: 溃疡性结肠炎.

表 8　结肠粘膜组织各指标对CD的诊断价值

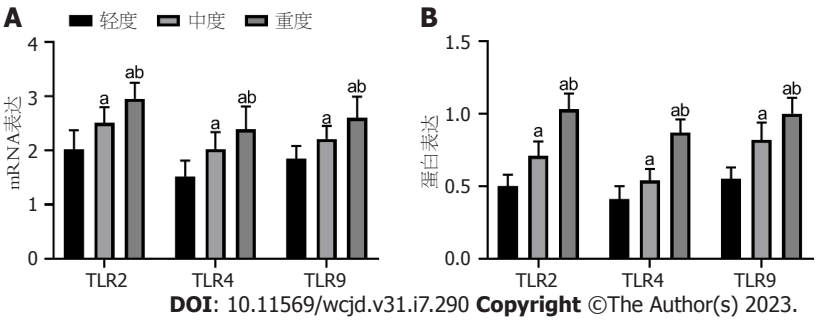
指标	AUC	95%CI	Cut-off	*P*	敏感度(%)	特异度(%)
TLR2 mRNA	0.741	0.712-0.753	>1.85	<0.05	65.57	82.61
TLR4 mRNA	0.733	0.720-0.769	>1.60	<0.05	70.49	76.09
TLR9 mRNA	0.703	0.682-0.715	>1.72	<0.05	68.85	71.74
联合	0.894	0.886-0.921		<0.05	85.25	93.48

TLRs: Toll样受体; AUC: 曲线下面积; Cut-off: 截断值; CD: 克罗恩病.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i7.290 Copyright ©The Author(s) 2023.

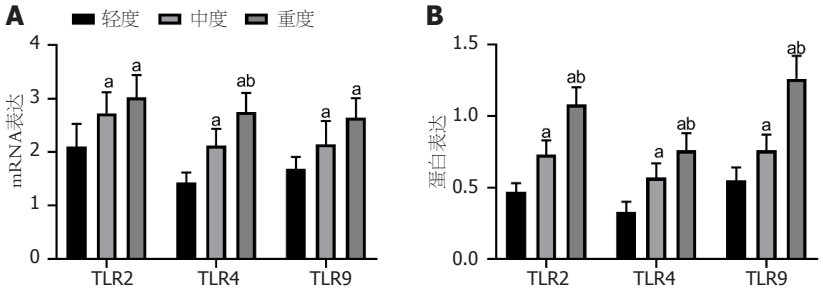
图 2　UC、CD结肠粘膜组织TLR2、TLR4、TLR9 mRNA和蛋白水平比较. A: TLR2、TLR4、TLR9 mRNA表达; B: TLR2、TLR4、TLR9蛋白表达; TLRs: Toll样受体; CD: 克罗恩病; UC: 溃疡性结肠炎.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i7.290 Copyright ©The Author(s) 2023.

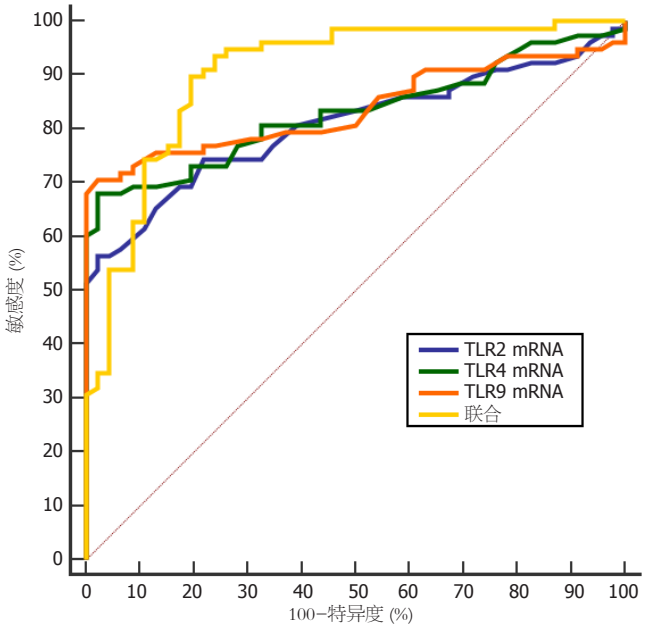
图 3　CD患者不同疾病活动TLR2、TLR4、TLR9表达. A: TLR2、TLR4、TLR9 mRNA表达; B: TLR2、TLR4、TLR9蛋白表达. 与轻度比较, [a]*P*<0.05; 与中度比较, [b]*P*<0.05. TLRs: Toll样受体; CD: 克罗恩病.

亡、增殖等过程有影响. TLR2是TLRs家族成员, 可在肠粘膜细胞上表达, 并能识别脂蛋白、细胞壁酵母聚糖和脂磷壁酸, TLR2活化后可诱导NF-κB活化, 进而诱导细胞炎症因子、趋化因子表达[16,17]. 本研究发现, 在炎症性肠病患者肠粘膜组织内TLR2 mRNA和蛋白水平高于对照组, 故笔者认为, 炎症性肠病发生发展可能与TLR2变化有关. 本研究还发现, TLR2与菌群改变、血清免疫球蛋白负相关, 笔者推测可能是因为肠粘膜组织内TLR2



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i7.290 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 4　UC患者不同疾病活动TLR2、TLR4、TLR9表达. A: TLR2、TLR4、TLR9 mRNA表达; B: TLR2、TLR4、TLR9蛋白表达. 与轻度比较, [a]P<0.05; 与中度比较, [b]P<0.05. TLRs: Toll样受体; UC: 溃疡性结肠炎.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i7.290 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

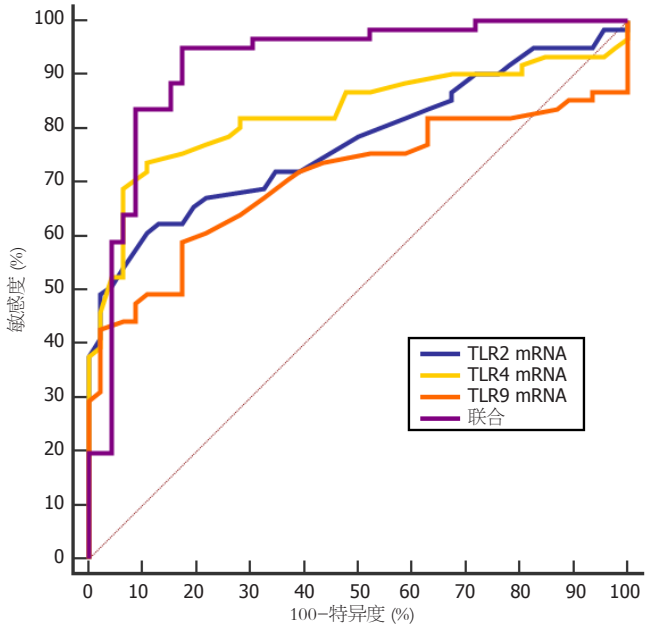
图 5　各指标对UC的ROC分析. UC: 溃疡性结肠炎; ROC: 受试者工作特征曲线; TLRs: Toll样受体.

表达增加, 可能影响组织发生炎症反应, 释放更多炎症因子和介质, 继而机体肠菌群改变及免疫功能改变.

TLR4是TLRs家族典型识别受体, 可在免疫细胞、胃肠道细胞等多种细胞内表达, 且对胃肠道细胞作用较复杂, 即可抵抗病原微生物又可维持共生菌的免疫耐受[18]. 相关研究发现, TLR4通过识别脂多糖, 并介导肠上皮细胞增殖、凋亡等, 低表达TLR4可减轻脂多糖刺激的肠上皮细胞凋亡和炎症反应[19,20]. TLR9也是TLRs家族成员, 在溃疡性结肠炎患者结肠粘膜中高表达, TLR9活化后可促进炎症因子生成, 诱导细胞免疫应答过程[21]. 但TLR9在炎症性肠病中的研究较少. 本研究发现, TLR4、TLR9在炎症性肠病组织中表达均上调, 且表现趋势与TLR2一致, 由此可见, TLR4、TLR9可能参与炎症性肠病发展. 究其原因, 机体抵抗力降低, 导致肠道内厌氧菌和需氧菌动态平衡破坏, 激活肠道组织炎症反应[22], 促进TLR4、TLR9水平增加; 此外, 免疫系统改变, 机体难以抵抗病原微生物入侵, 也可影响疾病发展. 本研究分析显示, UC、CD患者内TLR2、TLR4、TLR9表达无明显差异, 但各指标不同疾病活动比较, 差异有统计学意义(P<0.05), 轻度<中度<重度; 通过绘制ROC曲线, 发现结肠粘膜组织TLR2、TLR4、TLR9 mRNA水平联合诊断CD、UC优于单独诊断, 表明以上指标联合有助于提高临床炎症性肠病的诊断. 但本研究也存在不足之处, 关于TLR2、TLR4、TLR9与炎症性肠病具体作用机制有待进一步考究.

4 结论

综上所述, TLR2、TLR4、TLR9在炎症性肠病患者结肠粘膜组织中表达上调, 并与菌群改变、血清免疫球蛋白密切有关, 可为临床诊断炎症性肠病提供数据支撑.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i7.290 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 6　各指标对CD的ROC分析. UC: 溃疡性结肠炎; ROC: 受试者工作特征曲线; TLRs: Toll样受体.

文章亮点

实验背景

炎症性肠病是一种慢性肠道炎性疾病, 临床根据病理类型分为克罗恩病(Crohn's disease, CD)、溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC). Toll样受体(toll-like receptor, TLRs)属I型跨膜蛋白, 在包括肠粘膜组织广泛表达, 能识别机体多种病原体, 且有10个成员在人体内表达, 如TLR2、TLR4、TLR9等. 有报道称, TLRs可介导参与炎症性肠病发生.

实验动机

本研究尝试探究TLR2、TLR4、TLR9在炎症性肠病患者结肠粘膜组织中的表达, 并分析其与菌群改变、血清免疫球蛋白相关性, 旨在为临床研究炎症性肠病提供参考.

实验目标

探究炎症性肠病患者结肠黏膜组织TLRs表达与菌群改变、血清免疫球蛋白的关系. 在炎症性肠病患者结肠粘膜组织内TLR2、TLR4、TLR9高表达, 并与菌群改变、血清免疫球蛋白显著相关, 且联合检测对炎症性肠病具有一定诊断效能.

实验方法

选择2020-06/2022-06我院收治的139例炎症性肠病患者作为研究组, 其中CD患者61例、UC患者78例, 并招募46例健康志愿者作为对照组. 比较2组菌群改变、血清免疫球蛋白、TLR2、TLR4、TLR9 mRNA和蛋白水平, Pearson分析研究中各指标与菌群改变、血清免疫球蛋白相关性, 比较CD、UC不同发病状态结肠粘膜组织TLR2、TLR4、TLR9 mRNA和蛋白水平, ROC分析研究组各指标对CD、UC的诊断价值.

实验结果

研究组双歧杆菌、乳酸杆菌、拟杆菌、TLR2、TLR4、TLR9 mRNA和蛋白水平较对照组高, 肠球菌、免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG)、IgM、IgA较对照组高低(P<0.05); 研究组肠粘膜组织TLR2、TLR4、TLR9 mRNA与菌群改变、血清免疫球蛋白呈负相关; CD、UC不同发病状态TLR2、TLR4、TLR9 mRNA和蛋白水平比较, 差异有统计学意义(P<0.05), 轻度<中度<重度; CD、UC患者结肠粘膜组织TLR2、TLR4、TLR9 mRNA联合诊断优于单独诊断(P<0.05).

实验结论

在炎症性肠病患者结肠粘膜组织内TLR2、TLR4、TLR9高表达, 并与菌群改变、血清免疫球蛋白显著相关, 且联合检测对炎症性肠病具有一定诊断效能.

展望前景

TLR2、TLR4、TLR9在炎症性肠病患者结肠粘膜组织中表达上调, 并与菌群改变、血清免疫球蛋白密切有关, 可为临床诊断炎症性肠病提供数据支撑.

5 参考文献

1 Xiao Q, Li X, Li Y, Wu Z, Xu C, Chen Z, He W. Biological drug and drug delivery-mediated immunotherapy. *Acta Pharm Sin B* 2021; 11: 941-960 [PMID: 33996408 DOI: 10.1016/j.apsb.2020.12.018]

2 Liu D, Saikam V, Skrada KA, Merlin D, Iyer SS. Inflammatory bowel disease biomarkers. *Med Res Rev* 2022; 42: 1856-1887 [PMID: 35603998 DOI: 10.1002/med.21893]

3 李瑶, 黄金莉, 黄娟, 李华军. 肠道菌群与肠道屏障互作在炎症性肠病中的作用研究进展. 胃肠病学和肝病学杂志 2021; 30: 10-15 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2021.01.003]

4 Orlacchio A, Mazzone P. The Role of Toll-like Receptors (TLRs) Mediated Inflammation in Pancreatic Cancer Pathophysiology. *Int J Mol Sci* 2021; 22 [PMID: 34884547 DOI: 10.3390/ijms222312743]

5 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]

6 贺雅静, 谢勇. Toll样受体信号通路与TAM受体在炎症性肠病中的作用. 中国免疫学杂志 2021; 37: 1271-1273+1278 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2021.10.024]

7 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018年, 北京). 中华消化杂志 2018; 38: 292-311 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2018.05.002]

8 林笑晗, 贲腾, 马林, 田尧. 血浆外泌体源性miR-1224-5p与溃疡性结肠炎患者炎性反应状态及预后的关系. 转化医学杂志 2022; 11: 14-18 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-3097.2022.01.004]

9 程艳春. 血浆25(OH)D与谷胱甘肽过氧化物酶在评估克罗恩病患儿基本活动度的应用价值. 现代消化及介入诊疗 2019; 24: 1296-1299 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2019.11.018]

10 Tanaka S, Nemoto Y, Takei Y, Morikawa R, Oshima S, Nagaishi T, Okamoto R, Tsuchiya K, Nakamura T, Stutte S, Watanabe M. High-fat diet-derived free fatty acids impair the intestinal immune system and increase sensitivity to intestinal epithelial damage. *Biochem Biophys Res Commun* 2020; 522: 971-977 [PMID: 31810607 DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.11.158]

11 徐翰南, 蔡征真, 王云, 吴多尔, 戎伟芳, 张国花. 肠道菌群对肠道神经-内分泌-免疫系统的影响及其病理生理意义. 生理学报 2020; 72: 347-360 [DOI: 10.13294/j.aps.2020.0033]

12 何启卓, 郭彩霞. 溃疡性结肠炎与克罗恩病患者肠道优势菌群的特征及与发病关系的研究. 中国中西医结合消化杂志 2019; 27: 844-849 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-038X.2019.11.10]

13 Mehta P, Ray A, Mazumder S. TLRs in Mycobacterial Pathogenesis: Black and White or Shades of Gray. *Curr Microbiol* 2021; 78: 2183-2193 [PMID: 33844035 DOI: 10.1007/s00284-021-02488-8]

14 Vidya MK, Kumar VG, Sejian V, Bagath M, Krishnan G, Bhatta R. Toll-like receptors: Significance, ligands, signaling pathways, and functions in mammals. *Int Rev Immunol* 2018; 37: 20-36 [PMID: 29028369 DOI: 10.1080/08830185.2017.1380200]

15 Chang CW, Lee HC, Li LH, Chiang Chiau JS, Wang TE, Chuang WH, Chen MJ, Wang HY, Shih SC, Liu CY, Tsai TH, Chen YJ. Fecal Microbiota Transplantation Prevents Intestinal Injury, Upregulation of Toll-Like Receptors, and 5-Fluorouracil/Oxaliplatin-Induced Toxicity in Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci* 2020; 21 [PMID: 31936237 DOI: 10.3390/ijms21020386]

16 吴少辉, 黄晓冬, 徐智航. TLRs信号通路和炎症因子的表达与反复呼吸道感染的关系分析. 中国儿童保健杂志 2021; 29: 205-208 [DOI: 10.11852/zgetbjzz2020-0897]

17 Lu BL, Williams GM, Brimble MA. TLR2 agonists and their structure-activity relationships. *Org Biomol Chem* 2020; 18: 5073-5094 [PMID: 32582902 DOI: 10.1039/d0ob00942c]

18 朱宏亮, 陈帆, 吴豫, 易伟, 杨志刚. 铜绿假单胞菌外膜囊泡经TLR4/NF-κB通路诱导巨噬细胞炎症反应. 国际免疫学杂志 2020; 43: 257-262 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4394.2020.03.004]

19 凌琳, 游丽娟, 袁葵. miR-548a-3p调控TLR4抑制脂多糖诱导结肠上皮细胞的凋亡. 安徽医学 2022; 43: 906-911 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-0399.2022.08.008]

20 王梦竹, 贾军峰, 崔一喆, 王秋菊. 脂多糖诱导的肠屏障蛋白及其信号通路研究进展. 动物营养学报 2020; 32: 2060-2065 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-267x.2020.05.014]

21 刘阳, 徐缨龙. 不同发病时期溃疡性结肠炎患者肠道菌群差异及对血清TLRs/NF-κB和SOCS-3及Cingulin蛋白水平的影响. 中国微生态学杂志 2020; 32: 1285-1288+1296 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.202011008]

22 李旺林, 刘梦鳌, 曹杰, 杨平, 郑晓彬, 董博业, 卢嘉宝. TLR4在LPS诱导的结肠炎症恢复中的作用. 中国病理生理杂志 2017; 33: 336-343 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2017.02.023]

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4月8日; 31(7): I-V

www.wjgnet.com

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、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《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.

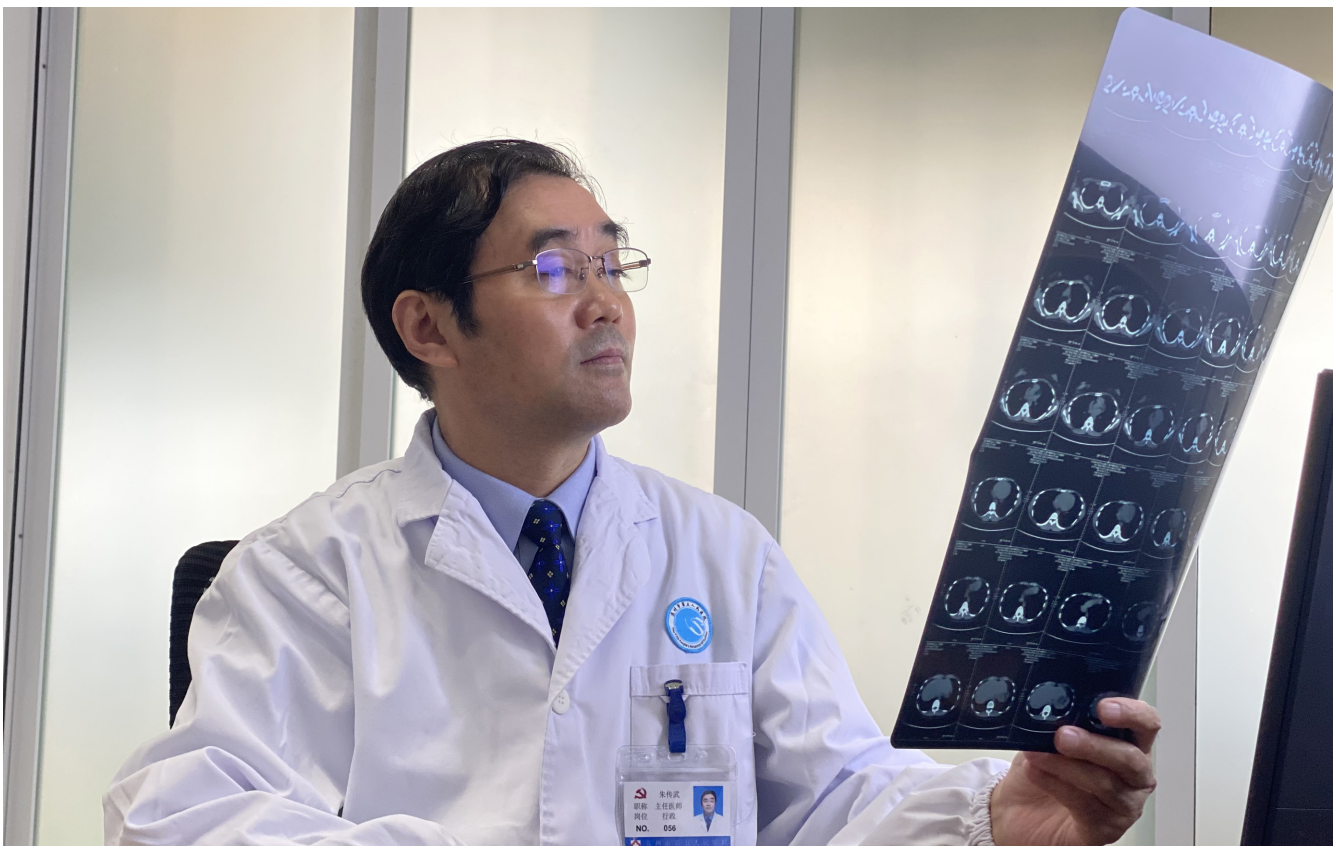
ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2023 年 4 月 28 日　　第 31 卷　　第 8 期　　(Volume 31 Number 8)



8/2023

《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、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《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 二零二三年四月二十八日 第三十一卷 第八期

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2023年4月28日 第31卷 第8期 (总第724期)

文献综述

299 HBV慢性感染诱导的染色体超倍化及靶向治疗策略
施旭佳, 尧晨光, 李涵泺, 魏艳红, 胡康洪

基础研究

307 长链非编码RNA PVT1诱导直肠癌细胞增殖、抑制凋亡并通过上调Atg5诱导其自噬
朱渊东, 刘海源, 雷鑫明, 彭雪强

临床研究

316 代谢相关脂肪性肝病基于中国居民膳食指南的个体化干预研究
贺登花, 张勇湛, 徐亮, 张颖, 裴佳佳, 闫忠芳
326 微生态制剂联合二甲双胍在T2DM伴IBS中的应用效果分析
陈秀梅, 雷旭伟, 吴筱芬

临床实践

334 芍药苷通过调控巨噬细胞活性抗幽门螺杆菌作用及其机制研究
徐微, 徐建光, 何雪云, 林小花
340 国产内镜新光学染色技术对直径小于2 cm结直肠息肉病变的临床应用价值
岳倩茹, 林芳

消　　息

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

封面故事

朱传武, 博士, 主任医师, 教授, 博士生导师, 苏州市第五人民医院(苏州大学附属传染病医院)感染、肝病科. 江苏省肝病临床重点专科、苏州市传染病重点学科、苏州市肝炎重点专科学术带头人. 主要从事各类肝病、感染病的临床、教学和科研工作. 在国家、省、市级肝病和感染病学学会、协会担任一定的学术职务. 主持国家自然科学基金、省级和市级科研课题20余项, 获得20余项省、市级科技奖励, 在国内外学术期刊发表论文140余篇, 其中SCI论文40篇.

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 2023-04-28
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、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《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 8 April 28, 2023

REVIEW

299 Chromosome hyperploidy induced by chronic hepatitis B virus infection and its targeted therapeutic strategy
Shi XJ, Yao CG, Li HL, Wei YH, Hu KH

BASIC RESEARCH

307 Long non-coding RNA PVT1 induces proliferation, inhibits apoptosis, and induces autophagy by up-regulating Atg5 in rectal cancer cells
Zhu YD, Liu HY, Lei XM, Peng XQ

CLINICAL RESEARCH

316 Individualized intervention for metabolic fatty liver disease based on Dietary Guidelines for Chinese Residents
He DH, Zhang YZ, Xu L, Zhang Y, Pei JJ, Yan ZF

326 Therapeutic effects of microecological agents combined with metformin in type 2 diabetes mellitus with irritable bowel syndrome
Chen XM, Lei XW, Wu XF

CLINICAL PRACTICE

334 Paeoniflorin exhibits anti-*Helicobacter pylori* activity by regulating macrophage activity
Xu W, Xu JG, He XY, Lin XH

340 Diagnostic value of a novel endoscopic optical staining technique for colorectal polyps less than 2 cm in diameter
Yue QR, Lin F

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 31 Number 8 April 28, 2023

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Chuan-Wu Zhu, Chief Physician, Department of Infectious Diseases, The Fifth People's Hospital of Suzhou (The Affiliated Infectious Diseases Hospital of Soochow University), No. 10 Guangqian Road, Xiangcheng District, Suzhou 215131, Jiangsu Province, China. zhuchw@126.com

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, 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 April 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4月28日; 31(8): 299-306

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i8.299

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

文献综述 REVIEW

HBV慢性感染诱导的染色体超倍化及靶向治疗策略

施旭佳, 尧晨光, 李涵泺, 魏艳红, 胡康洪

施旭佳, 尧晨光, 李涵泺, 魏艳红, 胡康洪, 湖北工业大学中德生物医学中心; 教育部及国家外专局细胞调控与分子药物学科“111”创新引智基地; 湖北省/教育部工业发酵省部共建协同创新中心 湖北省武汉市 430068

施旭佳, 硕士研究生, 研究方向为分子病毒学及生物信息学.

基金项目: 2022年湖北省科技厅重点研发计划立项项目, No. 2022BCA018.

作者贡献分布: 此课题由胡康洪、施旭佳共同设计; 论文写作由施旭佳及胡康洪完成; 论文审阅及修改由施旭佳、尧晨光、李涵泺及魏艳红完成.

通讯作者: 胡康洪, 二级教授, 430068, 湖北省武汉市洪山区南李路28号, 湖北工业大学中德生物医学中心. hukh@hbut.edu.cn

收稿日期: 2023-03-05
修回日期: 2023-03-29
接受日期: 2023-04-24
在线出版日期: 2023-04-28

Chromosome hyperploidy induced by chronic hepatitis B virus infection and its targeted therapeutic strategy

Xu-Jia Shi, Chen-Guang Yao, Han-Luo Li, Yan-Hong Wei, Kang-Hong Hu

Xu-Jia Shi, Chen-Guang Yao, Han-Luo Li, Yan-Hong Wei, Kang-Hong Hu, Sino-German Biomedical Center; National “111” Center for Cellular Regulation and Molecular Pharmaceutics; Cooperative Innovation Center of Industrial Fermentation (Ministry of Education & Hubei Province), Hubei University of Technology, Wuhan 430068, Hubei Province, China

Supported by: Key R&D Project of Hubei Province (Social Development) in 2022, No. 2022BCA018.

Corresponding author: Kang-Hong Hu, Professor, Sino-German Biomedical Center, Hubei University of Technology, No. 28 Nanli Road, Hongshan District, Wuhan 430068, Hubei Province, China. hukh@hbut.edu.cn

Received: 2023-03-05
Revised: 2023-03-29
Accepted: 2023-04-24

Published online: 2023-04-28

Abstract

Chronic hepatitis B virus (HBV) infection induces chromosomal hyperploidy (including aneuploidy and polyploidy) and chromosomal instability in hepatocytes, which is one of the main causes of primary hepatocellular carcinoma (HCC). Although hepatocytes can regulate polyploidization of chromosomes under normal conditions, it is difficult to regulate hyperploidization caused by HBV infection and thus carcinogenesis. Studies have shown that HBV can cause dysregulation of many signal pathways such as PLK1/PRC1, and induce chromosome hyperploidy and malignant transformation of hepatocytes. Herein we review the mechanism of HBV infection-induced chromosomal hyperploidy of hepatocytes to cuase hepatocarcinogenesis and the advances in research of drugs targeting chromosomal hyperploidy.

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

Key Words: Hepatitis B virus; HBV; Chronic hepatitis B infection; Polyploidy; Aneuploidy; Hyperploidy; HCC

Citation: Shi XJ, Yao CG, Li HL, Wei YH, Hu KH. Chromosome hyperploidy induced by chronic hepatitis B virus infection and its targeted therapeutic strategy. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(8): 299-306
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i8/299.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i8.299

摘要

慢性乙型肝炎病毒感染(chronic hepatitis B infection, CHB)诱导肝细胞的染色体超倍化(包括非整倍化和多倍化)及染色体不稳定性, 是导致原发性肝细胞癌(primary hepatocytic carcinoma, HCC)发生的主要原因之一. 尽管肝细胞对于正常条件下染色体复制的多倍

体化具有调节作用, 但对于CHB引起的超倍化难以调节从而致癌. 研究表明, 乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)使得多条信号途径如PLK1/PRC1失调, 诱导肝细胞染色体超倍化并发生恶性转化. 本论文综述了HBV感染诱导肝细胞染色体超倍化导致肝癌发生的机制以及靶向染色体超倍化药物研究的最新进展.

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

关键词: 乙型肝炎病毒; 慢性乙型肝炎病毒感染; 多倍体; 非整倍化; 超倍化; 原发性肝细胞癌

核心提要: 本文综述了乙型肝炎病毒通过上调Polo样激酶1/蛋白调节因子1和细胞周期蛋白E1以及介导细胞融合, 导致了肝细胞染色体成倍增加或非成倍增加, 引起染色体不稳定性及细胞周期紊乱, 从而促进肝细胞的致癌转化.

文献来源: 施旭佳, 尧晨光, 李涵泺, 魏艳红, 胡康洪. HBV慢性感染诱导的染色体超倍化及靶向治疗策略. 世界华人消化杂志 2023; 31(8): 299-306

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i8/299.htm

DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i8.299

0 引言

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)是嗜肝病毒科的DNA病毒成员之一, 其特异性感染肝脏, 从而诱发慢性肝炎(chronic hepatitis B, CHB)、肝硬化及肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC), 全球约50%的HCC患者感染HBV[1].

既往研究表明, HBV可通过基因整合或突变引起宿主细胞有丝分裂异常, 染色体数目成倍或非成倍增加, 这种现象被称为染色体超倍化. 染色体数目成倍增加的现象称为多倍化, 而非成倍增加的现象称为非整倍化. HBV诱导的超倍化、染色体不稳定性(chromosomal instability, CIN)、抑制免疫微环境及端粒破坏等途径是HCC形成的重要因素(图1)[2-4]. 高度CIN会使细胞死亡, 然而, 在多种肿瘤细胞中, CIN导致的突变累积、拷贝数变异等活动使细胞适应不利环境, 驱动癌症发生[5,6]和转移[7], 并导致肿瘤患者预后不良与化疗抵抗[8,9]. 此外, 近乎一半的CIN可由细胞分裂过程中染色体出现的超倍化(即多倍化和/或非整倍化)通过染色体错误分离或畸变等途径诱导产生[10].

一个完整的细胞周期分为G0、G1、S、G2、M期, 其中G1、S和G2期又称为有丝分裂间期, 主要为有丝分裂M期储备充足的核酸和蛋白质来复制基因组. 当胞质分裂阻滞或M期被截断时, 细胞会停滞在间期或M期从而产生多倍体细胞[11,12]. 有丝分裂过程中还会发生纺锤体装配检查点缺陷、内聚缺陷、Merotelic附着, 中心体扩增等错误产生超倍化、DNA损伤与CIN等事件, 均有助于肿瘤的发生和发展[13].

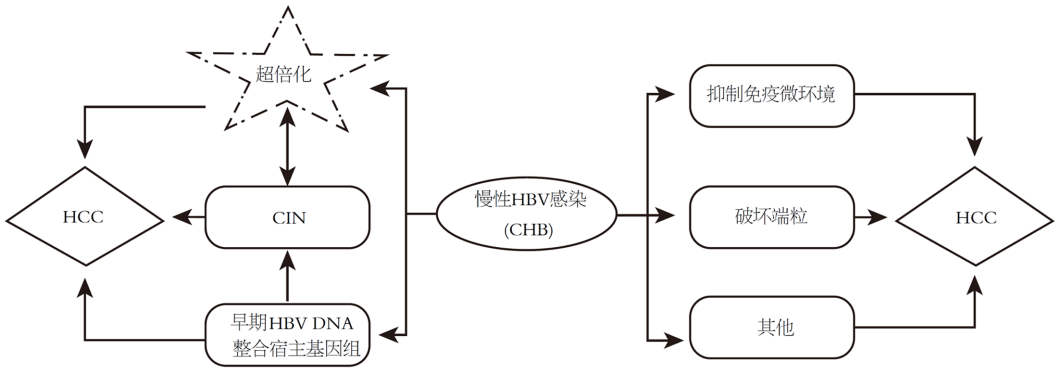
在正常肝细胞中, 多倍体细胞如四倍体或八倍体约占25%, 这样的多倍体化与终末分化和衰老相关[14]. 多倍体细胞的有丝分裂有两种形式, 一种是多极分裂产生多个非整倍体细胞, 另一种是双极分裂产生两个多倍体细胞, 产生的多倍体细胞还会进一步分裂产生多倍体细胞或非整倍体细胞. 正常肝细胞的多倍体化是一种复杂的、有序的生理过程, 受到多种因素的调控, 包括细胞周期调控因子、细胞信号通路、肿瘤抑制基因等. 在这种调控下, 细胞可以进行有序的多倍化, 而不会导致HCC[13-18]. 部分肝切除术、黄曲霉素、代谢过载或辐射等也能诱导肝细胞多倍体比例的上升[14]. 在HBV与HCV感染相关肝炎、肝纤维化、肝硬化及肝癌中也发现肝细胞的倍性改变 , 表现为多倍体化或非整倍体化, 受病毒对细胞的影响, 这些多倍体化或非整倍体化难以经细胞调控而修复从而发生致癌级联反应[19,20].

因此, 以上证据表明, HBV与超倍化及CIN具有高度相关性, 超倍化可能作为HBV诱导HCC的一条额外途径.

1 慢性HBV感染诱导肝细胞染色体超倍化及致癌转化的途径

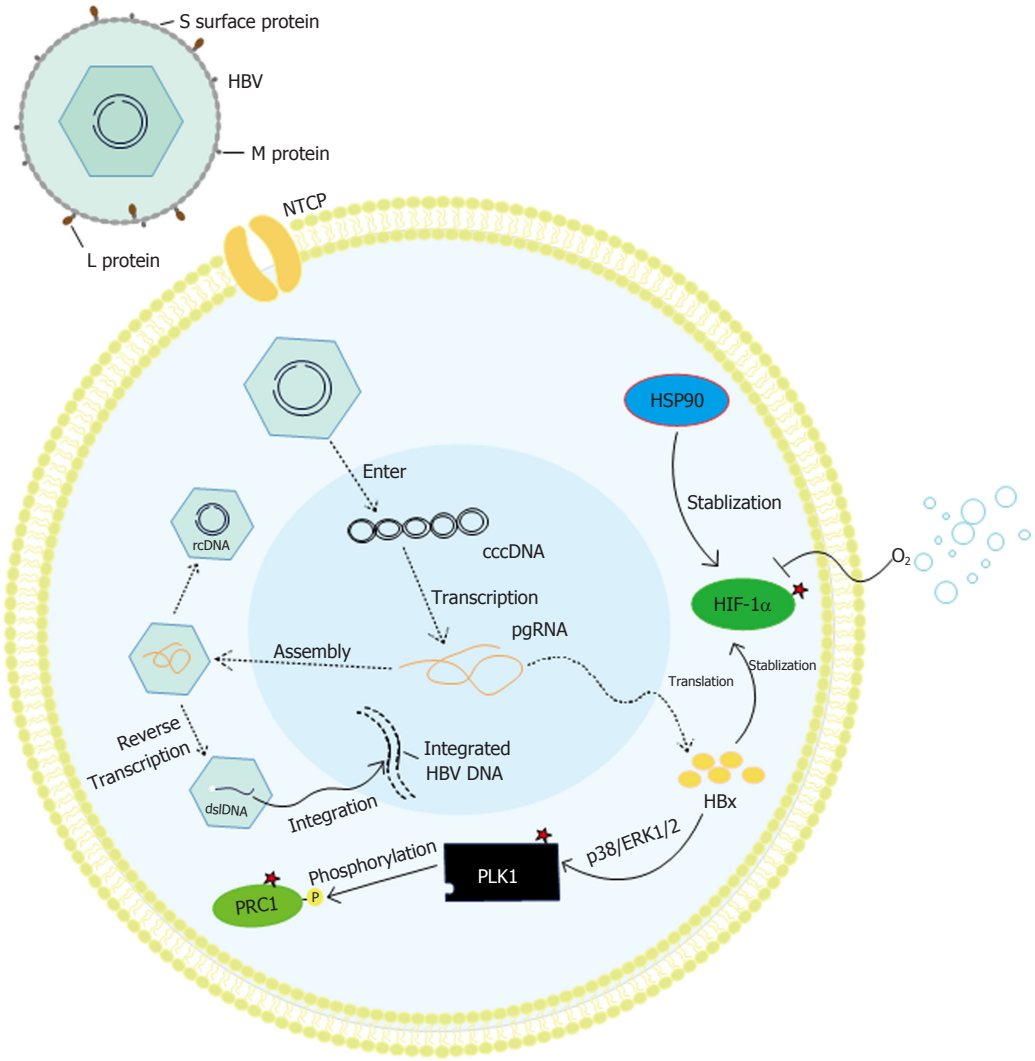
1.1 HBV上调Polo样激酶1 Polo样激酶1(polo-like kinase 1, PLK1)是有丝分裂和非有丝分裂过程中的重要调节因子之一, 在多种癌症中高表达, 其可调节包括中心体成熟、姐妹染色单体分离、纺锤体组装、有丝分裂退出、DNA复制、DNA损伤反应、G2 DNA损伤检查点恢复、染色体动力学和微管动力学等多个环节[21,22], 因此其功能障碍可能促进癌症发生发展并与预后不良相关[22-24].

HBV表达的HBx蛋白有多种生物学功能, 包括参与解除对细胞周期检查点的调控、激活/抑制细胞凋亡、提高糖异生水平、激活主要代谢信号通路、表观遗传调控等[25,26]. 在HBx转基因小鼠中, HBx能通过p38和ERK1/2途径上调PLK1(图2), 诱导细胞周期检查点破坏, 导致肝细胞多倍化、双核性减少、DNA损伤累及和炎症, 从而促进致癌转化(同时HCC祖细胞标记物Ly6D表达上升)[27]. 另外, 值得注意的是, 有研究显示[28], 在表达HBx的4pX-1细胞系中, HBx介导的多倍化可能与致癌转化无直接关系, 在此过程中, PLK1诱导的DNA损伤累及才是致癌转化的关键. 免疫共沉淀分析其可能是通过下调ZNF198和SUZ12, 从而增强HBV复制、DNA损伤及



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i8.299 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 1　CHB导致肝癌简易机制图. HBV感染可直接通过病毒蛋白抑制免疫微环境、破坏端粒和超倍化等途径促进HCC的发生发展, 也可通过早期HBV DNA整合宿主基因组和或诱导CIN等途径促进HCC的进展, 同时, CIN可作为超倍化诱因, 而超倍化也可诱导CIN. HBV: 乙型肝炎病毒; CHB: 慢性乙型肝炎病毒感染; CIN: 染色体不稳定性; HCC: 肝细胞癌.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i8.299 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 2　HBV感染导致超倍化机制示意图. HBV病毒颗粒通过其肝脏特异性受体NTCP进入细胞后, 其基因组可以转化为cccDNA从而转录pgRNA作为翻译模板, 得到包括HBx在内的病毒蛋白质, 进而上调PLK1、PRC1及CCNE1, 诱导超倍化产生; 病毒基因组也可整合入宿主基因组中, 通过前述各途径诱导超倍化, 超倍化包括非整倍体化和多倍体化. HSP90和HIF−1α可促进癌细胞中非整倍化介导的细胞耐药及存活. 红色星号标记为直接诱导超倍化的蛋白靶标. HBV: 乙型肝炎病毒; NTCP: 钠牛磺胆酸共转运多肽; cccDNA: 乙肝病毒共价闭合环状DNA; rcDNA: 松弛环状DNA; dslDNA: 双链线性DNA; pgRNA: 前基因组RNA; HBx: 乙肝病毒X蛋白; PLK1: Polo样激酶1; PRC1: 蛋白调节因子1; CCNE1: 细胞周期蛋白E1; HSP90: 热激蛋白90; HIF−1α: 缺氧诱导因子−1α; ERK1/2: 细胞外调节蛋白激酶1/2.

表 1 迄今已报道的针对超倍化相关的部分小分子抑制剂及其靶点

作用靶点	抑制剂	参考文献
PLK1	TAK-960	[47]
	BI-2536	[48]
	GSK461364	[48]
	Volasertib	[49]
	Rigosertib	[50]
	CW069	[52]
HSET/KifC1	AZ82	[53]
	SR31527	[54]
PRC1	–	–
HSP90	17-AAG	[58]
	Geldanamycin derivatives	[58]
	XL188	[58]
cccDNA	CRISPR/Cas gene editing	[65]
	CRISPR/Cas base editing	[65]
	Artificial transcription factor	[66]

PLK1: Polo样激酶1; HSET/KifC1: 驱动蛋白家族成员C1; PRC1: 蛋白调节因子1; HSP90: 热激蛋白90; cccDNA: 乙肝病毒共价闭合环状DNA.

调节p53活性, 促进转化[29]. 另一项研究也提出[30], 70%的HBV慢性感染患者体内LHBS阳性肝细胞的细胞核大小及超倍化水平均显著高于LHBS阴性肝细胞, 可能是由LHBS反式激活PLK1, 从而破坏G2/M检查点, 诱导胞质分裂失败, 但LHBS具体如何上调PLK1的机制尚不明晰. 二倍体细胞胞质分裂失败应产生四倍体/多倍体, 但该研究显示大多数LHBS阳性肝细胞染色体数为51条-70条(非整倍体), 可能的解释为LHBS阳性细胞的多倍体化伴随着异常的多极分裂, 这最终导致超倍体产生[30].

PLK1可以调节有丝分裂后期胞质分裂蛋白调节因子(protein regulator of cytokinesis 1, PRC1)的激活(图2)[12], PRC1是与CIN相关性排名第二的基因[31], 通过稳定纺锤体中间区结构来稳定促进胞质分裂, 其过表达与敲低均可引起细胞分裂异常[12], 进一步促进非整倍体、肿瘤发生和不良临床患者结果[32-37]. 由此可见, PLK1是HBV相关超倍化诱导致癌转化过程中的关键蛋白, 但HBV到底是通过怎样的相互作用来控制PLK1还尚不清楚.

1.2 HBV DNA与宿主染色体的整合并上调CCNE1 作为一种DNA病毒, HBV可以通过其双链线性DNA(dsl DNA)将基因整合到宿主染色体(图2), 在约80%-90%的HBV感染的HCC患者肝癌细胞中发现HBV DNA与宿主细胞染色体整合现象[38,39]. HBV DNA整合到宿主基因组的位置存在随机性, 但在HCC中, HBV DNA与宿主细胞基因整合位点主要富集在CpG岛(与DNA甲基化有关)、端粒及一些DNA易突变或重排的基因组区域[40].

细胞周期蛋白E1(cyclin E1)细胞周期的G1和S期发挥作用, 促进细胞周期顺利完成S期, 编码cyclin E1的CCNE1基因座被观察到在许多类型的癌细胞中扩增, 而HBV基因能整合在CCNE1基因附近, 并通过病毒本身的增强子使CCNE1过表达(约32倍), 从而诱导肝细胞超倍化, 选择性诱导肝脏细胞CIN和DNA双链断裂(DBS)诱导肝细胞癌变[41,42]. 此外, CCNE1还可通过过度激活PLK1等因子来破坏细胞分裂的动力学[41].

1.3 HBV的L和S蛋白具有促进多细胞融合的潜力 在一些病毒诱导作用下, 宿主细胞会发生融合现象, 从而产生多倍体细胞. HCV和HPV含有细胞融合诱导蛋白(HCV的E1、E2蛋白, HPV的E5蛋白)导致合胞体形成并诱导细胞多倍体化[43,44]. 值得一提的是, 细胞融合过程如HPV介导的细胞融合包括细胞质膜与核膜的融合, 质膜融合后通常会形成双核多倍体细胞, 这些细胞大多会死亡, 只有少部分细胞发生核膜融合变为单核多倍体细胞, 这些细胞具有不稳定的基因组和基因表达, 最终容易发展成为癌细胞[44].

有研究表明, HBV的L(preS1)和S蛋白是HBV能够发生膜融合从而进入细胞的关键因素[45]. ERp57蛋白能促进HBV表面S蛋白交叉链二硫键构象变化, 导致preS1中融合肽的暴露, 激活HBV的膜融合能力[45]. 更重要的是, L、S蛋白在胞内和胞外均可介导细胞融合, 且这种融合不依赖于与HBV感染受体牛磺胆酸钠共转运肽(NTCP)相互作用和胞吞作用[45]. 有研究表示[10], 在HCC肝组织和慢性乙肝肝炎中有更高的ERp57的表达, 且与不良预后有关.

2 靶向HBV相关超倍化药物研究进展

目前, 肝癌化疗药物主要有索拉非尼、阿替利珠单抗、贝伐珠单抗等, 但由于耐药、肿瘤异质性等问题的存在, 这些化疗药物的治疗效果对部分患者仍不理想. 对于CHB诱导的超倍化相关HCC, 抑制HBV大表面蛋白(HBV large surface protein, LHBs)、HBx和宿主PLK1、PRC1的表达以及使低氧诱导因子-1α(hypoxia inducible factor-1, HIF-1α)失稳可能是治疗HCC的有效策略(表1).

PLK1和PRC1为胞质分裂关键调节因子, 降低PLK1和PRC1的表达或抑制其活性可以抑制肿瘤的生长[46]. PLK1在多种癌细胞中特异性高表达, 目前, 已开发出一些直接靶向PLK1的小分子抑制剂如TAK-960、BI-2536、GSK461364[47,48]、Volasertib[49]和Rigosertib[50]. 这些小分子抑制剂已经被证明可以单独或联合其他药物抑制多种肿瘤[49-51]. 此外, 由于PLK1致中心体扩增的特点[6], 癌细胞通过中心体聚集而诱导细胞发生非整倍化, 因此一系列破坏细胞中心体异常聚集的药物也值得我们关注[13], 如HSET/KifC1抑制剂CW069、AZ82和SR31527[52-54].

PRC1参与纺锤体中间区的形成及平衡着丝粒张力, 这决定了其在细胞分裂、染色体不稳定性及肿瘤异质性中存在的重要作用[12]. 遗憾的是, 目前仅有一些PRC1上游靶点的抑制剂, 如CBXs, BMI-1和RING1B的抑制剂[55], 尚没有直接靶向PRC1的药物. PRC1在多种癌症中异常表达并与预后相关, 因此其还可作为预后相关生物标志物[56].

非整倍体细胞对毒性应激和代谢应激类化合物更敏感, 因此这类化合物可应用于HBV相关非整倍体导致的HCC[13,57], 如HSP90抑制剂17-AAG、格尔德霉素衍生物和XL888[58]或HSF1抑制剂, 从而加剧非整倍体蛋白折叠障碍[59]. 抑制HSP90的药物同时还能诱导HIF-1α降解[60], 抑制HIF-1α蛋白水平可以降低高倍体细胞[61]与肿瘤细胞非整倍体耐药性[62,63]. 非整倍体细胞还表现出神经鞘脂代谢失调, 导致促凋亡脂质神经酰胺水平升高, 使得增加神经酰胺水平的药物如神经酰胺类似物DL-PDMP对非整倍体细胞的毒性大于二倍体细胞, 促进非整倍体细胞凋亡[13,64].

清除HBV cccDNA是治疗HBV感染相关HCC的终极目标. 鉴于cccDNA的致密超螺旋微染色体结构, 其很难从患者体内被清除, 现阶段的治疗策略主要为利用核苷(酸)类似物抑制HBV DNA复制或利用干扰素免疫抑制HBV DNA复制, 但这两种策略清除cccDNA的周期中位数约34年, 存在cccDNA整合至宿主基因组、病毒耐药或患者依从性差等问题. 目前, 一些直接或间接靶向cccDNA的方法正在开发, 如基于CRISPR的基因编辑直接降解cccDNA, 碱基编辑直接靶向cccDNA引发其甲基化、突变及降解[65], 人工转录因子靶向HBV增强子Ⅰ抑制其转录和复制[66].

HBV基因组与宿主细胞染色体整合后, HBV转录可逃避免疫监视从而长期潜伏在宿主体内, 为治疗HBV相关HCC带来了极大的挑战. HBV整合机制极具争议, 六种可能的模型被提出, 包括松弛环状DNA介导的单链缺口模型、直接重复序列介导的整合模型、“滚入”模型、部分序列同源模型、基于细胞酶介导的非同源末端连接和微同源性介导的末端连接[67]. 更加深入和清晰地解析cccDNA整合机制有助于开发未来针对HBV相关HCC的新疗法.

3 结论

流式细胞术和单细胞测序均证实正常肝组织中存在一定比例的多倍体肝细胞[68], HBV感染进一步导致肝细胞的多倍化或非整倍化, 从而诱导广泛的染色体不稳定性和肿瘤的发生及转移. 此外, 一些研究表明在化学诱导的肝细胞向HCC转化过程中, 细胞倍性减少, 可能是由于二倍体细胞而非多倍体细胞对隐性突变或有毒物质的保护更少[7], 而在HBV感染的肝细胞, 倍性更倾向非整倍体变化. 非整倍体化在土拨鼠肝炎病毒所致的土拨鼠肝癌细胞中也有发现[32]. 产生这种差异的可能解释是, HBV感染诱导肝细胞细胞周期或胞质分裂调节相关蛋白的失调[67], 从而导致肝细胞染色体超倍化和肝癌的发生.

HBV可通过多种途径使PLK1及PRC1失调从而诱导超倍化. 目前, 它们的一些抑制剂已经进入开发阶段. 此外, p53也在多种病毒介导的肿瘤转化中发挥重要的作用[69,70]. p53的存在与激活可以防止细胞周期异常, 进而控制细胞倍性和染色体不稳定性[71]. 尽管HBV感染初期导致的非整倍体可能并不影响p53功能, 但在HBV相关多倍体肝癌细胞中p53失活, 这提示了p53与HBV相关超倍化有着密切的联系[41,72]. 近来, 两种p53功能恢复剂的出现使细胞检查功能的恢复成为可能, 包括三氧化二砷和更为低毒的酒石酸锑钾[73,74].

HBV与超倍化及CIN之间的关联可能还不止如此, 生物信息学分析发现与CIN相关性最强的TPX1基因[31]在HBV相关HCC中表达上调, 其上调可导致多核性及多倍化[75], 参与HCC发生发展, 可以用作独立预后基因之一[76,77].

4 参考文献

1 de Martel C, Maucort-Boulch D, Plummer M, Franceschi S. World-wide relative contribution of hepatitis B and C viruses in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2015; 62: 1190-1200 [PMID: 26146815 DOI: 10.1002/hep.27969]

2 Jiang Y, Han Q, Zhao H, Zhang J. The Mechanisms of HBV-Induced Hepatocellular Carcinoma. *J Hepatocell Carcinoma* 2021; 8: 435-450 [PMID: 34046368 DOI: 10.2147/JHC.S307962]
3 Zhao LH, Liu X, Yan HX, Li WY, Zeng X, Yang Y, Zhao J, Liu SP, Zhuang XH, Lin C, Qin CJ, Zhao Y, Pan ZY, Huang G, Liu H, Zhang J, Wang RY, Yang Y, Wen W, Lv GS, Zhang HL, Wu H, Huang S, Wang MD, Tang L, Cao HZ, Wang L, Lee TL, Jiang H, Tan YX, Yuan SX, Hou GJ, Tao QF, Xu QG, Zhang XQ, Wu MC, Xu X, Wang J, Yang HM, Zhou WP, Wang HY. Genomic and oncogenic preference of HBV integration in hepatocellular carcinoma. *Nat Commun* 2016; 7: 12992 [PMID: 27703150 DOI: 10.1038/ncomms12992]
4 El Idrissi M, Hervieu V, Merle P, Mortreux F, Wattel E. Cause-specific telomere factors deregulation in hepatocellular carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res* 2013; 32: 64 [PMID: 24020493 DOI: 10.1186/1756-9966-32-64]
5 Pino MS, Chung DC. The chromosomal instability pathway in colon cancer. *Gastroenterology* 2010; 138: 2059-2072 [PMID: 20420946 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.12.065]
6 Gheghiani L, Wang L, Zhang Y, Moore XTR, Zhang J, Smith SC, Tian Y, Wang L, Turner K, Jackson-Cook CK, Mukhopadhyay ND, Fu Z. PLK1 Induces Chromosomal Instability and Overrides Cell-Cycle Checkpoints to Drive Tumorigenesis. *Cancer Res* 2021; 81: 1293-1307 [PMID: 33376114 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-20-1377]
7 Bakhoum SF, Ngo B, Laughney AM, Cavallo JA, Murphy CJ, Ly P, Shah P, Sriram RK, Watkins TBK, Taunk NK, Duran M, Pauli C, Shaw C, Chadalavada K, Rajasekhar VK, Genovese G, Venkatesan S, Birkbak NJ, McGranahan N, Lundquist M, LaPlant Q, Healey JH, Elemento O, Chung CH, Lee NY, Imielenski M, Nanjangud G, Pe'er D, Cleveland DW, Powell SN, Lammerding J, Swanton C, Cantley LC. Chromosomal instability drives metastasis through a cytosolic DNA response. *Nature* 2018; 553: 467-472 [PMID: 29342134 DOI: 10.1038/nature25432]
8 Bakhoum SF, Cantley LC. The Multifaceted Role of Chromosomal Instability in Cancer and Its Microenvironment. *Cell* 2018; 174: 1347-1360 [PMID: 30193109 DOI: 10.1016/j.cell.2018.08.027]
9 Sansregret L, Vanhaesebroeck B, Swanton C. Determinants and clinical implications of chromosomal instability in cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2018; 15: 139-150 [PMID: 29297505 DOI: 10.1038/nrclinonc.2017.198]
10 Liu M, Du L, He Z, Yan L, Shi Y, Shang J, Tang H. Increased ERp57 Expression in HBV-Related Hepatocellular Carcinoma: Possible Correlation and Prognosis. *Biomed Res Int* 2017; 2017: 1252647 [PMID: 28373975 DOI: 10.1155/2017/1252647]
11 Gjelsvik KJ, Besen-McNally R, Losick VP. Solving the Polyploid Mystery in Health and Disease. *Trends Genet* 2019; 35: 6-14 [PMID: 30470486 DOI: 10.1016/j.tig.2018.10.005]
12 Li J, Dallmayer M, Kirchner T, Musa J, Grünewald TGP. PRC1: Linking Cytokinesis, Chromosomal Instability, and Cancer Evolution. *Trends Cancer* 2018; 4: 59-73 [PMID: 29413422 DOI: 10.1016/j.trecan.2017.11.002]
13 Levine MS, Holland AJ. The impact of mitotic errors on cell proliferation and tumorigenesis. *Genes Dev* 2018; 32: 620-638 [PMID: 29802124 DOI: 10.1101/gad.314351.118]
14 Celton-Morizur S, Desdouets C. Polyploidization of liver cells. *Adv Exp Med Biol* 2010; 676: 123-135 [PMID: 20687473 DOI: 10.1007/978-1-4419-6199-0_8]
15 Zhao JZ, Ye Q, Wang L, Lee SC. Centrosome amplification in cancer and cancer-associated human diseases. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer* 2021; 1876: 188566 [PMID: 33992724 DOI: 10.1016/j.bbcan.2021.188566]
16 Brinkley BR. Managing the centrosome numbers game: from chaos to stability in cancer cell division. *Trends Cell Biol* 2001; 11: 18-21 [PMID: 11146294 DOI: 10.1016/s0962-8924(00)01872-9]
17 Kwon M, Godinho SA, Chandhok NS, Ganem NJ, Azioune A, Thery M, Pellman D. Mechanisms to suppress multipolar divisions in cancer cells with extra centrosomes. *Genes Dev* 2008; 22: 2189-2203 [PMID: 18662975 DOI: 10.1101/gad.1700908]
18 Donne R, Sangouard F, Celton-Morizur S, Desdouets C. Hepatocyte Polyploidy: Driver or Gatekeeper of Chronic Liver Diseases. *Cancers (Basel)* 2021; 13 [PMID: 34680300 DOI: 10.3390/cancers13205151]
19 Koike Y, Kamijyo K, Suzuki Y, Kiyosawa K, Nagata A, Furuta S, Nagata T. DNA content of hepatocytes in various stages of liver cirrhosis. *Liver* 1985; 5: 156-161 [PMID: 2995752 DOI: 10.1111/j.1600-0676.1985.tb00231.x]
20 Toyoda H, Bregerie O, Vallet A, Nalpas B, Pivert G, Brechot C, Desdouets C. Changes to hepatocyte ploidy and binuclearity profiles during human chronic viral hepatitis. *Gut* 2005; 54: 297-302 [PMID: 15647198 DOI: 10.1136/gut.2004.043893]
21 Zitouni S, Nabais C, Jana SC, Guerrero A, Bettencourt-Dias M. Polo-like kinases: structural variations lead to multiple functions. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2014; 15: 433-452 [PMID: 24954208 DOI: 10.1038/nrm3819]
22 Liu Z, Sun Q, Wang X. PLK1, A Potential Target for Cancer Therapy. *Transl Oncol* 2017; 10: 22-32 [PMID: 27888710 DOI: 10.1016/j.tranon.2016.10.003]
23 Ramani P, Nash R, Sowa-Avugrah E, Rogers C. High levels of polo-like kinase 1 and phosphorylated translationally controlled tumor protein indicate poor prognosis in neuroblastomas. *J Neurooncol* 2015; 125: 103-111 [PMID: 26318737 DOI: 10.1007/s11060-015-1900-4]
24 Iliaki S, Beyaert R, Afonina IS. Polo-like kinase 1 (PLK1) signaling in cancer and beyond. *Biochem Pharmacol* 2021; 193: 114747 [PMID: 34454931 DOI: 10.1016/j.bcp.2021.114747]
25 Slagle BL, Bouchard MJ. Role of HBx in hepatitis B virus persistence and its therapeutic implications. *Curr Opin Virol* 2018; 30: 32-38 [PMID: 29454995 DOI: 10.1016/j.coviro.2018.01.007]
26 Sartorius K, An P, Winkler C, Chuturgoon A, Li X, Makarova J, Kramvis A. The Epigenetic Modulation of Cancer and Immune Pathways in Hepatitis B Virus-Associated Hepatocellular Carcinoma: The Influence of HBx and miRNA Dysregulation. *Front Immunol* 2021; 12: 661204 [PMID: 33995383 DOI: 10.3389/fimmu.2021.661204]
27 Ahodantin J, Bou-Nader M, Cordier C, Mégret J, Soussan P, Desdouets C, Kremsdorf D. Hepatitis B virus X protein promotes DNA damage propagation through disruption of liver polyploidization and enhances hepatocellular carcinoma initiation. *Oncogene* 2019; 38: 2645-2657 [PMID: 30538294 DOI: 10.1038/s41388-018-0607-3]
28 Studach LL, Rakotomalala L, Wang WH, Hullinger RL, Cairo S, Buendia MA, Andrisani OM. Polo-like kinase 1 inhibition suppresses hepatitis B virus X protein-induced transformation in an in vitro model of liver cancer progression. *Hepatology* 2009; 50: 414-423 [PMID: 19472310 DOI: 10.1002/hep.22996]
29 Wang WH, Studach LL, Andrisani OM. Proteins ZNF198 and SUZ12 are down-regulated in hepatitis B virus (HBV) X protein-mediated hepatocyte transformation and in HBV replication. *Hepatology* 2011; 53: 1137-1147 [PMID: 21480320 DOI: 10.1002/hep.24163]
30 Li TN, Wu YJ, Tsai HW, Sun CP, Wu YH, Wu HL, Pei YN, Lu KY, Yen TT, Chang CW, Chan HL, Tao MH, Liou JY, Chang MD, Su IJ, Wang LH. Intrahepatic hepatitis B virus large surface antigen induces hepatocyte hyperploidy via failure of cytokinesis. *J Pathol* 2018; 245: 502-513 [PMID: 29862509 DOI: 10.1002/path.5102]
31 Carter SL, Eklund AC, Kohane IS, Harris LN, Szallasi Z. A signature of chromosomal instability inferred from gene expression profiles predicts clinical outcome in multiple human cancers. *Nat Genet* 2006; 38: 1043-1048 [PMID: 16921376 DOI: 10.1038/ng1861]
32 Dewhurst SM, McGranahan N, Burrell RA, Rowan AJ, Grönroos

E, Endesfelder D, Joshi T, Mouradov D, Gibbs P, Ward RL, Hawkins NJ, Szallasi Z, Sieber OM, Swanton C. Tolerance of whole-genome doubling propagates chromosomal instability and accelerates cancer genome evolution. *Cancer Discov* 2014; 4: 175-185 [PMID: 24436049 DOI: 10.1158/2159-8290.CD-13-0285]

33 Ganem NJ, Cornils H, Chiu SY, O'Rourke KP, Arnaud J, Yimlamai D, Théry M, Camargo FD, Pellman D. Cytokinesis failure triggers hippo tumor suppressor pathway activation. *Cell* 2014; 158: 833-848 [PMID: 25126788 DOI: 10.1016/j.cell.2014.06.029]

34 Vassilev A, Lee CY, Vassilev B, Zhu W, Ormanoglu P, Martin SE, DePamphilis ML. Identification of genes that are essential to restrict genome duplication to once per cell division. *Oncotarget* 2016; 7: 34956-34976 [PMID: 27144335 DOI: 10.18632/oncotarget.9008]

35 Zheng S, Cherniack AD, Dewal N, Moffitt RA, Danilova L, Murray BA, Lerario AM, Else T, Knijnenburg TA, Ciriello G, Kim S, Assie G, Morozova O, Akbani R, Shih J, Hoadley KA, Choueiri TK, Waldmann J, Mete O, Robertson AG, Wu HT, Raphael BJ, Shao L, Meyerson M, Demeure MJ, Beuschlein F, Gill AJ, Sidhu SB, Almeida MQ, Fragoso MCBV, Cope LM, Kebebew E, Habra MA, Whitsett TG, Bussey KJ, Rainey WE, Asa SL, Bertherat J, Fassnacht M, Wheeler DA; Cancer Genome Atlas Research Network, Hammer GD, Giordano TJ, Verhaak RGW. Comprehensive Pan-Genomic Characterization of Adrenocortical Carcinoma. *Cancer Cell* 2016; 29: 723-736 [PMID: 27165744 DOI: 10.1016/j.ccell.2016.04.002]

36 Zack TI, Schumacher SE, Carter SL, Cherniack AD, Saksena G, Tabak B, Lawrence MS, Zhsng CZ, Wala J, Mermel CH, Sougnez C, Gabriel SB, Hernandez B, Shen H, Laird PW, Getz G, Meyerson M, Beroukhim R. Pan-cancer patterns of somatic copy number alteration. *Nat Genet* 2013; 45: 1134-1140 [PMID: 24071852 DOI: 10.1038/ng.2760]

37 Kuznetsova AY, Seget K, Moeller GK, de Pagter MS, de Roos JA, Dürrbaum M, Kuffer C, Müller S, Zaman GJ, Kloosterman WP, Storchová Z. Chromosomal instability, tolerance of mitotic errors and multidrug resistance are promoted by tetraploidization in human cells. *Cell Cycle* 2015; 14: 2810-2820 [PMID: 26151317 DOI: 10.1080/15384101.2015.1068482]

38 Bréchot C, Gozuacik D, Murakami Y, Paterlini-Bréchot P. Molecular bases for the development of hepatitis B virus (HBV)-related hepatocellular carcinoma (HCC). *Semin Cancer Biol* 2000; 10: 211-231 [PMID: 10936070 DOI: 10.1006/scbi.2000.0321]

39 Minami M, Daimon Y, Mori K, Takashima H, Nakajima T, Itoh Y, Okanoue T. Hepatitis B virus-related insertional mutagenesis in chronic hepatitis B patients as an early drastic genetic change leading to hepatocarcinogenesis. *Oncogene* 2005; 24: 4340-4348 [PMID: 15806150 DOI: 10.1038/sj.onc.1208628]

40 Hino O, Ohtake K, Rogler CE. Features of two hepatitis B virus (HBV) DNA integrations suggest mechanisms of HBV integration. *J Virol* 1989; 63: 2638-2643 [PMID: 2542576 DOI: 10.1128/JVI.63.6.2638-2643.1989]

41 Aziz K, Limzerwala JF, Sturmlechner I, Hurley E, Zhang C, Jeganathan KB, Nelson G, Bronk S, Fierro Velasco RO, van Deursen EJ, O'Brien DR, Kocher JA, Youssef SA, van Ree JH, de Bruin A, van den Bos H, Spierings DCJ, Foijer F, van de Sluis B, Roberts LR, Gores GJ, Li H, van Deursen JM. Ccne1 Overexpression Causes Chromosome Instability in Liver Cells and Liver Tumor Development in Mice. *Gastroenterology* 2019; 157: 210-226.e12 [PMID: 30878468 DOI: 10.1053/j.gastro.2019.03.016]

42 Chu C, Geng Y, Zhou Y, Sicinski P. Cyclin E in normal physiology and disease states. *Trends Cell Biol* 2021; 31: 732-746 [PMID: 34052101 DOI: 10.1016/j.tcb.2021.05.001]

43 Herbein G, Nehme Z. Polyploid Giant Cancer Cells, a Hallmark of Oncoviruses and a New Therapeutic Challenge. *Front Oncol* 2020; 10: 567116 [PMID: 33154944 DOI: 10.3389/fonc.2020.567116]

44 Gao P, Zheng J. Oncogenic virus-mediated cell fusion: new insights into initiation and progression of oncogenic viruses--related cancers. *Cancer Lett* 2011; 303: 1-8 [PMID: 21306823 DOI: 10.1016/j.canlet.2010.12.021]

45 Pérez-Vargas J, Teppa E, Amirache F, Boson B, Pereira de Oliveira R, Combet C, Böckmann A, Fusil F, Freitas N, Carbone A, Cosset FL. A fusion peptide in preS1 and the human protein disulfide isomerase ERp57 are involved in hepatitis B virus membrane fusion process. *Elife* 2021; 10 [PMID: 34190687 DOI: 10.7554/eLife.64507]

46 Ugras S, Brill E, Jacobsen A, Hafner M, Socci ND, Decarolis PL, Khanin R, O'Connor R, Mihailovic A, Taylor BS, Sheridan R, Gimble JM, Viale A, Crago A, Antonescu CR, Sander C, Tuschl T, Singer S. Small RNA sequencing and functional characterization reveals MicroRNA-143 tumor suppressor activity in liposarcoma. *Cancer Res* 2011; 71: 5659-5669 [PMID: 21693658 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-0890]

47 Schöffski P. Polo-like kinase (PLK) inhibitors in preclinical and early clinical development in oncology. *Oncologist* 2009; 14: 559-570 [PMID: 19474163 DOI: 10.1634/theoncologist.2009-0010]

48 Nie Z, Feher V, Natala S, McBride C, Kiryanov A, Jones B, Lam B, Liu Y, Kaldor S, Stafford J, Hikami K, Uchiyama N, Kawamoto T, Hikichi Y, Matsumoto S, Amano N, Zhang L, Hosfield D, Skene R, Zou H, Cao X, Ichikawa T. Discovery of TAK-960: an orally available small molecule inhibitor of polo-like kinase 1 (PLK1). *Bioorg Med Chem Lett* 2013; 23: 3662-3666 [PMID: 23664874 DOI: 10.1016/j.bmcl.2013.02.083]

49 Cortes J, Podoltsev N, Kantarjian H, Borthakur G, Zeidan AM, Stahl M, Taube T, Fagan N, Rajeswari S, Uy GL. Phase 1 dose escalation trial of volasertib in combination with decitabine in patients with acute myeloid leukemia. *Int J Hematol* 2021; 113: 92-99 [PMID: 32951163 DOI: 10.1007/s12185-020-02994-8]

50 Bowles DW, Diamond JR, Lam ET, Weekes CD, Astling DP, Anderson RT, Leong S, Gore L, Varella-Garcia M, Vogler BW, Keysar SB, Freas E, Aisner DL, Ren C, Tan AC, Wilhelm F, Maniar M, Eckhardt SG, Messersmith WA, Jimeno A. Phase I study of oral rigosertib (ON 01910.Na), a dual inhibitor of the PI3K and Plk1 pathways, in adult patients with advanced solid malignancies. *Clin Cancer Res* 2014; 20: 1656-1665 [PMID: 24493827 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-2506]

51 Weiss GJ, Jameson G, Von Hoff DD, Valsasina B, Davite C, Di Giulio C, Fiorentini F, Alzani R, Carpinelli P, Di Sanzo A, Galvani A, Isacchi A, Ramanathan RK. Phase I dose escalation study of NMS-1286937, an orally available Polo-Like Kinase 1 inhibitor, in patients with advanced or metastatic solid tumors. *Invest New Drugs* 2018; 36: 85-95 [PMID: 28726132 DOI: 10.1007/s10637-017-0491-7]

52 Sekino Y, Oue N, Koike Y, Shigematsu Y, Sakamoto N, Sentani K, Teishima J, Shiota M, Matsubara A, Yasui W. KIFC1 Inhibitor CW069 Induces Apoptosis and Reverses Resistance to Docetaxel in Prostate Cancer. *J Clin Med* 2019; 8 [PMID: 30744126 DOI: 10.3390/jcm8020225]

53 Parvin A, Hao SL, Tan FQ, Yang WX. Inhibition of kinesin motor protein KIFC1 by AZ82 induces multipolar mitosis and apoptosis in prostate cancer cell. *Gene* 2020; 760: 144989 [PMID: 32717307 DOI: 10.1016/j.gene.2020.144989]

54 Zhang W, Zhai L, Wang Y, Boohaker RJ, Lu W, Gupta VV, Padmalayam I, Bostwick RJ, White EL, Ross LJ, Maddry J, Ananthan S, Augelli-Szafran CE, Suto MJ, Xu B, Li R, Li Y. Discovery of a novel inhibitor of kinesin-like protein KIFC1. *Biochem J* 2016; 473: 1027-1035 [PMID: 26846349 DOI: 10.1042/BJ20150992]

55 Itoh Y, Takada Y, Yamashita Y, Suzuki T. Recent progress on small molecules targeting epigenetic complexes. *Curr Opin Chem Biol* 2022; 67: 102130 [PMID: 35240380 DOI: 10.1016/j.cbpa.2022.102130]

56 Chen J, Rajasekaran M, Xia H, Zhang X, Kong SN, Sekar K, Seshachalam VP, Deivasigamani A, Goh BK, Ooi LL, Hong W, Hui KM. The microtubule-associated protein PRC1 promotes early recurrence of hepatocellular carcinoma in association with the Wnt/β-catenin signalling pathway. *Gut* 2016; 65: 1522-1534 [PMID: 26941395 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310625]

57 Zhou L, Jilderda LJ, Foijer F. Exploiting aneuploidy-imposed stresses and coping mechanisms to battle cancer. *Open Biol* 2020; 10: 200148 [PMID: 32873156 DOI: 10.1098/rsob.200148]

58 Lu X, Wang L, Ruden DM. Hsp90 inhibitors and the reduction of anti-cancer drug resistance by non-genetic and genetic mechanisms. *Pharmaceuticals (Basel)* 2012; 5: 890-898 [PMID: 24280696 DOI: 10.3390/ph5090890]

59 Chen Y, Chen J, Loo A, Jaeger S, Bagdasarian L, Yu J, Chung F, Korn J, Ruddy D, Guo R, McLaughlin ME, Feng F, Zhu P, Stegmeier F, Pagliarini R, Porter D, Zhou W. Targeting HSF1 sensitizes cancer cells to HSP90 inhibition. *Oncotarget* 2013; 4: 816-829 [PMID: 23615731 DOI: 10.18632/oncotarget.991]

60 Rashid M, Zadeh LR, Baradaran B, Molavi O, Ghesmati Z, Sabzichi M, Ramezani F. Up-down regulation of HIF-1α in cancer progression. *Gene* 2021; 798: 145796 [PMID: 34175393 DOI: 10.1016/j.gene.2021.145796]

61 Qi J, You T, Pan T, Wang Q, Zhu L, Han Y. Downregulation of hypoxia-inducible factor-1α contributes to impaired megakaryopoiesis in immune thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 2017; 117: 1875-1886 [PMID: 28771276 DOI: 10.1160/TH17-03-0155]

62 Simões-Sousa S, Littler S, Thompson SL, Minshall P, Whalley H, Bakker B, Belkot K, Moralli D, Bronder D, Tighe A, Spierings DCJ, Bah N, Graham J, Nelson L, Green CM, Foijer F, Townsend PA, Taylor SS. The p38α Stress Kinase Suppresses Aneuploidy Tolerance by Inhibiting Hif-1α. *Cell Rep* 2018; 25: 749-760.e6 [PMID: 30332653 DOI: 10.1016/j.celrep.2018.09.060]

63 Li S, Yang Y, Ding X, Yang M, She S, Peng H, Xu X, Ran X, Li S, Hu P, Hu H, Zhang D, Ren H. LHBs can elevate the expression of MDR1 through HIF-1α in patients with CHB infection: a comparative proteomic study. *Oncotarget* 2017; 8: 4549-4562 [PMID: 27999186 DOI: 10.18632/oncotarget.13941]

64 Tang YC, Yuwen H, Wang K, Bruno PM, Bullock K, Deik A, Santaguida S, Trakala M, Pfau SJ, Zhong N, Huang T, Wang L, Clish CB, Hemann MT, Amon A. Aneuploid Cell Survival Relies upon Sphingolipid Homeostasis. *Cancer Res* 2017; 77: 5272-5286 [PMID: 28775166 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-17-0049]

65 Maepa MB, Bloom K, Ely A, Arbuthnot P. Hepatitis B virus: promising drug targets and therapeutic implications. *Expert Opin Ther Targets* 2021; 25: 451-466 [PMID: 33843412 DOI: 10.1080/14728222.2021.1915990]

66 Luo W, Wang J, Xu D, Bai H, Zhang Y, Zhang Y, Li X. Engineered zinc-finger transcription factors inhibit the replication and transcription of HBV in vitro and in vivo. *Int J Mol Med* 2018; 41: 2169-2176 [PMID: 29344646 DOI: 10.3892/ijmm.2018.3396]

67 Bousali M, Papatheodoridis G, Paraskevis D, Karamitros T. Hepatitis B Virus DNA Integration, Chronic Infections and Hepatocellular Carcinoma. *Microorganisms* 2021; 9 [PMID: 34442866 DOI: 10.3390/microorganisms9081787]

68 Knouse KA, Wu J, Whittaker CA, Amon A. Single cell sequencing reveals low levels of aneuploidy across mammalian tissues. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111: 13409-13414 [PMID: 25197050 DOI: 10.1073/pnas.1415287111]

69 Levrero M, Zucman-Rossi J. Mechanisms of HBV-induced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2016; 64: S84-S101 [PMID: 27084040 DOI: 10.1016/j.jhep.2016.02.021]

70 Marur S, D'Souza G, Westra WH, Forastiere AA. HPV-associated head and neck cancer: a virus-related cancer epidemic. *Lancet Oncol* 2010; 11: 781-789 [PMID: 20451455 DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70017-6]

71 Kastenhuber ER, Lowe SW. Putting p53 in Context. *Cell* 2017; 170: 1062-1078 [PMID: 28886379 DOI: 10.1016/j.cell.2017.08.028]

72 Sladky VC, Knapp K, Szabo TG, Braun VZ, Bongiovanni L, van den Bos H, Spierings DC, Westendorp B, Curinha A, Stojakovic T, Scharnagl H, Timelthaler G, Tsuchia K, Pinter M, Semmler G, Foijer F, de Bruin A, Reiberger T, Rohr-Udilova N, Villunger A. PIDDosome-induced p53-dependent ploidy restriction facilitates hepatocarcinogenesis. *EMBO Rep* 2020; 21: e50893 [PMID: 33225610 DOI: 10.15252/embr.202050893]

73 Tang Y, Song H, Wang Z, Xiao S, Xiang X, Zhan H, Wu L, Wu J, Xing Y, Tan Y, Liang Y, Yan N, Li Y, Li J, Wu J, Zheng D, Jia Y, Chen Z, Li Y, Zhang Q, Zhang J, Zeng H, Tao W, Liu F, Wu Y, Lu M. Repurposing antiparasitic antimonials to noncovalently rescue temperature-sensitive p53 mutations. *Cell Rep* 2022; 39: 110622 [PMID: 35417717 DOI: 10.1016/j.celrep.2022.110622]

74 Chen S, Wu JL, Liang Y, Tang YG, Song HX, Wu LL, Xing YF, Yan N, Li YT, Wang ZY, Xiao SJ, Lu X, Chen SJ, Lu M. Arsenic Trioxide Rescues Structural p53 Mutations through a Cryptic Allosteric Site. *Cancer Cell* 2021; 39: 225-239.e8 [PMID: 33357454 DOI: 10.1016/j.ccell.2020.11.013]

75 Hsu CW, Chen YC, Su HH, Huang GJ, Shu CW, Wu TT, Pan HW. Targeting TPX2 Suppresses the Tumorigenesis of Hepatocellular Carcinoma Cells Resulting in Arrested Mitotic Phase Progression and Increased Genomic Instability. *J Cancer* 2017; 8: 1378-1394 [PMID: 28638452 DOI: 10.7150/jca.17478]

76 Zeng XC, Zhang L, Liao WJ, Ao L, Lin ZM, Kang W, Chen WN, Lin X. Screening and Identification of Potential Biomarkers in Hepatitis B Virus-Related Hepatocellular Carcinoma by Bioinformatics Analysis. *Front Genet* 2020; 11: 555537 [PMID: 33193629 DOI: 10.3389/fgene.2020.555537]

77 Zhang J, Liu X, Zhou W, Lu S, Wu C, Wu Z, Liu R, Li X, Wu J, Liu Y, Guo S, Jia S, Zhang X, Wang M. Identification of Key Genes Associated With the Process of Hepatitis B Inflammation and Cancer Transformation by Integrated Bioinformatics Analysis. *Front Genet* 2021; 12: 654517 [PMID: 34539726 DOI: 10.3389/fgene.2021.654517]

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4月28日; 31(8): 307-315

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i8.307

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

基础研究 BASIC RESEARCH

长链非编码RNA PVT1诱导直肠癌细胞增殖、抑制凋亡并通过上调Atg5诱导其自噬

朱渊东, 刘海源, 雷鑫明, 彭雪强

朱渊东, 义乌市中心医院肛肠外科 浙江省金华市 322000

刘海源, 义乌市中心医院肛肠外科 浙江省金华市 322000

雷鑫明, 衢州市人民医院消化内科 浙江省衢州市 324000

彭雪强, 中国医科大学 辽宁省沈阳市 110000

朱渊东, 副主任医师, 研究方向为结肠癌.

基金项目: 义乌市科研计划项目, No. 20-3-165.

作者贡献分布: 此研究由朱渊东、刘海源、雷鑫明及彭雪强设计; 研究过程由朱渊东、刘海源、雷鑫明及彭雪强操作完成; 数据分析和写作由朱渊东、雷鑫明完成.

通讯作者: 雷鑫明, 主治医师, 324000, 浙江省衢州市智慧新城闽江大道100号, 衢州市人民医院消化内科. 1542620591@qq.com

收稿日期: 2022-11-24
修回日期: 2023-01-15
接受日期: 2023-04-23
在线出版日期: 2023-04-28

Long non-coding RNA PVT1 induces proliferation, inhibits apoptosis, and induces autophagy by up-regulating Atg5 in rectal cancer cells

Yuan-Dong Zhu, Hai-Yuan Liu, Xin-Ming Lei , Xue-Qiang Peng

Yuan-Dong Zhu, Department of Anorectal Surgery, Yiwu Central Hospital, Jinhua 322000, Zhejiang Province, China

Hai-Yuan Liu, Department of Anorectal Surgery, Yiwu Central Hospital, Jinhua 322000, Zhejiang Province, China

Xin-Ming Lei, Department of Gastroenterology, Quzhou People's Hospital, Quzhou 324000, Zhejiang Province, China

Xue-Qiang Peng, China Medical University, Shenyang 110000, Liaoning Province, China

Supported by: Yiwu Scientific Research Program, No. 20-3-165.

Corresponding author: Xin-Ming Lei, Attending Physician, Department of Gastroenterology, Quzhou People's Hospital, No. 100 Minjiang Avenue, Wisdom New Town, Quzhou 324000, Zhejiang Province, China. 1542620591@qq.com

Received: 2022-11-24
Revised: 2023-01-15
Accepted: 2023-04-23
Published online: 2023-04-28

Abstract

BACKGROUND

As a long noncoding RNA (lncRNA), PVT1 has been proved to play a role in promoting cancer in many tumors, but there are few reports on its impact on the biological behavior of rectal cancer. Therefore, this study investigated the expression of lncRNA PVT1 in rectal cancer and its relationship with prognosis, as well as its effect on rectal cancer cell autophagy, proliferation, and apoptosis, so as to provide a reliable target for treatment of rectal cancer.

AIM

To investigate the expression of lncRNA PVT1 in rectal cancer and its effects on autophagy and proliferation of rectal cancer cells.

METHODS

The expression data of lncRNA PVT1 in 92 rectal cancer samples and 318 healthy control samples were obtained from the GEPIA database, and the expression levels of lncRNA PVT1 in rectal cancer cell lines SW837, HR8348, SW1463, and FHC were detected by quantitative real-time PCR. The relationship between the expression level of lncRNA PVT1 and the prognosis of rectal cancer was analyzed using the R packages (survival and survminer) based on the TCGA database. Overexpression of lncRNA

PVT1 was then induced in SW837 and HR8348 cells. Transwell assay, CCK-8 assay, and flow cytometry were used to analyze the changes of cell invasion, proliferation, and apoptosis. Western blot analysis was performed to detect the expression of LC3-II/LC3-I, immunofluorescence was used to analyze the change of LC3 expression, and transmission electron microscopy was used to determine the change of autophagosomes. After co-transfection with si-Atg5, the changes of rectal cancer cell autophagy were analyzed.

RESULTS

The expression of lncRNA PVT1 in rectal cancer tissues and cells increased significantly. The expression of lncRNA PVT1 was related to the prognosis of rectal cancer. Overexpression of lncRNA PVT1 activated autophagy of rectal cancer cells and induced tumor cell proliferation, invasion, and apoptosis inhibition ($P < 0.05$).

CONCLUSION

LncRNA PVT1 is highly expressed in rectal cancer tissues and cells, and is significantly related to the prognosis of rectal cancer. Overexpression of lncRNA PVT1 induces rectal cancer cell proliferation and invasion, and inhibits their apoptosis. LncRNA PVT1 participates in the regulation of rectal cancer cell autophagy by regulating the expression of Atg5, which may be involved in the occurrence and development of rectal cancer.

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

Key Words: Rectal cancer; LncRNA PVT1; Proliferation and apoptosis; Autophagy; Atg5

Citation: Zhu YD, Liu HY, Lei XM, Peng XQ. Long non-coding RNA PVT1 induces proliferation, inhibits apoptosis, and induces autophagy by up-regulating Atg5 in rectal cancer cells. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(8): 307-315
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i8/307.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i8.307

摘要

背景

lncRNA PVT1基因作为lncRNAs的一种, 已经被证实在多种肿瘤中发挥促癌作用, 但对于该基因在直肠癌中的生物学行为报道较少, 因此, 本研究在结合国内外研究的基础上, 探讨lncRNA PVT1在直肠癌中表达以及与预后的关系, 以及对直肠癌自噬的调控机制和增殖凋亡的影响, 为直肠癌的靶向治疗提供可靠的靶点.

目的

探究lncRNA PVT1在直肠癌组织中的表达及对直肠癌细胞自噬和增值侵袭的影响.

方法

通过TCGA数据库获得92例直肠癌, 318例健康样本的lncRNA PVT1表达水平, 并且通过定量实时PCR检测直肠癌细胞SW837, HR8348, SW1463和FHC中lncRNA PVT1表达水平. 通过R语言包(survival, survminer)分析TCGA数据库分析lncRNA PVT1表达高低与直肠癌预后的关系. 过表达SW837, HR8348中的lncRNA PVT1. 利用transwell, CCK-8试剂盒、流式细胞实验分析其侵袭, 增值能力及凋亡的改变. 然后Western blot实验分析LC3-II/LC3-I的表达, 免疫荧光实验分析LC3荧光斑点的改变, 透射电镜分析形态学判断自噬小体的改变. 之后共转染si-Atg5分析直肠癌细胞自噬水平的变化.

结果

LncRNA PVT1在直肠癌组织和细胞中表达都显著增加. 并且lncRNA PVT1的表达直肠癌预后相关, 过表达lncRNA PVT1后激活直肠癌自噬和诱导肿瘤细胞增殖, 侵袭并且抑制其凋亡($P<0.05$).

结论

LncRNA PVT1在直肠癌组织和细胞中均高表达, 且与其预后显著相关, 过表达lncRNA PVT1诱导直肠癌细胞增殖, 侵袭并抑制其凋亡. LncRNA PVT1通过调控Atg5的表达参与直肠癌自噬水平的调控, 其可能参与直肠癌的发生发展.

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

关键词: 直肠癌; LncRNA PVT1; 增殖和凋亡; 自噬; 自噬相关5同源物

核心提要: LncRNA PVT1基因作为lncRNAs的一种, 已经被证实在多种肿瘤中发挥促癌作用, 但对于该基因在直肠癌中的生物学行为报道较少, 因此, 本研究在结合国内外研究的基础上, 探讨lncRNA PVT1在直肠癌中表达以及与预后的关系, 以及对直肠癌自噬的调控机制和增殖凋亡的影响, 为直肠癌的靶向治疗提供可靠的靶点. 统计分析结果显示LncRNA PVT1在直肠癌组织和细胞中表达都显著增加. 并且lncRNA PVT1的表达直肠癌预后相关, 过表达lncRNA PVT1后激活直肠癌自噬和诱导肿瘤细胞增殖, 侵袭并且抑制其凋亡.

文献来源: 朱渊东, 刘海源, 雷鑫明, 彭雪强. 长链非编码RNA PVT1诱导直肠癌细胞增殖、抑制凋亡并通过上调Atg5诱导其自噬. 世界华人消化杂志 2023; 31(8): 307-315
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i8/307.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i8.307

0 引言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是最常见的恶性肿瘤之一, 其死亡率较高. 且大多数患者确诊CRC时已经处于

中晚期, 已失去手术机会. 对于此类的患者多采用靶向治疗联合放化疗的方法, 因此, 寻找合适的生物学靶点显得格外重要[1,2].

长链非编码RNA(lncRNAs)被定义为具有200个核苷酸的大小和有部分蛋白质编码的潜力的非编码RNA, 在肿瘤形成和进展中发挥重要作用[3]. LncRNA在多个水平上调节基因表达, 包括通过转录前调控, 以及通过与miRNA, mRNA或蛋白质相互作用来进行转录后调控[4,5]

目前已经证实的是lncRNAs参与结直肠恶性肿瘤的发展[6], 例如, lncRNA H19与结直肠癌的预后显著相关, 并在进一步的研究中发现其通过诱导肿瘤上皮间质化过程促进肿瘤转移[7]. 另外lncRNA MALAT1通过诱导癌基因DCP1A表达促进大肠癌的肿瘤生长和转移[8]. LncRNA CASC2通过“海绵效应”下调miR-18a表达从而抑制CRC细胞增殖和肿瘤生长[9]. LncRNA CPS1-IT1通过使调控HIF-1α诱导的自噬, 从而抑制结直肠癌的EMT和转移[10], 总之以往的研究证实, lncRNAs可以参与结肠癌细胞的增殖, 凋亡, 侵袭转移, 自噬等许多过程从而在结直肠癌的发生发展中发挥重要作用.

lncRNA PVT1基因作为lncRNAs的一种, 已经被证实在多种肿瘤中发挥促癌作用, 但对于该基因在直肠癌中的生物学行为报道较少, 因此, 本研究在结合国内外研究的基础上, 经义乌市中心医院伦理委员会审批(批号: K2020-IRB-037), 探讨lncRNA PVT1在直肠癌中表达以及与预后的关系, 以及对直肠癌自噬的调控机制和增殖凋亡的影响, 为直肠癌的靶向治疗提供可靠的靶点.

1 材料和方法

1.1 材料 TCGA数据库: 从TCGA数据库获得92例直肠癌和318例健康正常样本. R语言包(survival, survminer)用于分析来源于TCGA数据库lncRNA PVT1的表达与预后的关系.

1.2 方法

1.2.1 细胞培养和转染: 三种直肠癌细胞系(SW837, HR8348和SW1463)和正常人结肠直肠上皮细胞系(FHC)购自中国科学院细胞库(中国, 上海). 所有细胞用含有10%胎儿DMEM培养基(Gibco, USA)中培养的牛血清中, 在5%CO2在37 ℃培养. 从GenePharma(上海)购买特异性靶向pcDNA3.1-PVT1和阴性对照pcDNA3.1使用Lipofectamine 3000 Reagents(Invitrogen)将这些质粒转染到SW837和HR8348细胞系中. siRNA由中国上海Genepharma合成. si-Atg5的RNA序列: si-Atg5#, 5’-GAUCACAAGCAACUCUGGAUGGGAU-3. si-NC#, 5’-UUCUCCGAACU-GUCACGUTT-3’.

1.2.2 Transwell实验: 使用带有Matrigel(BD)的24孔Transwell板检测过表达lncRNA PVT1后SW837, HR8348细胞的侵袭能力. 将无血清培养基中的细胞(1×10^5)铺在顶室中. 将含10%FBS的高葡萄糖Dulbecco改良的Eagle培养基(DMEM)添加到底部腔室中. 孵育24 h后, 将膜用PBS洗涤, 后4%多聚甲醛固定, 并用0.1%结晶紫溶液染色. 每个实验重复三次.

1.2.3 细胞克隆实验: pcDNA3.1-PVT1转染的SW837和HR8348细胞后, 分别接种在六孔板里, 每空接种200个肿瘤细胞. 继续培养2 wk后, 4%多聚甲醛固定20 min后, 并用0.1%结晶紫溶液染色. 每个实验重复三次.

1.2.4 CCK-8法测定细胞增殖能力: 通过CCK-8细胞增殖测定法定量细胞增殖. 将细胞以每孔(2-4)$\times10^3$个细胞的密度接种在96孔板中(第0天)后继续培养(24、48、72) h, 分别加入10% CCK-8溶液. 然后, 将10 μL CCK-8溶液加入每个孔中, 并将细胞在37 ℃、50 mL/L CO_2下再保持1 h-2 h. 用酶标仪(Bio Tek Synergy2美国)测量450 nm处的吸光度.

1.2.5 流式细胞术: 转染后48 h, 通过胰蛋白酶消化收获pcDNA3.1-PVT1转染的SW837和HR8348细胞. 根据生产商的操作步骤, 使用FITC Annexin V细胞凋亡检测试剂盒(BD Biosciences)对FITC-Annexin V和碘化丙锭进行了双重染色后, 通过流式细胞仪(FACScan BD Biosicences)进行细胞凋亡分析. 所有样品均一式三份测定.

1.2.6 实时定量PCR: 根据制造商的实验步骤, 使用TRIZOL试剂(Invitrogen)从组织或培养的细胞中提取总RNA. 对于qRT-PCR, 使用逆转录试剂盒(中国, 大连, Takara)将RNA反转录为cDNA. 使用SYBR Premix Ex Taq(Takara)进行实时PCR分析. 将结果标准化为GAPDH的表达. 在ABI 7500(ABI美国)上进行qRT-PCR测定, 并用该仪器收集数据. 分析我们的qRT-PCR结果并相对于阈值循环(CT)值进行表达, 然后转换为倍数变化. 每个样品进行三次重复分析. qRT-PCR用于引物序列: lncRNA PVT1的正向5'-TGAGAACTGTCCTTACGTGACC -3'和反向5'-AGAGCACCAAGACTGGCTCT-3'; ATG3正向引物: 5'-ACTGATGCTGGCGGTGAAGATG-3'; 反向引物: 5'-GTGCTCAACTGTTAAA GGCTGCC-3'; ATG5正向引物: 5'-TGTGCTTCGAGATGTGTGGTT-3'; 反向引物: 5'-ACCAACGTCAAATAGCTGACT-3'; ATG7正向引物: 5′-GATCCGGGGATTTCTTTCACG-3′; 反向引物: 5′-CAGCAATGTAAGACCAGTCAAGT-3′; ATG9正向引物: 5'-CGTGTGGGAAGGACAG-3'; 反向引物: 5'-GGCGCTTTCTCCACTC-3'; ATG10 5-3'-ATGGATTCAGCTCGAGAGGTCAGCGAT-3'反向引物: 5'CAGTCCTCAGTCCCACAGGGA-TGTAG-3'; ATG12正向引物: 5'-TTGTGGCCTCAGAACAGTTG-3'; 反

向引物: 5'GAGAGTTCCAACTTCTTGGTCTG-3-3'; ATG14正向引物: 5'-ACCAGCATTAGCATCACG-3'; 反向引物: 5'-AGGTCCTTGGGTTGTTTT-3'; Beclin-1正向引物: 5'-GGATCAGGAGGAAGC-3'; 反向引物: 5'-GATGTGGAAGGTTGC-3'; GAPDH正向引物: 5'-CCTGGTATGACA-ACGAATTTG-3'; 反向引物: 5'-CAGTGAGGGTCTCTCTCTTCC-3'.

1.2.7 蛋白质印迹: 蛋白质印迹分析, 约30 μg变性的目的蛋白通过SDS-聚丙烯酰胺凝胶中分离并转移到PVDF膜上. 然后在室温下用5%BSA将膜封闭2 h, 将膜与稀释的抗体在PBS中于4 ℃孵育过夜. 将膜用TBST(含0.5% Tween 20的PBS)洗涤3次, 每次10 min, 然后在室温下用过氧化物酶偶联的山羊抗兔二抗(CST)再次孵育1 h. 再次用TBST清洗膜3次, 每次10 min, 最后通过ECL发光夜通过Tanon-5200仪器进行显色. 相应抗体: LC3B(CST #3868), Atg5(CST #12994), β-actin(proteintech #66009-1-Ig)

1.2.8 免疫荧光: 对于免疫荧光实验, 首先将在6孔板中的玻片上培养的细胞固定在4%多聚甲醛室温下10 min, 然后用5%Triton透膜20 min. 并用5%BSA在室温下封闭30 min, 添加第一抗体(过夜, 4 ℃)和荧光第二抗体(2 h, 室温). 最后, 使用DAPI用于染色细胞核. 而且在使用不同试剂的步骤之间, 将载玻片上的细胞用PBS中洗涤3次, 每次10 min. 使用抗萃灭剂封片后, 用共聚焦激光扫描显微镜(日本Nikon A1)观察载玻片. 在该实验中, 使用的抗体: LC3(CST, 1:100)的抗体和荧光二抗FITC(CST, 1:100).

1.2.9 透射电镜实验: 首收集适量培养细胞离心后迅速用2.5%戊二醛固定细胞2 h. 然后样品用乙醇脱水, 并包埋在树脂中. 通过金刚石刀切割超薄切片后, 将切片安装在铜网上, 用乙酸铀酰和柠檬酸双重染色. 样品的观察和拍照通过透射电子显微镜(H7605日本).

统计学处理 所有统计分析均使用SPSS 17软件(美国SPSS)进行. 使用Student's *t*检验估计两组之间差异的显着性, 所有结果均报告为mean±SD. $P<0.05$被认为具有统计学意义.

2 结果

2.1 LncRNA PVT1在TCGA数据库和直肠癌细胞中显著上调 为了分析lncRNA PVT1在直肠癌细胞中的功能, 我们首先明确其表达水平. 我们发现, 在与TCGA数据库中与318个正常组织相比, 92例直肠癌细胞组织lncRNA PVT1显著水平上调(图1A). 同时我们进一步确认SW837, HR8348、SW1463和FHC中lncRNA PVT1表达, 结果显示lncRNA PVT1在直肠癌细胞中表达同样也显著上调(图1B). 通过预后分析显示lncRNA PVT1表达水平与其预后负性相关(图1C), 我们进一步通过过表达lncRNA PVT1在SW837, HR8348的表达进行下一步功能实验.

2.2 过表达lncRNA PVT1诱导直肠癌细胞侵袭和克隆形成 通过转染过表达质粒成功过表达lncRNA PVT1在SW837, HR8348细胞中(图2A和B), 上述细胞用于后续实验. Transwell实验显示, 过表达lncRNA PVT1显著增加其侵袭能力(图2C). 我们进一步通过克隆实验证实过表达lncRNA PVT1显著诱导SW837, HR8348细胞克隆形成(图2D). 这些实验表明过表达lncRNA PVT1调控直肠癌细胞侵袭和克隆形成能力.

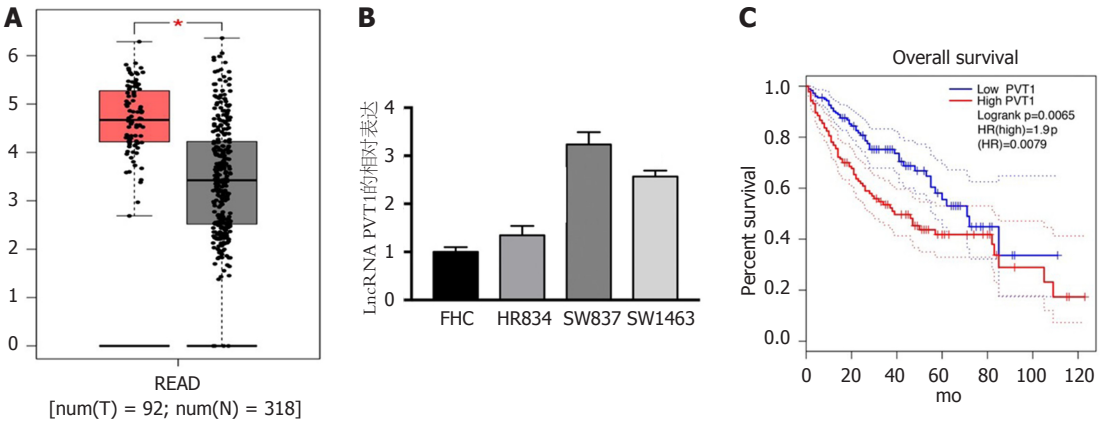
2.3 过表达lncRNA PVT1诱导直肠癌细胞增殖并抑制其凋亡 过表达lncRNA PVT1的SW837, HR8348细胞中, CCK8实验显示: 过表达lncRNA PVT1细胞增殖能力显增加($P<0.05$;图3A和B). 流式细胞术结果显示: 相比于NC组, lncRNA PVT1过表达组细胞凋亡显著降低($P<0.05$; 图3C和D).

2.4 过表达lncRNA PVT1诱导直肠癌细胞自噬 自噬在结肠癌的作用已经被广泛证实[11,12], 为了探究lncRNA PVT1对直肠癌细胞(SW837)自噬水平的调控, 通过western blot实验检测lncRNA PVT1直肠癌细胞LC3II/LC3-I的相对表达. 结果显示: 与NC组相比, lncRNA PVT1组LC3-II/LC3-I的表达显着增加(图4A), 通过免疫荧光共聚焦发现lncRNA PVT1显著诱导LC3荧光斑点的比例(图4B). 最后透射电镜用于检测过表达lncRNA PVT1自噬小体或自噬溶酶体水平在亚细胞器水平评估lncRNA PVT1对自噬的调控(图4C). 因此, lncRNA PVT1诱导直肠癌自噬, 可能参与直肠癌的发生发展.

2.5 过表达lncRNA PVT1通过上调Atg5诱导自噬 自噬是真核生物高度保守的自我调控的过程, 其发生依赖于自噬相关基因(Atgs)不断激活形成自噬小体并且与溶酶体融合形成自噬溶酶体的过程[12]. 为了探究lncRNA PVT1诱导自噬的机制, 首先使用qRT-PCR检测过表达lncRNA PVT1直肠癌细胞(SW837)中主要的自噬相关基因表达变化. 结果显示在Atg3, Atg5, Atg7, Atg9, Atg10, Atg12, Atg14和Beclin1的自噬相关基因中, PVT1显著诱导了Atg5 mRNA的表达(图5A). 在过表达lncRNA PVT1的直肠癌细胞(SW837)中检测Atg5 蛋白表达的变化, 显示Atg5显著表达上调(图5B). 最后在直肠癌细胞(SW837)中转染pcDNA3.1-PVT1 与si-Atg5, 运用WB检测LC3评估其自噬水平的改变(图5C), 证实lncRNA PVT1通过Atg5调控直肠癌自噬.

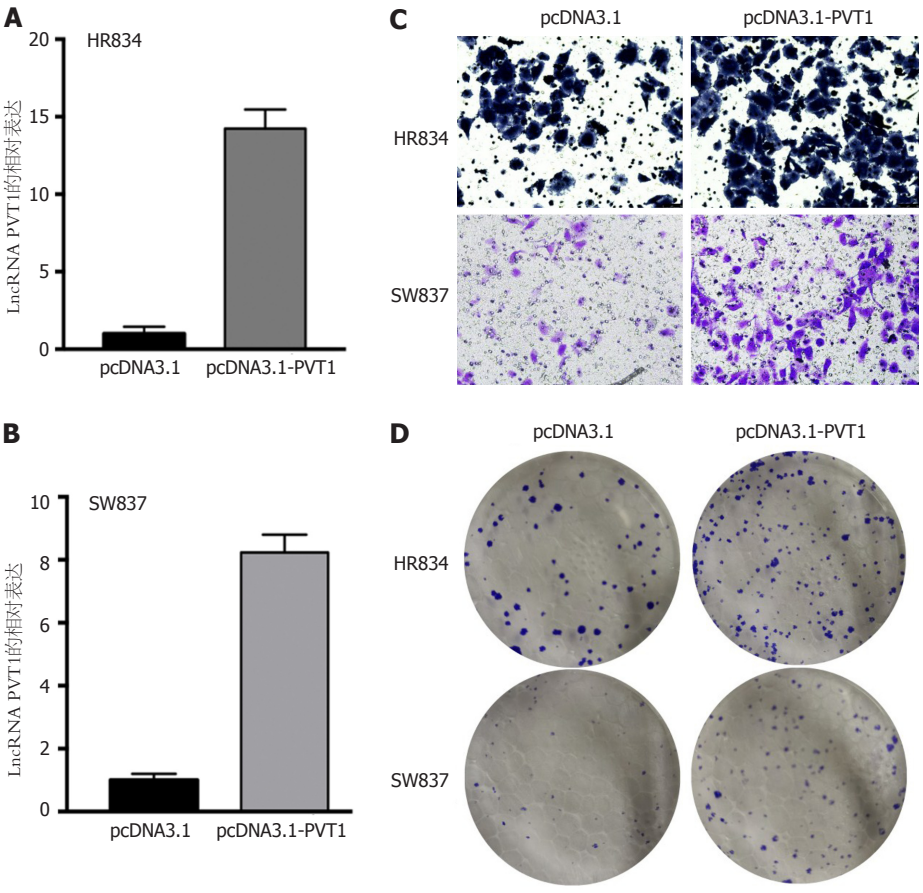
3 讨论

长链非编码RNA(lncRNA)在结直肠癌领域中已被广泛研究[13-15], 常见的基因有SOX2OT[16], MIR17HG[17], GLCC1[18], MALAT1[19]. 有研究表明[16]SOX2OT的表达上



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i8.307 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 1　LncRNA PVT1在TCGA数据库中及直肠癌细胞系中的表达. A: TCGA数据库直肠癌组织和正常组织中lncRNA PVT1的表达; B: LncRNA PVT1在直肠癌细胞中的表达(P<0.05); C: LncRNA PVT1表达水平与直肠癌的预后的关系(P<0.05).

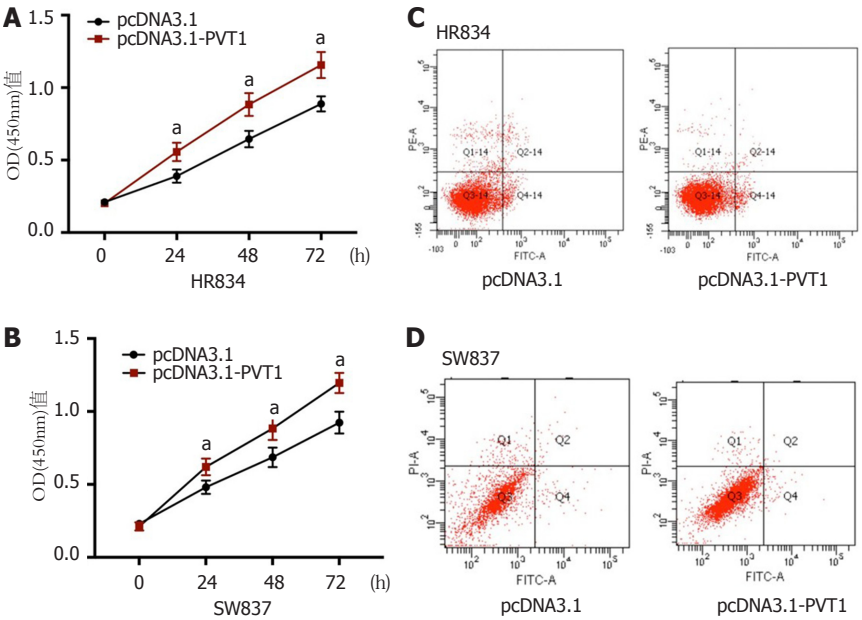


DOI: 10.11569/wcjd.v31.i8.307 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 2　LncRNA PVT1对直肠癌细侵袭能力的影响. A, B: LncRNA PVT1在SW837, HR8348中过表达的效率(P<0.05); C: LncRNA PVT1过表达后细胞侵袭能力的改变; D: LncRNA PVT1过表达后细胞克隆形成的改变.

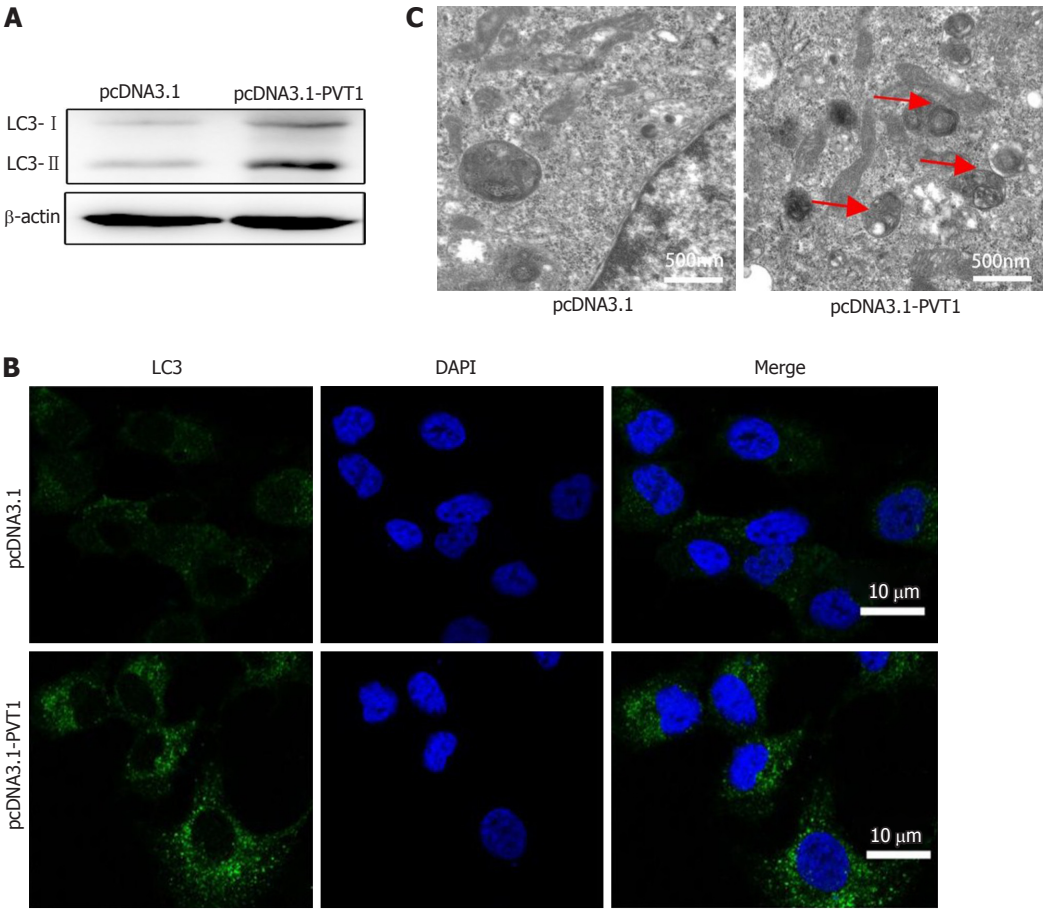
调可以促进直肠癌的细胞增殖、侵袭等恶性生物学行为. MIR17HG在直肠癌中可以调控miR-17-5p表达进而促进大肠癌的发生发展[17]. GLCC1可以通过稳定c-Myc进而发挥促进结直肠癌变和肿瘤细胞代谢[18]. MALAT1可以诱导结直肠癌细胞自噬进而促进细胞增殖并抑制细胞凋亡, 其机制通过抑制结肠直肠癌中miR-101对自噬的负性调控作用[8].

自噬在正常和肿瘤细胞中起着维持细胞稳态和适应应力关键作用[12,20]. 自噬的每个步骤都受特定自噬复合物的控制, 这些自噬复合物的活性直接或间接受到



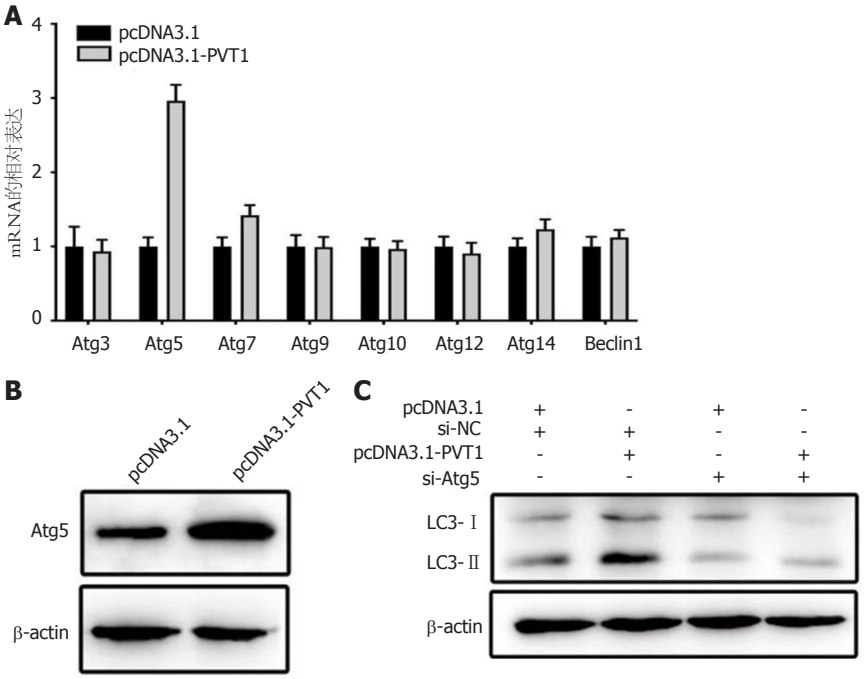
DOI: 10.11569/wcjd.v31.i8.307 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 3　lncRNA PVT1过表达对直肠癌增殖和凋亡的影响. A, B: 过表达lncRNA PVT1后CCK8检测细胞增殖($^aP<0.05$); C, D: 过表达lncRNA PVT1后流式细胞仪检测细胞周期分布和凋亡.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i8.307 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 4　过表达lncRNA PVT1表达诱导直肠癌细胞自噬. A: western blot实验检测过表达lncRNA PVT1后LC3-Ⅱ/LC3-Ⅰ的相对表达; B: 免疫荧光检测过表达lncRNA PVT1后LC3荧光斑点改变(10 μm); C: 透射电镜检测过表达lncRNA PVT1后自噬小体改变, 红色箭头: 自噬小体或自噬溶酶体(500 nm).



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i8.307 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 5　过表达lncRNA PVT1通过上调Atg5诱导自噬. A: 过表达lncRNA PVT1直肠癌细胞中主要的自噬相关基因表达; B: 过表达lncRNA PVT1后Atg5蛋白的表达; C: pcDNA3.1-PVT1与si-Atg5共转染后LC3-Ⅱ/LC3-Ⅰ的表达.

应激信号通路的调控[20]. 目前多项研究已经证实自噬在肿瘤细胞的恶性生物学行为中发挥重要作用[20]. 尤其是在肿瘤生长期间, 包括CRC在内的各种肿瘤细胞都将自噬作为重要的营养来源[20,21]. 值得注意的是肿瘤细胞中异常表达的LncRNAs广泛参与肿瘤自噬水平的调控, 并且在肿瘤细胞抵御各种不利因素如低氧、饥饿、化疗药物等发挥重要作用[22]. 关于lncRNA SNHG6的研究证实其可能在CRC细胞中ceRNA调控miR-26a-5p间接诱导ULK1介导的自噬促进化学抗性[23]等. Lnc RNA PVT1基因已经被证实在多种肿瘤中发挥促癌作用[24], 例如lncRNA PVT1通过激活KAT2A乙酰转移酶和稳定HIF-1α从而诱导鼻咽癌恶性生物学行为并诱发放射的抵抗性[24]. 在宫颈癌中lncRNA PVT1通过激活NF-κB途径抑制miR-16的作用, 最终促进宫颈癌细胞的细胞增殖并抑制细胞凋亡[25]. 然后目前对于lncRNA PVT1在直肠癌中的作用尚不明确. 因此本研究在结合国内外研究的基础上, 探讨lncRNA PVT1在直肠癌中表达以及与预后的关系, 以及对直肠癌自噬的调控机制和增殖凋亡的影响.

本研究首先通过TCGA数据库获得直肠癌的lncRNA PVT表达情况, 显示在肿瘤细胞中lncRNA PVT显著上调. 之后在直肠癌细胞系中证实了lncRNA PVT在直肠癌细胞中表达同样显著增加. 通过R语言包(survival, survminer)进行预后分析显示lncRNA PVT1的表达水平与直肠癌预后显著相关(P<0.05). 随后在直肠癌细胞中过表达lncRNA PVT1, 分别通过transwell实验, 细胞克隆实验, 流式实验, 细胞增殖实验分析lncRNA PVT1对直肠癌细胞增殖, 凋亡的影响. 结果显示, 过表达lncRNA PVT1后激活直肠癌自噬和诱导肿瘤细胞增殖, 侵袭并且抑制其凋亡(P<0.05). 之后通过WB, 免疫荧光和电镜实验分析了过表达lncRNA PVT1对直肠癌细胞自噬影响. 结果显示WB显示LC3-II/LC3-I比例上调, 免疫荧光结果显示LC3荧光斑点显著增加, 电镜结构显示自噬小体显著增加. 提示过表达lncRNA PVT1显著诱导直肠癌细胞自噬水平. 为了探究lncRNA PVT1调控自噬的具体机制, PCR结果显示lncRNA PVT1诱导Atg5 mRNA上调. 进一步通过western blot证实过表达lncRNA PVT1显著诱导Atg5蛋白水平上调, 然后共转染pcDNA3.1-PVT1与si-Atg5质粒, western blot显示lncRNA PVT1在Atg5干扰组自噬水平无明显改变. 因此证实lncRNA PVT1可以通过Atg5调控直肠癌细胞自噬水平.

本研究的不足之处在于, 本研究通过对于数据库数据分析lncRNA PVT1的表达与预后的关联性, 并未搜集单位直肠癌术后标本进行分析, 结论说服力尚不足; 另外本研究中实验室培养三种直肠癌细胞系(SW837, HR8348和SW1463)只能代表部分直肠癌细胞的情况, 得到的结论有以偏概全的可能, 因此希望今后有更多对于直肠癌手术后标本、以及更多直肠癌细胞系进行分析.

4 结论

综上所述, lncRNA PVT1在直肠癌组织和细胞中显著表

达上调, 而且高表达的lncRNA PVT1与肿瘤细胞的细胞分裂周期和自噬显著相关. 细胞实验水平证实lncRNA PVT1促进直肠癌细胞增殖, 抑制其凋亡等恶性生物学行为. 同时也证实lncRNA PVT1诱导直肠癌细胞自噬通过上调Atg5, 这些表明lncRNA PVT1作为在直肠癌的发生发展中具有重要意义, 而且有望成直肠癌有效的治疗靶点.

文章亮点

实验背景

lncRNA PVT1基因作为lncRNAs的一种, 已经被证实在多种肿瘤中发挥促癌作用, 但对于该基因在直肠癌中的生物学行为报道较少.

实验动机

本研究在结合国内外研究的基础上, 探讨lncRNA PVT1在直肠癌中表达以及与预后的关系, 以及对直肠癌自噬的调控机制和增殖凋亡的影响, 为直肠癌的靶向治疗提供可靠的靶点.

实验目标

探究lncRNA PVT1在直肠癌组织中的表达及对直肠癌细胞自噬和增值侵袭的影响.

实验方法

通过TCGA数据库获得92例直肠癌, 318例健康样本的lncRNA PVT1表达水平, 并且通过定量实时PCR检测直肠癌细胞SW837, HR8348, SW1463和FHC中lncRNA PVT1表达水平. 通过R语言包(survival, survminer)分析TCGA数据库分析lncRNA PVT1表达高低与直肠癌预后的关系. 过表达SW837, HR8348中的lncRNA PVT1. 利用transwell, CCK-8试剂盒、流式细胞实验分析其侵袭, 增值能力及凋亡的改变. 然后Western blot实验分析LC3-Ⅱ/LC3-Ⅰ的表达, 免疫荧光实验分析LC3荧光斑点的改变, 透射电镜分析形态学判断自噬小体的改变. 之后共转染si-Atg5分析直肠癌细胞自噬水平的变化.

实验结果

LncRNA PVT1在直肠癌组织和细胞中表达都显著增加. 并且lncRNA PVT1的表达直肠癌预后相关, 过表达lncRNA PVT1后激活直肠癌自噬和诱导肿瘤细胞增殖, 侵袭并且抑制其凋亡(P<0.05).

实验结论

lncRNA PVT1在直肠癌组织和细胞中显著表达上调, 而且高表达的lncRNA PVT1与肿瘤细胞的细胞分裂周期和自噬显著相关. 细胞实验水平证实lncRNA PVT1促进直肠癌细胞增殖, 抑制其凋亡等恶性生物学行为. 同时也证实lncRNA PVT1诱导直肠癌细胞自噬通过上调Atg5, 这些表明lncRNA PVT1作为在直肠癌的发生发展中具有重要意义, 而且有望成直肠癌有效的治疗靶点.

展望前景

希望今后有更多对于直肠癌手术后标本、以及更多直肠癌细胞系进行分析.

5 参考文献

1 Wang H. MicroRNAs and Apoptosis in Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci* 2020; 21 [PMID: 32731413 DOI: 10.3390/ijms21155353]
2 Venugopal A, Stoffel EM. Colorectal Cancer in Young Adults. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2019; 17: 89-98 [PMID: 30712157 DOI: 10.1007/s11912-019-0756-8]
3 Peng HX, Yang L, He BS, Pan YQ, Ying HQ, Sun HL, Lin K, Hu XX, Xu T, Wang SK. Combination of preoperative NLR, PLR and CEA could increase the diagnostic efficacy for I-III stage CRC. *J Clin Lab Anal* 2017; 31 [PMID: 27686880 DOI: 10.1002/jcla.22075]
4 Riddihough G. A very focused function for lncRNAs. *Science* 2017; 355: 35-37 [PMID: 28059744 DOI: 10.1126/science.355.6320.35-k]
5 Mohanty V, Gökmen-Polar Y, Badve S, Janga SC. Role of lncRNAs in health and disease-size and shape matter. *Brief Funct Genomics* 2015; 14: 115-129 [PMID: 25212482 DOI: 10.1093/bfgp/elu034]
6 Zhu Y, Gu L, Lin X, Cui K, Liu C, Lu B, Zhou F, Zhao Q, Shen H, Li Y. LINC00265 promotes colorectal tumorigenesis via ZMIZ2 and USP7-mediated stabilization of β-catenin. *Cell Death Differ* 2020; 27: 1316-1327 [PMID: 31527801 DOI: 10.1038/s41418-019-0417-3]
7 Liang WC, Fu WM, Wong CW, Wang Y, Wang WM, Hu GX, Zhang L, Xiao LJ, Wan DC, Zhang JF, Waye MM. The lncRNA H19 promotes epithelial to mesenchymal transition by functioning as miRNA sponges in colorectal cancer. *Oncotarget* 2015; 6: 22513-22525 [PMID: 26068968 DOI: 10.18632/oncotarget.4154]
8 Wu C, Zhu X, Tao K, Liu W, Ruan T, Wan W, Zhang C, Zhang W. MALAT1 promotes the colorectal cancer malignancy by increasing DCP1A expression and miR203 downregulation. *Mol Carcinog* 2018; 57: 1421-1431 [PMID: 29964337 DOI: 10.1002/mc.22868]
9 Li J, Ma X, Chakravarti D, Shalapour S, DePinho RA. Genetic and biological hallmarks of colorectal cancer. *Genes Dev* 2021; 35: 787-820 [PMID: 34074695 DOI: 10.1101/gad.348226.120]
10 Zhang W, Yuan W, Song J, Wang S, Gu X. LncRNA CPS1-IT1 suppresses EMT and metastasis of colorectal cancer by inhibiting hypoxia-induced autophagy through inactivation of HIF-1α. *Biochimie* 2018; 144: 21-27 [PMID: 29017924 DOI: 10.1016/j.biochi.2017.10.002]
11 Kosumi K, Masugi Y, Yang J, Qian ZR, Kim SA, Li W, Shi Y, da Silva A, Hamada T, Liu L, Gu M, Twombly TS, Cao Y, Barbie DA, Nosho K, Baba H, Garrett WS, Meyerhardt JA, Giovannucci EL, Chan AT, Fuchs CS, Ogino S, Nishihara R. Tumor SQSTM1 (p62) expression and T cells in colorectal cancer. *Oncoimmunology* 2017; 6: e1284720 [PMID: 28405513 DOI: 10.1080/2162402X.2017.1284720]
12 Savini M, Wang MC. Does Autophagy Promote Longevity? It Depends. *Cell* 2019; 177: 221-222 [PMID: 30951663 DOI: 10.1016/j.cell.2019.03.021]
13 Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN

Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71: 209-249 [PMID: 33538338 DOI: 10.3322/caac.21660]
14 Zhu XT, Yuan JH, Zhu TT, Li YY, Cheng XY. Long noncoding RNA glypican 3 (GPC3) antisense transcript 1 promotes hepatocellular carcinoma progression via epigenetically activating GPC3. *FEBS J* 2016; 283: 3739-3754 [PMID: 27573079 DOI: 10.1111/febs.13839]
15 Bhan A, Soleimani M, Mandal SS. Long Noncoding RNA and Cancer: A New Paradigm. *Cancer Res* 2017; 77: 3965-3981 [PMID: 28701486 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-2634]
16 Liu S, Xu B, Yan D. Enhanced expression of long non-coding RNA Sox2ot promoted cell proliferation and motility in colorectal cancer. *Minerva Med* 2016; 107: 279-286 [PMID: 27353770]
17 Xu J, Meng Q, Li X, Yang H, Xu J, Gao N, Sun H, Wu S, Familiari G, Relucenti M, Zhu H, Wu J, Chen R. Long Noncoding RNA MIR17HG Promotes Colorectal Cancer Progression via miR-17-5p. *Cancer Res* 2019; 79: 4882-4895 [PMID: 31409641 DOI: 10.1158/0008-5472]
18 Tang J, Yan T, Bao Y, Shen C, Yu C, Zhu X, Tian X, Guo F, Liang Q, Liu Q, Zhong M, Chen J, Ge Z, Li X, Chen X, Cui Y, Chen Y, Zou W, Chen H, Hong J, Fang JY. LncRNA GLCC1 promotes colorectal carcinogenesis and glucose metabolism by stabilizing c-Myc. *Nat Commun* 2019; 10: 3499 [PMID: 31375671 DOI: 10.1038/s41467-019-11447-8]
19 Si Y, Yang Z, Ge Q, Yu L, Yao M, Sun X, Ren Z, Ding C. Long non-coding RNA Malat1 activated autophagy, hence promoting cell proliferation and inhibiting apoptosis by sponging miR-101 in colorectal cancer. *Cell Mol Biol Lett* 2019; 24: 50 [PMID: 31372165 DOI: 10.1186/s11658-019-0175-8]
20 Poillet-Perez L, Xie X, Zhan L, Yang Y, Sharp DW, Hu ZS, Su X, Maganti A, Jiang C, Lu W, Zheng H, Bosenberg MW, Mehnert JM, Guo JY, Lattime E, Rabinowitz JD, White E. Autophagy maintains tumour growth through circulating arginine. *Nature* 2018; 563: 569-573 [PMID: 30429607 DOI: 10.1038/s41586-018-0697-7]
21 Wang Z, Jin J. LncRNA SLCO4A1-AS1 promotes colorectal cancer cell proliferation by enhancing autophagy via miR-508-3p/PARD3 axis. *Aging (Albany NY)* 2019; 11: 4876-4889 [PMID: 31308265 DOI: 10.18632/aging.102081]
22 Frankel LB, Lubas M, Lund AH. Emerging connections between RNA and autophagy. *Autophagy* 2017; 13: 3-23 [PMID: 27715443 DOI: 10.1080/15548627.2016.1222992]
23 Wang X, Lan Z, He J, Lai Q, Yao X, Li Q, Liu Y, Lai H, Gu C, Yan Q, Fang Y, Zhang Y, Li A, Liu S. LncRNA SNHG6 promotes chemoresistance through ULK1-induced autophagy by sponging miR-26a-5p in colorectal cancer cells. *Cancer Cell Int* 2019; 19: 234 [PMID: 31516391 DOI: 10.1186/s12935-019-0951-6]
24 Zhang L, Mao J. Long-Chain Noncoding RNA PVT1 Gene Polymorphisms Are Associated with the Risk and Prognosis of Colorectal Cancer in the Han Chinese Population. *Genet Test Mol Biomarkers* 2019; 23: 728-736 [PMID: 31509024 DOI: 10.1089/gtmb.2019.0078]
25 Wang C, Zou H, Yang H, Wang L, Chu H, Jiao J, Wang Y, Chen A. Long non-coding RNA plasmacytoma variant translocation 1 gene promotes the development of cervical cancer via the NF-κB pathway. *Mol Med Rep* 2019; 20: 2433-2440 [PMID: 31322217 DOI: 10.3892/mmr.2019.10479]

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

世界华人消化杂志 2023年4月28日; 31(8): 316-325

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i8.316

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

代谢相关脂肪性肝病基于中国居民膳食指南的个体化干预研究

贺登花, 张勇湛, 徐 亮, 张 颖, 裴佳佳, 闫忠芳

贺登花, 张勇湛, 张颖, 裴佳佳, 天津市第二人民医院营养科 天津市 300192

徐亮, 天津市第二人民医院肝病三科 天津市 300192

闫忠芳, 天津市安定医院营养科 天津市 300222

贺登花, 主治医师, 主要研究方向为临床营养.

基金项目: 天津市卫生健康科技项目, No. RC-20038.

作者贡献分布: 此课题由贺登花、闫忠芳及张勇湛设计; 实施过程由贺登花、张勇湛、徐亮、张颖及裴佳佳完成; 病例入组由徐亮、贺登花及张勇湛完成; 数据收集由贺登花、张颖、裴佳佳及张勇湛完成; 数据分析及论文撰写由贺登花完成; 论文指导和定稿由闫忠芳、张勇湛及徐亮完成.

通讯作者: 闫忠芳, 主任医师, 300222, 天津市河西区柳林路13号, 天津市安定医院. yzffzy@126.com

收稿日期: 2023-02-20
修回日期: 2023-03-23
接受日期: 2023-04-24
在线出版日期: 2023-04-28

Individualized intervention for patients with metabolic fatty liver disease based on Dietary Guidelines for Chinese Residents

Deng-Hua He, Yong-Zhan Zhang, Liang Xu, Ying Zhang, Jia-Jia Pei, Zhong-Fang Yan

Deng-Hua He, Yong-Zhan Zhang, Ying Zhang, Jia-Jia Pei, Department of Clinical Nutrition, Tianjin Second People's Hospital, Tianjin 300192, China

Liang Xu, Third Department of Hepatology, Tianjin Second People's Hospital, Tianjin 300192, China

Zhong-Fang Yan, Department of Clinical Nutrition, Tianjin An Ding Hospital, Tianjin 300222, China

Supported by: Science and Technology Project of Tianjin Health, No. RC-20038.

Corresponding author: Zhong-Fang Yan, Chief Physician, Department of Clinical Nutrition, Tianjin An Ding Hospital, No. 13 Liulin Road, Hexi District, Tianjin 300222, China. yzffzy@126.com

Received: 2023-02-20
Revised: 2023-03-23
Accepted: 2023-04-24
Published online: 2023-04-28

Abstract

BACKGROUND

Metabolic associated fatty liver disease (MAFLD) is widely prevalent. Poor dietary and living habits are closely related to the development of MAFLD. Diet and exercise intervention is one of the important measures for the prevention and treatment of MAFLD, but the intervention strategies are still inconclusive, and further research is still required.

AIM

To explore the effect of individualized intervention through limited energy balanced diet and exercise on MAFLD.

METHODS

MAFLD patients were divided into either an intervention group or a control group according to whether they received individualized diet and exercise intervention or not. At the time of enrollment (T0), the anthropometric information and laboratory indicators of the patients were collected, and the general information, family history, dietary and living habits, and food frequency of the patients were collected by questionnaire survey. Individualized diet and exercise intervention was executed in the intervention group, while routine health education without individualized intervention was executed in the control group. We collected the above parameters after 6 mo (T1) for the second time, and then compared their differences between

T0 and T1.

RESULTS

Among 127 MAFLD patients included, those with daily travelling by car accounted for 62.99%, and those preferring sedentary lifestyle (>8 h/d), heavy flavor food, and extra meal accounted for 48.82%, > 50%, and 37.01%, respectively. Five main factors were extracted after factor analysis, including "fungus and vegetable", "grain and milk", "meat and egg", "aquatic", and "snack". The upper quintile (Q5) of the "meat and egg" factor could increase the risk of high triglyceride (odds ratio [OR] = 5.60, 95% confidence interval [CI]: 1.41-22.24) and high cholesterol (OR = 6.45, 95%CI: 1.51-27.63) compared with the lower quintile (Q1); the middle quintile (Q3) of the "aquatic" factor could also increase the risk of high cholesterol (OR = 4.54, 95%CI: 1.10-18.78). The differences in anthropometric information and laboratory test indicators (except glycosylated hemoglobin in the control group) between T0 and T1 were statistically significant ($P < 0.05$) both in the intervention group and in the control group.

CONCLUSION

Individualized dietary and exercise intervention based on the Dietary Guidelines for Chinese Residents can help MAFLD patients reduce body weight, body mass index, waist circumference, visceral fat area, body fat ratio, *etc.* and improve their glucose and lipid metabolism effectively.

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

Key Words: Calorie restriction diet; Aerobic exercise; Resistance exercise; Metabolic associated fatty liver disease; Dietary Guidelines for Chinese Residents

Citation: He DH, Zhang YZ, Xu L, Zhang Y, Pei JJ, Yan ZF. Individualized intervention for patients with metabolic fatty liver disease based on Dietary Guidelines for Chinese Residents. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(8): 316-325
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i8/316.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i8.316

摘要

背景

代谢相关脂肪性肝病(metabolic associated fatty liver disease, MAFLD)在全球范围内广泛流行, 不良的饮食生活习惯与其发生发展密切相关, 通过饮食运动及生活方式干预是防治MAFLD的重要措施之一, 但目前关于MAFLD的饮食运动及生活方式的干预策略尚无定论, 其方式方法仍需要进一步研究.

目的

基于中国居民膳食指南为MAFLD患者制定个体化膳食及运动处方, 探索个体化限制能量平衡膳食联合运动指导的干预方式对改善MAFLD的作用.

方法

根据是否接受个体化饮食运动干预分为干预组和对照组, 分别在入组时(T0)收集患者的人体测量指标、实验室检测指标, 通过问卷调查了解患者的一般信息、家族史、膳食及生活习惯、食物频率等, 根据患者实际情况给予干预组患者个体化膳食处方和运动处方, 对照组给予常规健康宣教, 6 mo后(T1)再次收集患者的资料, 比较干预前后人体测量指标和实验室检测指标的变化.

结果

127例MAFLD患者(对照组32例, 干预组95例)中, 汽车出行者占62.99%, 久坐者(>8 h/d)占48.82%, 饮食口味重者占比>50%, 爱加餐者占37.01%; 食物因子分析提取五个主因子, 分别解释为"菌蔬"因子、"粮乳"因子、"肉蛋"因子、"水产"因子和"零食"因子,其中"肉蛋"因子的上五分位(Q5)可使高甘油三酯和高胆固醇的危险性分别增加为其下五分位(Q1)的5.60倍(95%CI: 1.41-22.24)和6.45倍(95%CI: 1.51-27.63); 水产因子的中五分位(Q3)可使高胆固醇的危险性增加为其Q1的4.54倍(95%CI: 1.10-18.78); 干预组和对照组的人体测量指标和实验室检测指标(除对照组的糖化血红蛋白)在干预前后的差异均有统计学意义($P<0.05$), 且两组指标的变化差值间的差异有统计学意义($P<0.05$).

结论

基于中国居民膳食指南个体化制定膳食及运动干预方案有助于降低MAFLD患者的体重、体质指数、腰围、内脏脂肪面积、体脂比等人体测量指标, 可有效改善患者糖脂代谢状况.

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

关键词: 限制能量平衡膳食; 有氧运动; 抗阻运动; 代谢相关脂肪性肝病; 中国居民膳食指南

核心提要: 代谢相关脂肪性肝病(metabolic associated fatty liver disease, MAFLD)中不良膳食及生活习惯占比较高, 基于中国居民膳食指南制定个体化的膳食及运动干预处方有助于降低MAFLD患者的体重、体质指数、腰围、内脏脂肪面积、体脂比等人体测量指标, 并有效改善患者糖脂代谢状况.

文献来源: 贺登花, 张勇湛, 徐亮, 张颖, 裴佳佳, 闫忠芳. 代谢相关脂肪性肝病基于中国居民膳食指南的个体化干预研究. 世界华人消化杂志 2023; 31(8): 316-325
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i8/316.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i8.316

0 引言

既往研究表明, 膳食结构不合理、膳食能量过高及久坐少动等不良饮食及生活习惯与代谢相关脂肪性肝病(metabolic associated fatty liver disease, MAFLD)[1]发病率的不断增高密切相关[2,3]. 而合理的膳食结构, 如地中海饮食、控制高血压饮食(dietary approaches to stop hypertension, DASH)等优质膳食模式可改善肝脏脂肪变性并提高胰岛素敏感性[4,5], 通过控制饮食、联合抗阻运动和有氧运动来减轻体重也可较好地改善MAFLD[6-8]. 本研究以中国居民膳食指南为基础, 结合MAFLD的疾病代谢特点, 为MAFLD患者制定个体化膳食及运动处方, 探索个体化限制能量平衡膳食联合运动指导的干预方式对改善MAFLD的作用, 为MAFLD及相关代谢紊乱的防治提供思路和科学依据.

1 材料和方法

1.1 材料 收集2020-11/2023-01于天津市第二人民医院诊治并行人体成分分析检查的MAFLD患者, 排除患有肝性脑病、严重感染、肾病综合征、恶性肿瘤、甲状腺功能异常、严重精神疾病及长期卧床等疾病的患者, 共纳入127例(男性112例, 女性15例)MAFLD患者, 按照其是否接受个体化饮食运动干预分为干预组(95例)和对照组(32例), 分别在入组时(T0)和6 mo后(T1)收集相应研究数据. 本研究经天津市第二人民医院伦理委员会审批通过.

1.2 方法 分别在T0和T1时收集患者的人体测量资料和实验室检测资料: (1)人体测量: 晨起空腹测量患者身高、体重(SHENGYUAN超声波体重秤HGM-700), 并计算体质指数(body mass index, BMI), BMI = 体重(kg)/身高^2(m^2); BIA法测定人体成分(InBody S10, 韩国), 患者晨起空腹, 测量前停止剧烈活动, 脱鞋袜并静躺5分钟后开始测量, 测量过程中保持安静、均匀呼吸, 测量结束后记录患者的腰围(waist circumference, WC)、上臂围(arm circumference, AC)、上臂肌围(arm muscle circumference, AMC)、骨骼肌含量(muscle weight, Mw)、蛋白质含量(protein weight, Pw)、体脂肪含量(fat weight, Fw)、体脂比(body fat ratio, BFR)、内脏脂肪面积(visceral fat area, VFA)及静息代谢率(resting metabolic rate, RMR)等指标; (2)实验室检测: 患者晨起空腹采血, 测定丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、肌酐(creatinine, CRE)、尿酸(uric acid, UA), 总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)等生化指标; 测定空腹血糖(fasting blood-glucose, FBG)、空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)、糖化血红蛋白(glycated hemoglobin, HbA1C)等糖代谢指标.

1.3 问卷调查 在T0时发放调查问卷, 了解患者的一般情况, 为个体化膳食及运动处方的制定提供参考. 主要包括: (1)个人基本信息: 姓名、性别、出生日期、民族、婚姻状况、文化程度、职业等; (2)既往史及家族史: 超重或肥胖、高血压、糖尿病、高脂血症等常见慢性疾病; (3)生活方式及行为习惯: 吸烟、饮酒、身体活动、饮食习惯等; (4)膳食调查: 食物频率及24 h膳食回顾; 调查内容包括11大类(41小类)食物: 主食类(精米面、其它谷类、油炸面食、薯类杂豆)、大豆及其制品(大豆、非发酵豆制品、发酵豆制品)、蔬菜类(鲜豆类、瓜茄类、块根类、茎叶类、酱腌菜类)、菌藻类(蘑菇类、非蘑菇食用菌、海藻类)、水果类(柑橘类、瓜类、核仁果类、浆果类、热带水果类)、乳类(液态奶、酸奶、奶粉、奶酪)、肉类(畜肉、禽肉、内脏类、烟熏肉)、水产类(鱼类、虾类、蟹类、软体动物)、蛋类(鲜蛋、加工蛋)、零食类(糕点、坚果、油炸膨化、蜜饯果脯、糖果巧克力)、饮料类(鲜榨果蔬汁、碳酸饮料、其它含糖饮料).

1.4 膳食干预处方 (1)干预组: 根据患者的性别、年龄、身高、体力活动水平, 结合患者的饮食习惯及生化指标情况, 参考中国居民膳食指南建议, 制定个体化的限制能量平衡膳食(calorie restrict diet, CRD)处方. ①确定目标能量: 能量 = 实际体重×(20-25) kcal/kg·d×70%. ②确定供能比例: 碳水化合物占50%-55%, 脂肪占20%-30%, 蛋白质占15%-20%. ③合理分配至一日三餐及加餐. ④提供一周能量食谱及食物交换表, 同类等能量食物可替换; (2)对照组: 常规健康宣教, 发放宣传折页等, 无个体化膳食干预措施.

1.5 运动干预处方 (1)干预组: 结合患者平时的体力活动水平及运动喜好, 制定个体化中等强度有氧运动+抗阻运动处方: ①有氧运动: 运动项目可选择快走、慢跑、游泳、健身操、球类运动等;运动时间以3次-5次/wk, 30 min-45 min/次, 根据自身耐受情况调整为宜; 每日运动量应至少达到3-4个运动单位(消耗90 kcal能量为1个运动单位); 运动强度以中等强度为主, 在身体能够耐受的前提下达到60%最大耗氧量, 即有效心率 = 170-年龄. ②抗阻运动: 运动项目可选择直立提拉、过头推举、仰卧起坐、深蹲起、平板支撑等;运动时间为3次-5次/wk, 20 min-30 min/次, 循序渐进; (2)对照组: 常规健康宣教, 发放宣传折页等, 无个体化运动干预措施.

1.6 诊断标准

1.6.1 MAFLD的诊断: 采用2020年国际专家共识[1], 即

MAFLD的诊断基于肝脏脂肪积聚(肝细胞脂肪变性)的组织学(肝活检)、影像学及血液生物标志物证据,(本研究以腹部超声检查结果为基础, 具备以下异常表现2项以上者可诊断为脂肪肝: (1)肝脏近场回声增强, 远场回声减弱; (2)肝脏实质回声致密, 强于肾脏实质; (3)肝内血管和胆道结构显示不清[9]. 同时满足以下三项条件之一: (1)超重/肥胖: 亚洲人群BMI＞23 kg/m^2; (2)2型糖尿病: 糖尿病典型症状(多饮、多尿、多食及体重下降)加上随机血糖≥11.1 mmol/L或加上空腹血糖≥7.0 mmol/L或加上糖负荷后2 h血糖≥11.1 mmol/L; (3)代谢功能障碍(以下代谢风险因素至少存在两项): ①腰围: 男性WC≥90 cm,女性WC≥85 cm. ②血压: BP≥130/85 mmHg或接受特异性药物治疗. ③血浆甘油三酯: TG≥150 mg/dL(1.7 mmol/L)或接受特异性药物治疗. ④血浆高密度脂蛋白-胆固醇: 男性HDL-C＜40 mg/dL(1.0 mmol/L)及女性HDL-C＜50 mg/dL(1.3 mmol/L), 或接受特异性药物治疗. ⑤糖尿病前期: 空腹血糖为100 mg/dL-125 mg/dL(5.6 mmol/L-6.9 mmol/L)或餐后2 h血糖为140 mg/dL-199 mg/dL(7.8 mmol/L-11.0 mmol/L)或糖化血红蛋白为5.7%-6.4%(39 mmol/L-47 mmol/L). ⑥稳态模型评估-胰岛素抵抗指数: HOMA-IR≥2.5. ⑦血浆超敏C反应蛋白水平: CRP＞2 mg/L.

1.6.2 代谢异常的二分类定义: ①高尿酸: 否 = 0, UA＜357 μmol/L; 是 = 1, UA≥357 μmol/L. ②高血糖: 否 = 0, FBG＜6.10 mmol/L; 是 = 1, FBG≥6.10 mmol/L. ③高甘油三酯: 否 = 0, TG＜1.70 mmol/L; 是 = 1, TG≥1.70 mmol/L. ④高胆固醇: 否 = 0, TC＜5.18 mmol/L; 是 = 1, TC≥5.18 mmol/L. ⑤低HDL-C: 否 = 0, HDL-C≥1.00; 是 = 1, HDL-C＜1.00 mmol/L. ⑥高LDL: 否 = 0, LDL-C＜3.36 mmol/L; 是 = 1, LDLC≥3.36 mmol/L.

统计学处理 连续变量用均数±标准差(mean±SD)表示, 两组间比较采用*t*检验; 分类变量用*n*(%)表示, 组间比较采用Mann-Whitney *U*检验; 通过主成分因子分析法(最大正交旋转)提取膳食主因子, 将因子载荷≥0.300者作为解释该主因子的食物种类; Logistic回归分别分析不同膳食主因子与各代谢异常之间的关系; 干预前(T0)后(T1)比较采用配对*t*检验, 对照组和干预组干预前后差值(T1-T0)的组间比较采用*t*检验. 数据分析均通过IBM SPSS Statistics 26.0完成, 以P＜0.05(双侧)作为显著性标准.

2 结果

2.1 研究对象的一般特征及生活饮食习惯 本研究共入组127例MAFLD患者, 平均年龄为34.02岁±6.72岁, 其中男性112例, 占88.19%. 研究对象中具有高血压家族的患者占51.97%(n = 66), 正在经历被动吸烟的患者占40.94%(n = 52), 以汽车为主要出行方式的患者占62.99%(n = 80), 每天久坐＞8 h的患者占48.82%(n = 62), 喜欢甜食、辣食、烧烤食物、煎炸食物及腌熏食物的患者分别占56.70%(n = 72)、60.63%(n = 77)、62.20%(n = 79)、57.48%(n = 73)及49.61%(n = 63), 有加餐习惯的患者占37.01%(n = 47). 根据患者是否愿意接受干预分为对照组(n = 32)和干预组(n = 95), 分析结果显示, 两组患者在一般特征及生活饮食习惯中的分布差异无统计学意义, 详见表1.

2.2 研究对象膳食频率的因子分析 将11类(41小类)食物的分别纳入因子分析后, KMO统计量 = 0.540,变量间具有一定的偏相关性; Bartlett球形检验结果为χ^2 = 75.60, P = 0.034, 拒绝各变量间相互独立的假设, 各变量间具有一定的相关性, 可做因子分析. 经过最大正交旋转提取出五个主因子, 其总方差贡献率为59.69%, 各类食物在主因子中的因子载荷详情如表2, 将因子载荷≥0.300者作为解释该主因子的食物种类. 因子1包括菌藻类、蔬菜类、水果类和豆制品类, 其方差贡献率为15.49%; 因子2包括乳类、粮谷类、水果类和饮料类, 其方差贡献率为12.80%; 因子3包括肉类和蛋类, 其方差贡献率为12.17%; 因子4包括水产类和豆制品类, 其方差贡献率为10.08%; 因子5包括零食类和水果类, 其方差贡献率为9.15%. 五个主因子可分别解释为“菌蔬”因子、“粮乳”因子、“肉蛋”因子、“水产”因子和“零食”因子.

2.3 膳食主因子与代谢异常之间的关系 分别以是否高尿酸、高血糖、高甘油三脂、高胆固醇、低HDL-C及高LDL-C为因变量, 以五个主因子的因子得分为自变量进行Logistic回归分析, 同时调整性别、年龄并做卡方趋势检验(P for trend), 不同食物主因子时各因变量的比值比(odds ratio, OR)和95%可信区间(95% confidence interval, 95%CI)如表3. 结果显示, “肉蛋”因子的Q5可使高甘油三酯和高胆固醇的危险性分别增加为Q1的5.60倍(OR = 5.60, 95%CI: 1.41-22.24; P＜0.05)和6.45倍(OR = 6.45, 95%CI: 1.51-27.63; P＜0.05); “水产”因子的Q3可使高胆固醇的危险性增加为Q1的4.54倍(OR = 4.54, 95%CI: 1.10-18.78; P＜0.05).

2.4 干预组和对照组各指标在干预前(T0)后(T1)的变化比较 T0时分别对干预组和对照组的人体测量指标及生化检测指标进行*t*检验, 结果显示两组患者在各检测指标的分布差异均无统计学意义. 对干预组和对照组在T0和T1时的指标分别进行配对*t*检验, 除对照组的HbA1C

表 1　研究对象的一般特征及生活饮食习惯[mean ± SD, *n*(%)]

		合计(*n* = 127)	对照组(*n* = 32)	干预组(*n* = 95)	*P*
身高(cm)		171.96 ± 7.79	172.33 ± 4.37	171.84 ± 8.66	0.681
年龄(岁)		34.02 ± 6.72	33.87 ± 7.83	34.08 ± 6.39	0.890
性别	男性	112(88.19)	30(93.75)	82(86.32)	0.262
	超重或肥胖	29(22.83)	6(18.75)	23(24.21)	0.526
家族史	高血压	66(51.97)	15(46.88)	51(53.68)	0.507
	糖尿病	30(23.62)	5(15.63)	25(26.32)	0.220
	高血脂	30(23.62)	9(28.13)	21(22.11)	0.490
吸烟饮酒	被动吸烟	52(40.94)	14(43.75)	38(40.00)	0.823
	主动吸烟	28(22.05)	11(34.38)	17(17.89)	0.055
	饮酒	27(21.26)	8(25.00)	19(20.00)	0.551
体力活动	出行方式(汽车)	80(62.99)	17(53.13)	63(66.32)	0.124
	家务劳动(几乎不)	38(29.92)	8(25.00)	30(31.58)	0.800
	体育锻炼(几乎不)	32(25.20)	9(28.13)	23(24.21)	0.333
	久坐(>8 h/d)	62(48.82)	13(40.63)	49(51.58)	0.378
	睡眠不足(<6 h/d)	14(11.02)	6(18.75)	8(8.42)	0.108
饮食喜好	甜食	72(56.70)	19(59.38)	53(55.79)	0.724
	辣食	77(60.63)	17(53.13)	60(63.16)	0.317
	烧烤食物	79(62.20)	18(56.25)	61(64.21)	0.424
	煎炸食物	73(57.48)	19(59.38)	54(56.84)	0.803
	腌熏食物	63(49.61)	16(50.00)	47(49.47)	0.959
就餐习惯	不吃早餐	11(8.66)	5(15.63)	6(6.32)	0.328
	外出就餐	26((20.47)	8(25.0)	19(20.00)	0.545
	加餐	47(37.01)	13(40.63)	34(35.79)	0.650

表 2　研究对象膳食模式的因子分析

食物种类	菌蔬因子	粮乳因子	肉蛋因子	水产因子	零食因子
菌藻类	0.702	0.069	−0.025	0.080	0.045
蔬菜类	0.594	0.051	0.246	−0.073	−0.165
饮料类	−0.503	0.311	0.278	−0.136	0.000
乳类	−0.148	0.743	0.025	0.070	−0.083
粮谷类	0.167	0.736	−0.134	0.041	0.061
水果类	0.441	0.463	0.085	−0.288	0.344
肉类	−0.102	0.015	0.828	−0.092	−0.026
蛋类	0.230	−0.130	0.685	0.184	0.183
水产类	0.000	0.031	0.008	0.853	0.161
豆制品类	0.309	0.158	0.086	0.459	−0.523
零食类	0.018	0.060	0.131	0.239	0.783
方差贡献率(%)	15.49	12.80	12.17	10.08	9.15
累计方差贡献率(%)	15.49	28.30	40.47	50.55	59.69

因子分析提取五个主因子, 分别解释为“菌蔬”因子、“粮乳”因子、“肉蛋”因子、“水产”因子和“零食”因子.

在干预前后的变化差异无统计学意义外, 对照组和干预组的其它指标在干预前后的变化差异均有统计学意义(P<0.05). 分别对各指标的组间变化差值(T1-T0)进行t检验, 除TBIL和HDL-C变化差值的分布差异无统计学意义外, 其它指标变化差值的分布差异均有统计学意义(P<0.05), 其中干预组各指标的变化差值均小于0, 对照组各指标(除ALT、AST和TBIL外)的变化差值均大于0, 详见表4.

表 3　膳食主因子与代谢异常之间的关系

		Q1	Q3	Q5	*P* for trend
因子1	高尿酸	1.00	2.67(0.36, 19.52)	4.37(0.52, 36.73)	0.852
	高血糖	1.00	0.71(0.04, 12.26)	0.13(0.01, 2.61)	0.642
	高甘油三酯	1.00	1.86(0.48, 7.28)	3.13(0.77, 12.73)	0.900
	高胆固醇	1.00	0.93(0.23, 3.67)	0.33(0.08, 1.43)	0.857
	低HDL-C	1.00	4.18(0.58, 30.14)	3.89(0.57, 26.50)	0.346
	高LDL-C	1.00	0.59(0.15, 2.38)	0.22(0.05, 1.02)	0.525
因子2	高尿酸	1.00	1.55(0.32, 7.50)	7.45(1.10, 50.27)	0.186
	高血糖	1.00	0.26(0.01, 5.75)	0.63(0.04, 11.14)	0.107
	高甘油三酯	1.00	3.69(0.94, 14.47)	0.83(0.22, 3.07)	0.803
	高胆固醇	1.00	0.90(0.24, 3.32)	2.70(0.70, 10.41)	0.237
	低HDL-C	1.00	1.22(0.20, 7.50)	0.92(0.14, 6.11)	0.468
	高LDL-C	1.00	2.03(0.49, 8.35)	3.10(0.78, 12.30)	0.591
因子3	高尿酸	1.00	0.85(0.17, 4.35)	0.39(0.08, 1.92)	0.598
	高血糖	1.00	1.87(0.18, 19.08)	0.91(0.08, 12.80)	0.630
	高甘油三酯	1.00	2.09(0.56, 7.82)	5.60(1.41, 22.24)[a]	0.348
	高胆固醇	1.00	1.53(0.36, 6.47)	6.45(1.51, 27.63)[a]	0.112
	低HDL-C	1.00	0.91(0.14, 6.04)	0.71(0.10, 5.01)	0.731
	高LDL-C	1.00	1.57(0.37, 6.71)	1.59(0.37, 6.71)	0.319
因子4	高尿酸	1.00	0.17(0.02, 1.24)	0.38(0.05, 2.77)	0.435
	高血糖	1.00	0.11(0.02, 1.58)	0.14(0.01, 2.45)	0.021
	高甘油三酯	1.00	1.01(0.28, 3.71)	1.03(0.28, 3.74)	0.232
	高胆固醇	1.00	4.54(1.10, 18.78)[a]	1.54(0.39, 6.10)	0.033
	低HDL-C	1.00	0.51(0.09, 2.79)	0.17(0.03, 1.18)	0.562
	高LDL-C	1.00	2.94(0.76, 11.41)	0.80(0.21, 3.07)	0.235
因子5	高尿酸	1.00	0.09(0.01, 1.72)	0.86(0.10, 7.15)	0.146
	高血糖	1.00	1.37(0.22, 6.78)	1.51(0.34, 7.12)	0.022
	高甘油三酯	1.00	2.62(0.64, 10.79)	0.36(0.09, 1.39)	0.348
	高胆固醇	1.00	1.67(0.37, 7.56)	1.23(0.31, 4.82)	0.346
	低HDL-C	1.00	0.60(0.07, 4.90)	1.60(0.28, 9.19)	0.262
	高LDL-C	1.00	1.28(0.28, 5.80)	0.59(0.13, 2.69)	0.755

[a]*P*<0.05. Q1、Q3和Q5分别为各主因子得分的下五分位、中五分位及上五分位. HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇.

3 讨论

MAFLD在全球广泛流行, 其发病机制和影响因素尚无定论, 基因遗传、久坐不动、西式高能饮食及肠道菌群作用的共同作用都会影响到代谢紊乱的发生发展[10]. 本研究结果显示, 127例MAFLD患者中, 62.9%的患者以汽车为主要出行方式看, 48.82%的患者每天久坐>8 h, 超半数的患者比较喜欢甜食、辣食、烧烤食物、煎炸食物及腌熏食物等口味较重的食物等, 说明有较高比例MAFLD患者存在不良的膳食及生活习惯. 而印度的一项研究中[11], 约35%的非酒精性脂肪肝患者久坐不动, 35%的患者喜好油炸食品, 51%的患者喜欢辛辣食品, 比例低于本研究结果, 这可能与不同地区居民本身的生活习惯、饮食文化有关.

在MAFLD患者中进行包含11类(41小类)食物的膳食调查, 对结果进行因子分析获得了五个主因子, 分别解释为”菌蔬”因子、”粮乳”因子、”肉蛋”因子、”水产”因子和”零食”因子, 其中”肉蛋”因子的Q5可使高甘油三酯和高胆固醇的危险性分别增加为Q1的5.60倍(*P*<0.05)和6.45倍(*P*<0.05); 水产因子的Q3可使高胆固醇的危险性增加为Q1的4.54倍(*P*<0.05). “菌蔬”因子主要包括菌藻类、蔬菜类、水果类和豆制品类, 有研究表明这些食物有助于改善MAFLD[12], 其保护作用可能通过类胡萝卜素、菌菇多糖、ω-3-多不饱和脂肪酸、类黄酮、异硫氰酸酯、萜类化合物、姜黄素和白藜芦醇等天然植物化合物对MAFLD的干扰作用来实现[13,14]. 日本的一项研究表明[15], 水果或蔬菜摄入量与MAFLD相关脂代谢无关, 并认为不需要为了预防MAFLD限制能量而限制水果的摄入量. 美国一项横断

表 4　对照组和干预组各指标在干预前后的变化比较

	对照组			干预组			T1–T0		
	T0	T1	*P*	T0	T1	*P*	对照组	干预组	*P*
体重(kg)	87.54 ± 11.78	89.93 ± 12.78	<0.001	86.27 ± 16.04	81.64 ± 14.49	<0.001	2.39 ± 3.49	−4.62 ± 3.99	<0.001
BMI(kg/m^2)	29.43 ± 3.67	30.27 ± 3.98	<0.001	29.09 ± 3.88	27.51 ± 3.46	<0.001	0.83 ± 1.18	−1.57 ± 1.33	<0.001
WC(cm)	102.34 ± 11.17	104.03 ± 0.95	<0.001	99.63 ± 11.96	95.26 ± 10.83	<0.001	1.69 ± 4.62	−4.37 ± 5.05	<0.001
AC(cm)	35.48 ± 3.19	35.96 ± 3.02	<0.001	34.64 ± 3.07	33.43 ± 2.69	<0.001	0.48 ± 1.09	−1.21 ± 1.27	<0.001
AMC(cm)	30.31 ± 2.47	30.69 ± 2.23	<0.001	29.46 ± 2.26	28.71 ± 2.03	<0.001	0.38 ± 0.77	−0.76 ± 0.98	<0.001
Mw(kg)	33.17 ± 4.05	33.88 ± 4.34	<0.001	32.82 ± 6.24	32.06 ± 5.92	<0.001	0.71 ± 1.07	−0.76 ± 1.21	<0.001
Pw(kg)	11.67 ± 1.35	11.89 ± 1.43	<0.001	11.55 ± 2.06	11.28 ± 1.96	<0.001	0.22 ± 0.37	−0.26 ± 0.41	<0.001
Fw(kg)	28.66 ± 7.72	29.88 ± 8.42	<0.001	27.94 ± 8.54	24.56 ± 7.33	<0.001	1.23 ± 3.59	−3.38 ± 3.54	<0.001
BFR(%)	32.32 ± 5.87	32.80 ± 5.97	<0.001	32.03 ± 6.19	29.80 ± 5.99	<0.001	0.48 ± 2.77	−2.23 ± 2.80	<0.001
VFA(cm^2)	130.31 ± 41.55	134.93 ± 43.25	<0.001	123.45 ± 42.23	107.76 ± 36.75	<0.001	4.62 ± 19.85	−15.69 ± 17.73	<0.001
RMR(kcal/d)	1641.84 ± 143.89	1666.78 ± 154.10	<0.001	1629.92 ± 225.02	1603.13 ± 214.45	<0.001	24.94 ± 36.41	−26.79 ± 42.47	<0.001
ALT(U/L)	63.22 ± 46.63	55.16 ± 38.91	0.001	80.82 ± 49.34	45.07 ± 33.33	<0.001	−8.07 ± 40.19	−35.75 ± 43.78	0.002
AST(U/L)	35.65 ± 22.73	30.14 ± 16.08	<0.001	41.48 ± 21.07	27.76 ± 16.57	<0.001	−5.51 ± 18.32	−13.72 ± 20.08	0.037
TBIL(μmol/L)	16.16 ± 6.73	15.63 ± 6.70	0.009	16.97 ± 6.82	16.67 ± 6.08	<0.001	−5.25 ± 7.01	−3.04 ± 5.24	0.851
BUN(mmol/L)	4.86 ± 1.22	5.07 ± 0.95	0.016	4.87 ± 1.03	4.64 ± 1.10	<0.001	0.15 ± 1.15	−0.23 ± 0.90	0.142
CRE(μmol/L)	71.17 ± 12.12	72.06 ± 11.84	<0.001	73.05 ± 12.23	71.53 ± 14.26	<0.001	0.03 ± 7.11	−1.61 ± 9.06	0.356
UA(μmol/L)	401.82 ± 89.63	419.05 ± 101.83	<0.001	424.50 ± 90.46	403.37 ± 98.83	<0.001	13.30 ± 74.72	−21.13 ± 66.38	0.018
TC(mmol/L)	4.89 ± 0.85	4.99 ± 0.89	<0.001	5.20 ± 1.11	4.85 ± 0.94	<0.001	0.05 ± 0.72	−0.37 ± 0.73	0.007
TG(mmol/L)	1.74 ± 0.98	2.07 ± 1.49	<0.001	2.36 ± 2.70	1.91 ± 2.24	<0.001	0.33 ± 0.90	−0.47 ± 1.29	0.002
HDL–C(mmol/L)	1.29 ± 0.28	1.34 ± 0.28	<0.001	1.29 ± 0.28	1.29 ± 0.27	<0.001	0.03 ± 0.22	−0.01 ± 0.31	0.508
LDL–C(mmol/L)	2.89 ± 0.66	2.97 ± 0.66	<0.001	3.11 ± 0.87	2.89 ± 0.72	<0.001	0.06 ± 0.59	−0.24 ± 0.59	0.021
FBG(mmol/L)	5.95 ± 1.07	6.19 ± 1.22	<0.001	5.88 ± 0.74	5.63 ± 0.55	<0.001	0.20 ± 0.71	−0.26 ± 0.66	0.001
FINS(μIU/mL)	19.21 ± 11.98	21.68 ± 10.81	<0.001	22.73 ± 13.60	17.19 ± 8.47	<0.001	1.84 ± 9.63	−5.61 ± 10.57	0.003
HbA1C(%)	5.51 ± 0.31	5.66 ± 0.35	0.085	5.78 ± 0.91	5.41 ± 0.18	0.015	0.10 ± 0.23	−0.18 ± 0.24	0.032

T0: 入组时; T1: 6 mo后; T1–T0: 干预前后差值; BMI: 体质指数; WC: 腰围; AC: 上臂围; AMC: 上臂肌围; Mw: 骨骼肌含量; Pw: 蛋白质含量; Fw: 体脂肪含量; BFR: 体脂率; VFA: 内脏脂肪面积; RMR: 静息代谢率; ALT: 丙氨酸转氨酶; AST: 天冬氨酸转氨酶; TBIL: 总胆红素; BUN: 尿素氮; CRE: 肌酐; UA: 尿酸; TC: 总胆固醇; TG: 甘油三酯; HDL–C: 高密度脂蛋白胆固醇; LDL–C: 低密度脂蛋白胆固醇; FBG: 空腹血糖; FINS: 空腹胰岛素; HbA1C: 糖化血红蛋白. 干预组T0与对照组T0的组间.

面研究认为[16], 淀粉类蔬菜(如马铃薯等)摄入量增加与肝脏脂肪变性(OR = 1.11)和晚期肝纤维化(OR = 1.39)的风险增加有关, 但深色蔬菜的摄入量则呈现负相关作用(OR = 0.89), 因此提倡在膳食中应以深色蔬菜替代淀粉类蔬菜. 本研究并未观察到“菌蔬”因子对MAFLD相关代谢异常的保护作用, 这可能与食物类别划分较粗有关, 需进一步研究. 而“肉蛋”因子则与高甘油三酯和高胆固醇的危险性增高有关, 以往研究表明大量加工食品、红肉的膳食模式可显著增加MAFLD的患病风险[17], 有研究认为这可能与其中含有的硝酸盐有关, 但对比蔬菜水果中的硝酸盐和肉类及加工肉类中的硝酸盐对MAFLD的影响发现, 前者并不增加MAFLD的风险, 但肉类和加工肉制品的硝酸盐含量则与MAFLD的发生呈正相关(OR = 1.34)[18]. 一般认为水产品尤其是深海鱼类富含多不饱和脂肪酸而对人体的脂质代谢有益, 但本研究中的“水产”因子可能与高胆固醇的风险增加有关, 这可能与水产品易于富集镉、铅、汞等重金属有关, 镉、铅、汞等重金属混合物进入人体后可促进氧化应激及细胞炎症反应, 从而导致脂质代谢改变[19].

由于食物种类繁多, 其中所含营养素对人体的作用机制错综复杂, 人们将视角逐渐从单一食物或营养素对疾病的作用转至整体膳食模式对疾病的作用之上. 如地中海膳食模式[20]、得舒膳食模式[21]等健康膳食模式均可降低MAFLD及相关代谢异常发生的风险. 目前, 针对MAFLD的宏量营养素摄入量并未达成共识, 因此, 根据不同患者的膳食及生活习惯、疾病营养状况进行个体化的指导是比较理想的干预方式[22]. 根据我国居民的饮食文化及国情, 中国居民膳食指南建议我国居民以平衡膳食为基础以保持健康的饮食及生活习惯, 无论是哪种膳食模式, 针对NAFLD患者的干预都应建立在控制总摄入能量的基础上, 增加总消耗能量, 形成负能量平衡的状态, 从而改善机体脂质、糖的代谢[22]. 《非酒精性脂

肪性肝病防治指南(2018年更新版)》[23]推荐限制能量平衡膳食模式CRD, 该膳食模式即在中国居民膳食指南推荐的平衡膳食上限制总能量, 本研究即采用CRD的膳食模式联合运动指导对MAFLD患者进行干预.

本研究中, 干预组的体重、BMI、WC、VFA、BFR等人体测量指标及TC、TG、HDL-C、LDL-C、FBG、FINS、HbA1C等糖脂代谢指标均下降, 而对照组则并无降低. 一方面与未给予个体化膳食运动指导有关;另一方面, 入组时根据患者是否愿意接受个体化干预进行分组, 对照组的患者在通过饮食运动改善疾病状况的意愿上不如干预组强烈. 既往研究表明[24], CRD膳食可降低MAFLD患者体重, 并改善ALT及AST, 与本研究结果一致, 但该研究中CRD膳食对肝脂肪代谢、血糖、胰岛素的影响无统计学意义, 这与本研究结果存在差异. 这可能提示有氧运动+抗阻运动的干预在改善糖脂代谢中起了关键性作用, 饮食和运动可交互影响血脂、血糖代谢, 因此联合膳食与运动干预MAFLD可能效果更佳[25]. 研究表明[8,26], 有氧运动和抗阻运动可降低肝内TG, 并降低体重, 改善MAFLD相关的代谢. 目前的治疗指南一般建议定期进行体育锻炼, 但也有研究认为将日常身体活动(即非运动活动产热)纳入生活方式治疗方案的策略可能是一种更接地气、更易坚持且有效的方案[27]. 总之, 关于MAFLD的饮食运动及生活方式干预仍需要进一步研究, 对我国MAFLD患者而言, 基于中国居民膳食指南的个体化膳食及运动干预可能是目前较好的选择之一.

4 结论

综上所述, MAFLD患者中不良的饮食及生活习惯占比较高, 膳食不均衡(如“肉蛋”因子)可增加MAFLD相关的代谢异常, 基于中国居民膳食指南个体化制定膳食及运动方案有助于降低MAFLD患者的体重、BMI、WC、VFA、BFR等人体测量指标, 可有效改善患者糖脂代谢状况.

文章亮点

实验背景

代谢相关脂肪性肝病(metabolic associated fatty liver disease, MAFLD)的发生发展与膳食结构不合理及久坐少动等不良习惯密切相关, 通过优化膳食结构、联合抗阻运动和有氧运动的干预方式可较好地改善MAFLD. 中国居民膳食指南膳食提倡平衡膳食更适合中国人群, 以此为基础再结合MAFLD的代谢特点为MAFLD患者制定个体化膳食及运动干预处方可能在MAFLD的防治中会非常关键.

实验动机

目前针对MAFLD的饮食运动干预方案尚未统一, 相关研究需进一步开展.本研究以中国居民膳食指南为基础, 结合MAFLD的代谢特点, 为MAFLD患者制定个体化膳食及运动处方, 探索个体化限制能量平衡膳食联合运动指导的干预方式对改善MAFLD的作用, 为MAFLD及相关代谢紊乱的防治提供思路和科学依据.

实验目标

通过制定个体化膳食和运动干预处方对MAFLD患者进行干预,观察干预措施对MAFLD患者的干预效果.

实验方法

通过问卷调查、人体测量及实验室检测收集MAFLD患者的相关信息, 通过因子分析了解MAFLD患者的膳食主因子并分析其与MAFLD相关代谢异常之间的关系; 干预组给予个体化膳食和运动干预, 对照组仅给予常规健康教育宣教, 对比分析干预组和对照组在干预措施实施前后的变化.

实验结果

从MAFLD患者的食物因子分析提取出五个主因子, 可分别解释为“菌蔬”因子、“粮乳”因子、“肉蛋”因子、“水产”因子和“零食”因子, 其中“肉蛋”因子可使高甘油三酯和高胆固醇的危险性分别增加5.60倍和6.45倍, “水产”因子可使高胆固醇的危险性增加4.54倍; 干预组和对照组的人体测量指标和实验室检测指标(除对照组的糖化血红蛋白)在干预前后的差异均有统计学意义,且两组指标的变化差值间的差异有统计学意义($P<0.05$), 但干预组的差值>0, 对照组的差值<0.

实验结论

基于中国居民膳食指南制定个体化限制能量平衡膳食并联合有氧运动和无氧运的干预方法可有效改善MAFLD患者的体重、体质指数、腰围、内脏脂肪面积、体脂率及糖脂代谢指标.

展望前景

基于中国居民膳食指南制定个体化膳食和运动干预措施可改善MAFLD, 应在MAFLD的防治中继续推广和应用, 同时中国居民膳食指南适用性广泛、易于实施,我们可以进一步探索其在其它代谢相关疾病的防治及干预中的价值.

5 参考文献

1 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]

2 Yang CQ, Shu L, Wang S, Wang JJ, Zhou Y, Xuan YJ, Wang SF. Dietary Patterns Modulate the Risk of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Chinese Adults. *Nutrients* 2015; 7: 4778-4791 [PMID: 26083112 DOI: 10.3390/nu7064778]

3 Jia Q, Xia Y, Zhang Q, Wu H, Du H, Liu L, Wang C, Shi H, Guo X, Liu X, Li C, Sun S, Wang X, Zhao H, Song K, Huang G, Wu Y, Cui N, Niu K. Dietary patterns are associated with prevalence of fatty liver disease in adults. *Eur J Clin Nutr* 2015; 69: 914-921 [PMID: 25649235 DOI: 10.1038/ejcn.2014.297]

4 Papamiltiadous ES, Roberts SK, Nicoll AJ, Ryan MC, Itsiopoulos C, Salim A, Tierney AC. A randomised controlled trial of a Mediterranean Dietary Intervention for Adults with Non Alcoholic Fatty Liver Disease (MEDINA): study protocol. *BMC Gastroenterol* 2016; 16: 14 [PMID: 26831892 DOI: 10.1186/s12876-016-0426-3]

5 Watzinger C, Nonnenmacher T, Grafetstätter M, Sowah SA, Ulrich CM, Kauczor HU, Kaaks R, Schübel R, Nattenmüller J, Kühn T. Dietary Factors in Relation to Liver Fat Content: A Cross-sectional Study. *Nutrients* 2020; 12: 825 [PMID: 32244908 DOI: 10.3390/nu12030825]

6 Hannah WJ, Harrison SA. Effect of Weight Loss, Diet, Exercise, and Bariatric Surgery on Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Liver Dis* 2016; 20: 339-350 [PMID: 27063273 DOI: 10.1016/j.cld.2015.10.008]

7 O'Gorman P, Naimimohasses S, Monaghan A, Kennedy M, Melo AM, Ní FD, Doherty DG, Beddy P, Finn SP, Moore JB, Gormley J, Norris S. Improvement in histological endpoints of MAFLD following a 12-week aerobic exercise intervention. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 52: 1387-1398 [PMID: 32717123 DOI: 10.1111/apt.15989]

8 贾国瑜, 韩涛, 高磊, 王璐, 王少程, 杨莉, 张洁, 管玥琰, 闫娜娜, 余红艳, 肖慧娟, 邸阜生. 有氧运动和抗阻运动改善非酒精性脂肪肝的随机对照研究. 中华肝脏病杂志 2018; 26: 34-41 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2018.01.009]

9 Wong VW, Chan WK, Chitturi S, Chawla Y, Dan YY, Duseja A, Fan J, Goh KL, Hamaguchi M, Hashimoto E, Kim SU, Lesmana LA, Lin YC, Liu CJ, Ni YH, Sollano J, Wong SK, Wong GL, Chan HL, Farrell G. Asia-Pacific Working Party on Non-alcoholic Fatty Liver Disease guidelines 2017-Part 1: Definition, risk factors and assessment. *J Gastroenterol Hepatol* 2018; 33: 70-85 [PMID: 28670712 DOI: 10.1111/jgh.13857]

10 Zaiou M, Amrani R, Rihn B, Hajri T. Dietary Patterns Influence Target Gene Expression through Emerging Epigenetic Mechanisms in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Biomedicines* 2021; 9: 1256 [PMID: 34572442 DOI: 10.3390/biomedicines9091256]

11 Singh SP, Singh A, Misra D, Misra B, Pati GK, Panigrahi MK, Kar SK, Bhuyan P, Pattnaik K, Meher C, Agrawal O, Rout N, Swain M, Aich P. Risk Factors Associated With Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Indians: A Case-Control Study. *J Clin Exp Hepatol* 2015; 5: 295-302 [PMID: 26900270 DOI: 10.1016/j.jceh.2015.09.001]

12 Li H, Wang X, Ye M, Zhang S, Zhang Q, Meng G, Liu L, Wu H, Gu Y, Wang Y, Zhang T, Sun S, Wang X, Zhou M, Jia Q, Song K, Wang Y, Niu K. Does a high intake of green leafy vegetables protect from NAFLD? Evidence from a large population study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2021; 31: 1691-1701 [PMID: 33838994 DOI: 10.1016/j.numecd.2021.01.009]

13 Pan MH, Lai CS, Tsai ML, Ho CT. Chemoprevention of nonalcoholic fatty liver disease by dietary natural compounds. *Mol Nutr Food Res* 2014; 58: 147-171 [PMID: 24302567 DOI: 10.1002/mnfr.201300522]

14 Eilam Y, Pintel N, Khattib H, Shagug N, Taha R, Avni D. Regulation of Cholesterol Metabolism by Phytochemicals Derived from Algae and Edible Mushrooms in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci* 2022; 23: 13667 [PMID: 36430146 DOI: 10.3390/ijms232213667]

15 Tajima R, Kimura T, Enomoto A, Saito A, Kobayashi S, Masuda K, Iida K. No association between fruits or vegetables and non-alcoholic fatty liver disease in middle-aged men and women. *Nutrition* 2019; 61: 119-124 [PMID: 30710884 DOI: 10.1016/j.nut.2018.10.016]

16 Li X, Zhang T, Li H, Zhou Z, Li M, Zeng X, Yang H, Zhang M, Huang Y, Zhu Y, Zhang Z, Ma Y, Yang W. Associations between intake of starchy and non-starchy vegetables and risk of hepatic steatosis and fibrosis. *Hepatol Int* 2022; 16: 846-857 [PMID: 35727501 DOI: 10.1007/s12072-022-10368-x]

17 Hassani ZS, Mansoori A, Hosseinzadeh M. Relationship between dietary patterns and non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2021; 36: 1470-1478 [PMID: 33269500 DOI: 10.1111/jgh.15363]

18 Mirmiran P, Teymoori F, Farhadnejad H, Mokhtari E, Salehi-Sahlabadi A. Nitrate containing vegetables and dietary nitrate and nonalcoholic fatty liver disease: a case control study. *Nutr J* 2023; 22: 3 [PMID: 36627671 DOI: 10.1186/s12937-023-00834-z]

19 Nguyen HD, Kim MS. Cadmium, lead, and mercury mixtures interact with non-alcoholic fatty liver diseases. *Environ Pollut* 2022; 309: 119780 [PMID: 35841990 DOI: 10.1016/j.envpol.2022.119780]

20 Entezari MR, Talenezhad N, Mirzavandi F, Rahimpour S, Mozaffari-Khosravi H, Fallahzadeh H, Hosseinzadeh M. Mediterranean dietary pattern and non-alcoholic fatty liver diseases: a case-control study. *J Nutr Sci* 2021; 10: e55 [PMID: 34367629 DOI: 10.1017/jns.2021.43]

21 Doustmohammadian A, Clark C, Maadi M, Motamed N, Sobhrakhshankhah E, Ajdarkosh H, Mansourian MR, Esfandyari S, Hanjani NA, Nikkhoo M, Zamani F. Favorable association between Mediterranean diet (MeD) and DASH with NAFLD among Iranian adults of the Amol Cohort Study (AmolCS). *Sci Rep* 2022; 12: 2131 [PMID: 35136128 DOI: 10.1038/s41598-022-06035-8]

22 Ristic-Medic D, Bajerska J, Vucic V. Crosstalk between dietary patterns, obesity and nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2022; 28: 3314-3333 [PMID: 36158263 DOI: 10.3748/wjg.v28.i27.3314]

23 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组; 中国医师协会脂肪性肝病专家委员会. 非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018更新版). 中华肝脏病杂志 2018; 26: 195-203 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2018.03.008]

24 Asghari S, Asghari-Jafarabadi M, Somi MH, Ghavami SM, Rafraf M. Comparison of Calorie-Restricted Diet and Resveratrol Supplementation on Anthropometric Indices, Metabolic Parameters, and Serum Sirtuin-1 Levels in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Controlled Clinical Trial. *J Am Coll Nutr* 2018; 37: 223-233 [PMID: 29313746 DOI: 10.1080/07315724.2017.1392264]

25 Curci R, Bianco A, Franco I, Campanella A, Mirizzi A, Bonfiglio C, Sorino P, Fucilli F, Di Giovanni G, Giampaolo N, Pesole PL, Osella AR. The Effect of Low Glycemic Index Mediterranean Diet and Combined Exercise Program on Metabolic-Associated Fatty Liver Disease: A Joint Modeling Approach. *J Clin Med* 2022; 11: 4339 [PMID: 35893431 DOI: 10.3390/jcm11154339]

26 Słomko J, Zalewska M, Niemiro W, Kujawski S, Słupski M, Januszko-Giergielewicz B, Zawadka-Kunikowska M, Newton J, Hodges L, Kubica J, Zalewski P. Evidence-Based Aerobic Exercise Training in Metabolic-Associated Fatty Liver Disease:

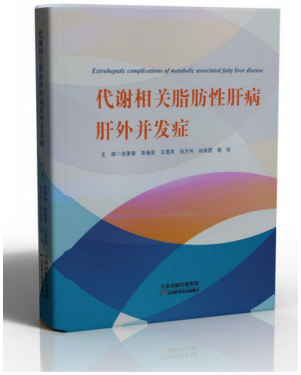
Systematic Review with Meta-Analysis. *J Clin Med* 2021; 10: 1659 [PMID: 33924482 DOI: 10.3390/jcm10081659]
27 von Loeffelholz C, Roth J, Coldewey SM, Birkenfeld AL. The Role of Physical Activity in Nonalcoholic and Metabolic Dysfunction Associated Fatty Liver Disease. *Biomedicines* 2021; 9: 1853 [PMID: 34944668 DOI: 10.3390/biomedicines9121853]

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4月28日; 31(8): 326-333

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i8.326

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

微生态制剂联合二甲双胍在T2DM伴IBS中的应用效果分析

陈秀梅, 雷旭伟, 吴筱芬

陈秀梅, 雷旭伟, 吴筱芬, 浙江省丽水市莲都区丽水市第二人民医院 浙江省丽水市 323000

陈秀梅, 本科学历, 主管药师, 研究方向为药物应用.

作者贡献分布: 陈秀梅负责课题的设计和撰写; 陈秀梅、雷旭伟负责操作的完成; 吴筱芬负责仪器、试剂的提供.

通讯作者: 陈秀梅, 本科, 323000, 浙江省丽水市莲都区北环路69号, 浙江省丽水市莲都区丽水市第二人民医院. xiannai975559@163.com

收稿日期: 2023-02-22
修回日期: 2023-03-30
接受日期: 2023-04-24
在线出版日期: 2023-04-28

Therapeutic effects of microecological agents combined with metformin in type 2 diabetes mellitus with irritable bowel syndrome

Xiu-Mei Chen, Xu-Wei Lei, Xiao-Fen Wu

Xiu-Mei Chen, Xu-Wei Lei, Xiao-Fen Wu, The Second People's Hospital of Lishui, Lishui 323000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Xiu-Mei Chen, Bachelor Degree, The Second People's Hospital of Lishui, No. 69 Beihuan Road, Liandu District, Lishui 323000, Zhejiang Province, China. xiannai975559@163.com

Received: 2023-02-22
Revised: 2023-03-30
Accepted: 2023-04-24
Published online: 2023-04-28

Abstract

BACKGROUND

In recent years, the role of intestinal flora in the occurrence and progression of irritable bowel syndrome (IBS) has been gradually recognized, and, as recommended agents for the treatment of IBS, probiotics, which can promote intestinal motility and correct and maintain the balance of flora, have been proven effective in the treatment of gastrointestinal diseases.

AIM

To investigate the therapeutic effects of microecological agents combined with metformin in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) with IBS and their modulatory effect on the intestinal flora and the Toll-like receptor 4 (TLR4)/myeloid differentiation factor 88 (MyD8)/nuclear factor-κB (NF-κB) signaling pathway.

METHODS

Two hundred patients with T2DM with IBS treated at our hospital from August 2018 to August 2022 were selected and randomly divided into either a control group or an observation group, with 100 cases in each group. The control group was treated with metformin alone, and the observation group was treated with microecological agents combined with metformin. Intestinal sensitivity, intestinal flora (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Escherichia coli*, and *Enterococcus faecalis*), short-chain fatty acids (SCFAs), blood glucose levels [fasting blood glucose (FPG), glycosylated hemoglobin (HbA1c), and 2-hour postprandial glucose (2hPG)], and serum levels of TLR4/MyD88/NF-κB signaling pathway-related proteins were compared between the two groups before and after treatment. The incidence of adverse effects was recorded.

RESULTS

After 4 wk and 8 wk of treatment, the numbers of *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* were higher, and the numbers of *E. coli* and *Enterococcus faecalis*, intestinal sensitivity, and serum MyD88, TLR4, and NF-κBp65 levels were lower in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). After 8 wk of treatment, the levels of butyric acid and total SCFAs were higher, and the levels of FPG, HbA1c, and 2hPG were

lower in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions did not differ significantly between the observation group (9.00%) and the control group (14.00%).

CONCLUSION

Microecological agents combined with metformin can effectively reduce intestinal sensitivity, alleviate gastrointestinal symptoms, and enhance glucose control in patients with T2DM with IBS, which may be related to their ability to correct flora dysbiosis, regulate intestinal flora metabolites, and modulate the TLR4/MyD88/NF-κB signaling pathway by increasing the abundance of probiotics.

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

Key Words: Microecological agents; Type 2 diabetes; Metformin; Irritable bowel syndrome; Intestinal flora

Citation: Chen XM, Lei XW, Wu XF. Therapeutic effects of microecological agents combined with metformin in type 2 diabetes mellitus with irritable bowel syndrome. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(8): 326-333
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i8/326.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i8.326

摘要

背景

近年来, 肠道菌群在肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)发生、进展中的作用逐渐被认可, 而益生菌是IBS治疗的推荐药物, 可促进肠道蠕动, 纠正、维持菌群平衡, 在治疗胃肠道疾病中的疗效已得到证实.

目的

探讨微生态制剂联合二甲双胍在2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)伴IBS患者中的应用效果及对肠道菌群、Toll样受体4(Toll-like receptor, TLR4)/髓样分化因子88(myeloid differentiation factor, MyD88)/核因子-κB(nuclear factor-κb, NF-κB)信号通路的调节作用.

方法

选取2018-08/2022-08丽水市第二人民医院T2DM伴IBS患者200例, 随机分为两组, 每组100例, 对照组采取二甲双胍治疗, 观察组采取微生态制剂联合二甲双胍治疗. 比较两组治疗前后肠道敏感度、肠道菌群(乳酸杆菌、双歧杆菌、大肠杆菌、粪肠球菌)、肠道菌群代谢产物短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFAs)、血糖水平[空腹血糖(fasting blood glucose, FPG)、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)、餐后2 h血糖(2-hour postprandial blood glucose, 2hPG)]及TLR4/MyD88/NF-κB信号通路相关蛋白, 并统计不良反应发生情况.

结果

治疗4 wk、8 wk后观察组乳酸杆菌、双歧杆菌高于对照组, 大肠杆菌、粪肠球菌数量、肠道敏感度及血清MyD88、TLR4、NF-κBp65水平低于对照组($P<0.05$); 治疗8 wk后, 观察组丁酸、总SCFAs含量高于对照组, FPG、HbA1c、2hPG水平低于对照组($P<0.05$); 观察组不良反应发生率9.00%与对照组14.00%比较, 无显著差异.

结论

双歧杆菌三联活菌胶囊联合二甲双胍能有效降低T2DM伴IBS患者肠道敏感度, 减轻胃肠道症状, 强化控糖效果, 考虑可能与其可通过提高益生菌丰度而纠正菌群失调、调节肠道菌群代谢产物、调控TLR4/MyD88/NF-κB信号通路有关.

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

关键词: 微生态制剂; 2型糖尿病; 二甲双胍; 肠易激综合征; 肠道菌群

核心提要: 肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者常见症状, 而肠道菌群在IBS发生和发展中发挥重要作用, 鉴于此, 本研究尝试采用益生菌对IBS患者肠道菌群进行调节, 以进一步降低IBS对T2DM患者的危害.

文献来源: 陈秀梅, 雷旭伟, 吴筱芬. 微生态制剂联合二甲双胍在T2DM伴IBS中的应用效果分析. 世界华人消化杂志 2023; 31(8): 326-333
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i8/326.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i8.326

0 引言

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种间歇或持续发作的肠道功能紊乱性疾病, 主要以腹泻症状为主. 研究报道[1], IBS患者血糖异常比例明显高于普通人群, 另有研究认为[2,3], 随着2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)病情发展, 早期患者进食后胰岛素分泌高峰延迟, 极易造成胃排空延迟, 诱发肠易激综合征, 进一步加重病情, 对患者身心造成严重不良影响. 近年来, 肠道菌群在IBS发生、发展中的作用逐渐被认可, 2017年《益生菌儿科临床应用循证指南》提出, 益生菌是IBS治疗的推荐药物[4,5]. 双歧三联活菌胶囊是临床较为常用的益生菌, 可促进肠道蠕动, 纠正并维持菌群平衡, 已广泛应用于胃肠道疾病的治疗[6,7]. 鉴于此, 本研究将双歧三联活菌与临床常用降糖药物二甲双胍应用于

T2DM伴IBS患者, 并从肠道敏感度、肠道菌群、肠道菌群代谢产物、血糖水平、Toll样受体4(Toll-like receptor, TLR4)/髓样分化因子88(myeloid differentiation factor, MyD88)/核因子-κB(nuclear factor-κb, NF-κB)信号通路及安全性等层面进行全面系统分析, 以期为减轻T2DM伴IBS患者临床症状, 提高其生活质量水平提供参考.

1 材料和方法

1.1 材料 经医院伦理委员会审批(审批号: NG86758)后, 选取2018-08/2022-08丽水市第二人民医院T2DM伴IBS患者200例作为研究对象, 男95例, 女105例; 年龄28-73岁, 平均(50.05±9.11)岁.

纳排标准: (1)纳入: 有T2DM史, 结合临床症状, 经隐血试验+大便常规、结肠镜等检查明确诊断为腹泻型IBS; 无器质性肠道疾病; 无严重的肝肾疾病、恶性肿瘤; 知情本研究, 签订同意书; (2)排除: 近期有服用精神病药物、激素、其它特殊药物史者; 近期有重大手术史者; 合并精神疾病、心理疾病及认知功能障碍者; 未在试验期坚持规律用药者; 相关药物过敏者.

1.2 方法 两组均给予常规对症支持治疗, 如调整饮食, 定时定量进食, 避免不易消化及辛辣刺激食物, 选择合适运动方式, 并维持酸碱和水电解质平衡, 饭前口服促胃肠动力药物.

对照组: 口服二甲双胍(昆山培力药品有限公司, 国药准字H32021473, 规格0.5 g×36片), 1片/次, 2次/d.

观察组: 上述基础上采用双歧杆菌三联活菌胶囊(上海上药信谊药厂有限公司, 国药准字S10950032, 规格0.21 g×24粒)治疗, 饭后30 min温水口服, 3粒/次, 2次/d. 两组均连续观察8 wk.

1.3 观察指标 (1)一般资料: 统计两组年龄、性别、体质量指数(body mass index, BMI)、IBS病程、合并症; (2)肠道敏感度变化情况: 治疗前后评估患者肠道敏感度, 包括腹痛(0-7分)、腹胀(0-6分)及腹泻(0-7分)评分, ①其中腹痛评分: 包括腹痛和发作频率两部分内容, 前者通过疼痛视觉模拟量表评估, 共0-10分, 其评分0分计为1分, 1-3分计为2分, 4-6分计为3分, 9-10分计为4分; 后者0次计为0分, 1-2次计为1分, 3-4次计为2分, ≥5次计为3分, 二者之和0-7分即为腹痛评分. ②腹胀评分: 包括腹胀程度和发作频率两部分内容, 前者0分为无腹胀, 1分为排便或排气后腹胀缓解, 2分为排便或排气后腹胀部分缓解; 3分为排便或排气后腹胀无缓解; 每周发作0次为0分, <3次为1分, 3-5次为2分, >5次为3分, 二者之和0-6分即为腹痛评分. ③腹泻评分: 包括排便次数、性状、排便感觉3部分内容, 其中每日排便次数1-2次为0分, 3-4次为1分, 5-6次为2分, ≥7次为3分, 粪便正常成型为0分, 基本成型为1分, 糊状为2分, 稀便为3分, 排便正常为0分, 坠胀感为1分, 3者之和0-7分即为腹泻评分, 评分越高, 患者腹痛、腹胀、腹泻越严重, 提示肠道敏感度越高; (3)肠道菌群指标: 分别于治疗前后不同时间点采集患者0.5 g新鲜大便, 0.9%生理盐水稀释, 接种于培养基, 分别将乳酸杆菌、双歧杆菌、大肠杆菌及粪肠球菌接种于适宜培养基平板, 35 ℃孵箱内乳酸杆菌、双歧杆菌培养48 h, 大肠杆菌、粪肠球菌培养24 h, 观察菌落形成数量; (4)肠道菌群代谢产物: 治疗前后采集患者新鲜大便, 采用100 μL异丙醇/乙腈/水(2:5:3 V/V/V)复溶后, 离心取上清液, 基于气相色谱-飞行时间质谱联用技术(GC-TOF/MS)的高通量绝对定量检测短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFAs)含量, 准确记录检测结果; (5)血糖水平: 分别于治疗前、治疗4 wk、8 wk后采集清晨空腹静脉血, 经过离心(3000 r/min, 10 min)处理后采用罗氏Modular全自动生化分析仪测定血糖指标[空腹血糖(fasting blood glucose, FPG)、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)及餐后2 h血糖(2-hour postprandial blood glucose, 2hPG)]水平变化情况; (6)TLR4/MyD88/NF-κB信号通路: 治疗前、治疗4 wk、8 wk后采用酶联免疫吸附法测定血清MyD88、TLR4、NF-κBp65水平变化, 南京建成生物工程研究所提供检测所用试剂盒, 严格按试剂盒说明操作; (7)不良反应: 包括头晕、头痛、皮疹、心悸等.

统计学处理 采用SPSS 23.0分析数据, 计量资料(mean±SD)表示, t检验, 计数资料n(%)表示, χ^2检验或Fisher精确检验, 多组间比较行单因素方差分析, 两两比较采用LSD-t检验, P<0.05即差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组一般资料比较 如表1所示, 两组性别、年龄、IBS病程、BMI、合并症等有关资料相比, 差异无统计学意义.

2.2 两组肠道敏感度变化情况 如表2所示, 治疗前, 两组肠道敏感度相比, 无显著差异; 治疗4 wk、8 wk后两组腹痛、腹胀、腹泻评分均较治疗前明显改善, 且观察组低于对照组(P<0.05).

2.3 两组肠道菌群变化情况 如表3所示, 治疗前, 两组乳酸杆菌、双歧杆菌、大肠杆菌及粪肠球菌数量相比, 无显著差异; 治疗4 wk、8 wk后两组乳酸杆菌、双歧杆菌、大肠杆菌及粪肠球菌数量均较治疗前明显改善, 且观察组乳酸杆菌、双歧杆菌高于对照组, 大肠杆菌、粪肠球菌数量低于对照组(P<0.05).

2.4 两组肠道菌群代谢产物变化情况 如表4所示, 治疗前, 两组肠道菌群代谢产物SCFAs相比, 无显著差异; 治疗8 wk后, 观察组丁酸、总SCFAs含量均高于治疗前、

表 1　两组一般资料比较

组别	男/女	年龄(岁)	IBS病程(月)	BMI(kg/m^2)			合并症	
				<18.5	18.5–24.0	> 24.0	高血压	高血脂
观察组	46/54	48.90 ± 8.47	5.15 ± 1.17	18(18.00)	29(29.00)	53(53.00)	28(28.00)	35(35.00)
对照组	49/51	51.19 ± 9.36	4.87 ± 1.56	16(16.00)	27(27.00)	57(57.00)	25(25.00)	38(38.00)
t/χ^2	0.181	1.814	1.436		0.335		0.231	0.194
P	0.671	0.071	0.153		0.846		0.631	0.660

BMI: 体质量指数; IBS: 肠易激综合征.

表 2　两组肠道敏感度变化情况(mean ± SD, 分)

项目	组别	n	治疗前	治疗4 wk后	治疗8 wk后	F	P
腹痛	观察组	100	6.00 ± 0.28	2.52 ± 1.00[a]	1.00 ± 0.36[a]	1631.656	<0.001
	对照组	100	5.96 ± 0.32	4.11 ± 1.32[a]	3.21 ± 1.03[a]	202.963	<0.001
	t		0.941	9.601	20.255		
	P		0.348	<0.001	<0.001		
腹胀	观察组	100	4.69 ± 1.12	2.00 ± 0.79[a]	1.32 ± 0.48[a]	451.785	<0.001
	对照组	100	5.00 ± 1.43	3.69 ± 0.87[a]	2.89 ± 0.56[a]	109.267	<0.001
	t		1.708	14.381	21.286		
	P		0.090	<0.001	<0.001		
腹泻	观察组	100	5.23 ± 1.28	3.02 ± 0.69[a]	1.01 ± 0.35[a]	597.510	0.081
	对照组	100	4.97 ± 1.10	4.01 ± 0.76[a]	2.72 ± 0.69[a]	168.931	<0.001
	t		1.541	9.644	22.102		
	P		0.125	<0.001	<0.001		

与同组治疗前相比, [a]P<0.05.

表 3　两组肠道菌群变化情况(mean ± SD, lgCFU/g)

项目	组别	n	治疗前	治疗4 wk后	治疗8 wk后	F	P
双歧杆菌	观察组	100	6.83 ± 1.26	8.76 ± 1.52[a]	8.98 ± 0.68[a]	96.273	<0.001
	对照组	100	7.08 ± 1.04	7.85 ± 1.00[a]	8.12 ± 0.73[a]	33.417	<0.001
	t		1.530	5.002	8.620		
	P		0.128	<0.001	<0.001		
乳酸杆菌	观察组	100	4.95 ± 0.94	6.74 ± 0.89[a]	7.92 ± 1.44[a]	178.932	<0.001
	对照组	100	5.15 ± 0.96	5.87 ± 1.10[a]	6.71 ± 1.27[a]	48.840	<0.001
	t		1.489	6.149	6.302		
	P		0.138	<0.001	<0.001		
大肠杆菌	观察组	100	9.52 ± 0.56	8.65 ± 0.45[a]	8.04 ± 0.31[a]	271.104	<0.001
	对照组	100	9.64 ± 0.65	9.23 ± 0.52[a]	9.15 ± 0.33[a]	25.854	<0.001
	t		1.399	8.434	24.516		
	P		0.164	<0.001	<0.001		
粪肠球菌	观察组	100	8.42 ± 0.64	7.87 ± 0.38[a]	7.37 ± 0.42[a]	113.294	<0.001
	对照组	100	8.58 ± 0.70	8.32 ± 0.29[a]	8.00 ± 0.41[a]	34.115	<0.001
	t		1.687	9.414	10.734		
	P		0.093	<0.001	<0.001		

与同组治疗前相比, [a]P<0.05.

表 4　两组肠道菌群代谢产物变化情况(mean ± SD, ug/g)

项目	组别	*n*	乙酸	丙酸	丁酸	异丁酸	戊酸	异戊酸	总SCFAs
治疗前	观察组	100	1187.65 ± 547.68	705.32 ± 259.52	732.25 ± 189.65	80.65 ± 23.69	120.32 ± 53.28	75.32 ± 23.24	2901.51 ± 563.85
	对照组	100	1196.74 ± 612.58	697.58 ± 221.36	721.58 ± 245.97	84.20 ± 31.28	116.74 ± 48.49	78.10 ± 28.10	2894.94 ± 512.37
	t		0.111	0.227	0.344	0.905	0.497	0.762	0.086
	P		0.912	0.821	0.732	0.367	0.620	0.447	0.931
治疗8 wk后	观察组	100	1318.58 ± 612.62	752.25 ± 310.28	975.62 ± 212.58[a]	82.10 ± 35.98	131.02 ± 62.78	73.44 ± 32.77	3333.01 ± 647.28[a]
	对照组	100	1256.85 ± 512.38	712.32 ± 257.29	715.32 ± 228.65	85.33 ± 41.00	114.85 ± 56.58	77.00 ± 30.12	2961.67 ± 533.17
	t		0.773	0.991	8.338	0.592	1.913	0.800	4.428
	P		0.441	0.323	<0.001	0.554	0.057	0.425	<0.001

与同组治疗前相比, [a]*P*<0.05.

表 5　两组血糖水平变化情况(mean ± SD)

项目	组别	*n*	治疗前	治疗4 wk后	治疗8 wk后	*F*	*P*
FPG(mmol/L)	观察组	100	9.78 ± 1.13	8.11 ± 0.97[a]	6.16 ± 0.82[a]	340.734	<0.001
	对照组	100	9.84 ± 1.02	8.32 ± 0.83[a]	7.32 ± 0.91[a]	188.879	<0.001
	t		0.394	1.645	9.470		
	P		0.694	0.102	<0.001		
HbA1c(%)	观察组	100	9.17 ± 0.71	8.22 ± 0.64[a]	7.11 ± 0.75[a]	216.034	<0.001
	对照组	100	9.25 ± 0.78	8.33 ± 0.72[a]	8.03 ± 0.71[a]	74.339	<0.001
	t		0.759	1.142	8.908		
	P		0.449	0.255	<0.001		
2hPG(mmol/L)	观察组	100	13.26 ± 2.12	11.51 ± 1.54[a]	8.57 ± 1.13[a]	206.942	0.081
	对照组	100	13.21 ± 2.10	11.85 ± 1.65[a]	9.92 ± 1.25[a]	94.299	<0.001
	t		0.618	1.506	8.012		
	P		0.867	0.134	<0.001		

FPG: 空腹血糖; HbA1c: 糖化血红蛋白; 2hPG: 餐后2 h血糖; 与同组治疗前相比, [a]*P*<0.05.

对照组(*P*<0.05); 治疗8 wk后两组乙酸、丙酸、异丁酸、戊酸、异戊酸含量及对照组的丁酸、总SCFAs均与治疗前相比, 无显著差异.

2.5 两组血糖水平变化　如表5所示, 治疗前, 两组血糖水平相比, 无显著差异; 治疗4 wk、8 wk后, 两组FPG、HbA1c、2hPG水平均低于治疗前, 且治疗8 wk后观察组低于对照组(*P*<0.05); 治疗4 wk后两组上述指标比较, 无显著差异.

2.6 两组血清MyD88、TLR4、NF-κBp65水平变化　如表6所示, 治疗前, 两组血清MyD88、TLR4、NF-κBp65水平相比, 无显著差异; 治疗4 wk、8 wk后, 两组血清MyD88、TLR4、NF-κBp65水平均低于治疗前, 且观察组较对照组降低更为明显(*P*<0.05).

2.7 两组不良反应变化　如表7所示, 观察组、对照组不良反应发生率分别为9.00%、14.00%, 两组经统计学分析比较, 无显著差异.

3 讨论

腹泻型是IBS的主要类型之一, 全球范围内总发病率高达20%, 主要表现为腹泻、腹痛、排便次数增加等[8]. 目前, 已有研究证实, 肠黏膜功能障碍和肠道菌群紊乱是IBS发病的主要机制[9], 另有研究报道[10], T2DM患者易有肠道不适症状, 且菌群失衡严重. 同时, 临床实践发现, T2DM合并IBS患者, 临床症状更为严重, 治疗难度显著增加.

双歧杆菌三联活菌胶囊是临床常用的微生态制剂, 主要由乳酸杆菌、双歧杆菌、粪肠球菌构成, 口服后能直接大量补充肠道有益菌, 并可在肠道内定植、生长及繁殖, 形成一种“肠道菌膜”屏障, 利用竞争性作用对肠道致病菌繁殖进行抑制, 从而达到调节肠道菌群, 恢复肠道微生态等作用, 对改善腹胀、腹痛、腹部不适等症状, 降低肠道敏感度具有重要作用[11,12]. 研究认为[13], 在机体营养物质吸收与转化中, 肠道微生态承担着重要

表 6　两组血清MyD88、TLR4、NF-κBp65水平(mean ± SD, ng/L)

项目	组别	n	治疗前	治疗4 wk后	治疗8 wk后	F	P
MyD88	观察组	100	0.55 ± 0.20	0.38 ± 0.10[a]	0.18 ± 0.02[a]	204.167	<0.001
	对照组	100	0.57 ± 0.23	0.45 ± 0.08[a]	0.24 ± 0.03[a]	139.037	<0.001
	t		0.656	5.466	16.641		
	P		0.513	<0.001	<0.001		
TLR4	观察组	100	0.69 ± 0.28	0.43 ± 0.12[a]	0.21 ± 0.02[a]	185.837	<0.001
	对照组	100	0.63 ± 0.21	0.51 ± 0.11[a]	0.28 ± 0.01[a]	168.561	<0.001
	t		1.714	4.914	31.305		
	P		0.088	<0.001	<0.001		
NF-κBp65	观察组	100	0.60 ± 0.18	0.36 ± 0.15[a]	0.20 ± 0.01[a]	221.091	<0.001
	对照组	100	0.63 ± 0.22	0.42 ± 0.13[a]	0.26 ± 0.02[a]	157.230	<0.001
	t		1.055	3.023	26.833		
	P		0.293	0.003	<0.001		

TLR4、MyD88、NF-κB: 信号通路; 与同组治疗前相比, [a]P<0.05.

表 7　两组不良反应变化n(%)

组别	n	头晕	头痛	皮疹	心悸	发生率
观察组	100	2(2.00)	3(3.00)	1(1.00)	3(3.00)	9(9.00)
对照组	100	5(5.00)	4(4.00)	2(2.00)	3(3.00)	14(14.00)
χ^2						1.228
P						0.268

角色, 是机体代谢动态平衡的有利保障. 同时, 一项前瞻性研究显示, 肠道菌群失衡即细菌数量、种类、分布改变, 偏离正常结构, 易引导相关疾病走向[14]. 另有研究发现[15], 双歧杆菌乳杆菌三联活菌片可有效调节便秘型肠易激综合征患者肠道菌群, 保护其胃肠道屏障功能, 减轻病情严重程度. 本研究将双歧杆菌三联活菌胶囊应用于T2DM合并IBS患者, 相比对照组, 观察组肠道菌群数量得到明显改善, 进一步证实双歧杆菌三联活菌制剂对调节患者肠道菌群、改善肠道内环境的有效性, 这可能也是患者肠道敏感度降低的重要原因.

研究认为, 肠道微生物及其代谢产物含量变化与胰岛素抵抗、高血糖状态等T2DM表现及症状密切相关, 并在T2DM慢性微炎症等病理机制中有着重要作用[16]. 另有研究发现, 肠道菌群代谢产物内SCFAs、毒素、吲哚、次级胆汁酸等可通过参与胰高糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)分泌调控而起到调节血糖的作用[17]. 本研究显示, 治疗8 wk后, 观察组丁酸、总SCFAs含量均明显高于对照组, FPG、HbA1c、2hPG水平低于对照组(P<0.05), 可见在口服常规抗糖药物二甲双胍的同时配合使用微生物制剂可进一步提高降糖效果. 分析原因可能在于, 双歧杆菌可代谢产生SCFAs(尤其是丁酸的产生), 提高SCFAs菌群丰度, SCFAs生产场所主要在人体大肠, 由肠道内细菌酵解多糖产生, 与相应受体结合后可促进GLP-1分泌, 发挥一定的血糖调节作用.

近年来, 大量研究表明[18], 微炎症反应是IBS潜在的机制之一. IBS的微炎症反应与TLR4信号通路的关系逐渐成为研究热点, 一般情况下, 在结肠上TLR4呈低表达, 但在IBS患者中的表达远高于正常组[19,20]. 同时, 研究发现, TLR4属于脂多糖(LPS)应答的重要受体, 可通过MyD88信号途径激活NF-κB, 进一步诱导肠上皮细胞释放大量促炎细胞因子, 加重炎症反应[21,22], 而对于IBS患者, 炎症细胞因子会显著增加其肠黏膜敏感性[23]. 同时, 以往研究已证实[24], 炎症因子能经过多种途径对胰岛B细胞结构产生影响, 使得胰岛B细胞功能障碍, 严重者可破坏胰岛素受体机制, 抑制胰岛素功能, 引起胰岛素抵抗, 加重病情. 鉴于此, 本研究通过TLR4/MyD88/NF-κB信号通路这一靶点进一步分析, 结果显示, 治疗后观察组血清MyD88、TLR4、NF-κBp65水平低于对照组(P<0.05). 结果表明, 双歧杆菌三联活菌胶囊可降低TLR4/MyD88/NF-κB信号通路相关蛋白水平, 可能是其对T2DM合并IBS患者发挥疗效的重要机制之一, 具体作用机制还需进一步探究和证实. 另外, 从安全方面分析, 微生态制剂是临床用药中相对安全的一类药物, 目前暂

未见微生态制剂引起严重毒副反应的报道. 本研究也显示, 两组不良反应比较, 无明显差异, 可见双歧杆菌三联活菌胶囊与二甲双胍作为联合用药方案应用于T2DM伴IBS患者具有一定安全性, 可减少其他用药带来的胃肠道反应.

4 结论

综上, 双歧杆菌三联活菌胶囊联合二甲双胍可有效降低T2DM伴IBS患者肠道敏感度, 减轻胃肠道症状, 强化控糖效果, 考虑可能与其可通过提高益生菌丰度而纠正菌群失调、调节肠道菌群代谢产物、调控TLR4/MyD88/NF-κB信号通路有关. 但本研究仍存不足, 如双歧杆菌三联活菌胶囊对肠道菌群的远期调节作用如何暂未可知, 今后还需延长随访时间, 进一步探究治疗结束后病患的肠道菌群变化情况, 以为该方案的应用提供更加科学、全面的试验数据.

文章亮点

实验背景

2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)早期患者进食后胰岛素分泌高峰延迟, 极易造成胃排空延迟, 诱发肠易激综合征, 造成腹泻, 进一步加重病情, 对患者身心造成严重不良影响. 使用安全、价低、高效的治疗药物是治疗的关键.

实验动机

T2DM患者易有肠道不适症状, 且菌群失衡严重, 易发生肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS). 该类患者不仅需要改善肠道菌群, 还需重视T2DM的治疗. 双歧三联活菌胶囊可促进肠道蠕动, 纠正并维持菌群平衡,二甲双胍则是降低血糖的常规药物.

实验目标

以双歧杆菌三联活菌为主的微生态制剂能够有效改善肠道功能, 减轻腹泻, 同时联合T2DM的常用药物二甲双胍进行治疗, 既能从源头改善T2DM的病情, 又能直接对紊乱的肠道菌群进行调节.

实验方法

本研究选取特定患者, 采用对照的方法, 通过观察、评分、检测相关指标比较两组的统计学差异, 体外进行肠道菌落检测, 体内进行血糖等检测, 保证方法的科学性和有效性.

实验结果

治疗4 wk、8 wk后, 两组腹痛、腹胀、腹泻评分均较治疗前明显改善, 且观察组低于对照组; 观察组乳酸杆菌、双歧杆菌、丁酸、总SCFAs含量高于对照组, 大肠杆菌、粪肠球菌数量、空腹血糖、糖化血红蛋白、餐后2h血糖水平、髓样分化因子88、Toll样受体4/核因子-κBp65水平低于对照组.

实验结论

双歧杆菌三联活菌胶囊联合二甲双胍可有效降低T2DM伴IBS患者肠道敏感度, 减轻胃肠道症状, 强化控糖效果, 可能与TLR4/MyD88/NF-κB信号通路有关.

展望前景

双歧杆菌三联活菌胶囊联合二甲双胍对改善T2DM伴IBS患者的症状疗效显著, 但是对IBS患者的远期调节作用还需延长随访时间, 进一步观察病患的肠道菌群变化情况.

5 参考文献

1 Javadekar NS, Oka GA, Joshi AS, Vaste P, Tamane S, Lawate PS. Prevalence of irritable bowel syndrome and metabolic syndrome among young adults in an annual health check-up setting. *JGH Open* 2021; 5: 1148-1153 [PMID: 34622000 DOI: 10.1002/jgh3.12639]

2 Xu W, Zhang Z, Lu Y, Li M, Li J, Tao W. Traditional Chinese medicine Tongxie Yaofang treating irritable bowel syndrome with diarrhea and type 2 diabetes mellitus in rats with liver-depression and spleen-deficiency: A preliminary study. *Front Nutr* 2022; 9: 968930 [PMID: 36438735 DOI: 10.3389/fnut.2022.968930]

3 Yang G, Wei J, Liu P, Zhang Q, Tian Y, Hou G, Meng L, Xin Y, Jiang X. Role of the gut microbiota in type 2 diabetes and related diseases. *Metabolism* 2021; 117: 154712 [PMID: 33497712 DOI: 10.1016/j.metabol.2021.154712]

4 郑俊佳, 黄彬, 张竞超, 龙莎. 益生菌联合奥替溴铵治疗腹泻型肠易激综合征有效性与安全性的meta分析. 现代消化及介入诊疗 2021; 26: 25-31 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2021.01.006]

5 中华预防医学会微生态学分会儿科学组. 益生菌儿科临床应用循证指南. 中国实用儿科杂志 2017; 32: 81-90 [DOI: 10.19538/j.ek2017020601]

6 Qian L, Huang J, Qin H. Probiotics and dietary intervention modulate the colonic mucosa-associated microbiota in high-fat diet populations. *Turk J Gastroenterol* 2020; 31: 295-304 [PMID: 32412900 DOI: 10.5152/tjg.2020.19013]

7 Huang M, Chen Z, Lang C, Chen J, Yang B, Xue L, Zhang Y. Efficacy of mesalazine in combination with bifid triple viable capsules on ulcerative colitis and the resultant effect on the inflammatory factors. *Pak J Pharm Sci* 2018; 31: 2891-2895 [PMID: 30630805 DOI: 10.1186/s12876-021-01887-2]

8 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]

9 Radovanovic-Dinic B, Tesic-Rajkovic S, Grgov S, Petrovic G, Zivkovic V. Irritable bowel syndrome - from etiopathogenesis to therapy. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2018; 162: 1-9 [PMID: 29358788 DOI: 10.5507/bp.2017.057]

10 Hu R, Yuan Y, Liu C, Zhou J, Ji L, Jiang G. New insights into the links between anti-diabetes drugs and gut microbiota. *Endocr Connect* 2021; 10: R36-R42 [PMID: 33338029 DOI: 10.1530/EC-20-0431]

11 汪永华, 杨会, 乔昭君, 张颖. 双歧杆菌三联活菌散联合保肝治疗对乙肝肝硬化肠道菌群及血清内毒素水平的影响. 现代消化及介入诊疗 2021; 26: 748-751 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2021.06.020]
12 Kim SK, Guevarra RB, Kim YT, Kwon J, Kim H, Cho JH, Kim HB, Lee JH. Role of Probiotics in Human Gut Microbiome-Associated Diseases. *J Microbiol Biotechnol* 2019; 29: 1335-1340 [PMID: 31434172 DOI: 10.4014/jmb.1906.06064]
13 刘文莉, 王沁, 李汉群, 张红霞. 香橘丸联合双歧杆菌三联活菌治疗儿童胃肠功能性消化不良的临床研究. 现代药物与临床 2021; 36: 1624-1627 [DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.08.014]
14 孙倩, 王政力, 刘晓晨, 季艳春, 贺雨, 艾青, 李禄全. 广谱抗生素疗程对极低出生体重儿粪便肠道菌群和短链脂肪酸影响的前瞻性研究. 中国当代儿科杂志 2021; 23: 1008-1014 [DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2107103]
15 程燕红, 蒋宝玲, 张文娟. 双歧杆菌乳杆菌三联活菌片联合莫沙必利对便秘型肠易激综合征的疗效观察. 贵州医药 2022; 46: 77-78 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-744X.2022.01.038]
16 Sharma B, Kumar A, Sharma U, Pal D, Prashar S. The Potential Role of Gut Microbiota in the Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus via Epigenetics and Inflammasome. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2022; 22: 1331-1343 [PMID: 35362379 DOI: 10.2174/1871530322666220331152809]
17 Gilbert MP, Pratley RE. GLP-1 Analogs and DPP-4 Inhibitors in Type 2 Diabetes Therapy: Review of Head-to-Head Clinical Trials. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020; 11: 178 [PMID: 32308645 DOI: 10.3389/fendo.2020.00178]
18 Ng QX, Soh AYS, Loke W, Lim DY, Yeo WS. The role of inflammation in irritable bowel syndrome (IBS). *J Inflamm Res* 2018; 11: 345-349 [PMID: 30288077 DOI: 10.2147/JIR.S174982]
19 储浩然, 王宇, 仝理, 吴生兵, 吴立斌, 李难, 程红亮. 艾灸对腹泻型肠易激综合征大鼠结肠TLR4/MyD88/NF-κB信号通路的影响. 针刺研究 2020; 45: 633-639 [DOI: 10.13702/j.1000-0607.190950]
20 鲍璐璐. TLR4/MyD88/NF-κB信号通路在腹泻型肠易激综合征中的作用及机制研究. 安徽: 安徽医科大学 2019 [DOI: 10.27001/d.cnki.gtjyu.2019.000055]
21 Xi M, Zhao P, Li F, Bao H, Ding S, Ji L, Yan J. MicroRNA-16 inhibits the TLR4/NF-κB pathway and maintains tight junction integrity in irritable bowel syndrome with diarrhea. *J Biol Chem* 2022; 298: 102461 [PMID: 36067883 DOI: 10.1016/j.jbc.2022.102461]
22 Zhou HH, Zhang YM, Zhang SP, Xu QX, Tian YQ, Li P, Cao D, Zheng YQ. Suppression of PTRF Alleviates Post-Infectious Irritable Bowel Syndrome via Downregulation of the TLR4 Pathway in Rats. *Front Pharmacol* 2021; 12: 724410 [PMID: 34690766 DOI: 10.3389/fphar.2021.724410]
23 魏晓松, 石志敏, 董燕, 梁健, 郝丽君, 刘丽. 东垣针法联合双歧杆菌乳杆菌三联活菌片治疗腹泻型肠易激综合征的疗效及对肠道微生态的影响. 中国中西医结合消化杂志 2021; 29: 170-174 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-038X.2021.03.03]
24 Halim M, Halim A. The effects of inflammation, aging and oxidative stress on the pathogenesis of diabetes mellitus (type 2 diabetes). *Diabetes Metab Syndr* 2019; 13: 1165-1172 [PMID: 31336460 DOI: 10.1016/j.dsx.2019.01.040]

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4月28日; 31(8): 334-339

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i8.334

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

临床实践 CLINICAL PRACTICE

芍药苷通过调控巨噬细胞活性抗幽门螺杆菌作用及其机制研究

徐 微, 徐建光, 何雪云, 林小花

徐微, 徐建光, 何雪云, 林小花, 衢州市人民医院(衢州四省边际中心医院)消化内科 浙江省衢州市 324000

徐微, 主治医师, 主要从事消化内科.

作者贡献分布: 徐微负责论文的设计、实施和撰写; 徐建光、何雪云负责提供试剂盒仪器; 林小花负责数据分析.

通讯作者: 徐微, 本科, 主治医师, 324000, 衢州市柯城区闽江大道100号, 衢州市人民医院(衢州四省边际中心医院)消化内科. 627944856@qq.com

收稿日期: 2022-11-14
修回日期: 2023-02-17
接受日期: 2023-04-23
在线出版日期: 2023-04-28

Paeoniflorin exhibits anti-*Helicobacter pylori* activity by regulating macrophage activity

Wei Xu, Jian-Guang Xu, Xue-Yue He, Xiao-Hua Lin

Wei Xu, Jian-Guang Xu, Xue-Yue He, Xiao-Hua Lin, Department of Gastroenterology, Quzhou People's Hospital, Quzhou 324000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Wei Xu, Bachelor, Attending Physician, Department of Gastroenterology, Quzhou People's Hospital, No. 100 Minjiang Avenue, Kecheng District, Quzhou 324000, Zhejiang Province, China. 627944856@qq.com

Received: 2022-11-14
Revised: 2023-02-17
Accepted: 2023-04-23
Published online: 2023-04-28

Abstract

BACKGROUND

Helicobacter pylori (*H. pylori*) often causes gastritis, gastric ulcer, and other stomach diseases. At present, there are many drugs available to kill *H. pylori*, but they are mainly Western medicines, not suitable for long-term use, and often associated with relapse. Traditional Chinese medicines have few side effects, but their mechanism of action is not completely clear.

AIM

To analyze the anti-*H. pylori* activity and mechanisms of action of paeoniflorin (PF).

METHODS

Six Kunming mice and four New Zealand rabbits were selected to prepare PF-containing serum. Mouse peritoneal macrophages were collected and divided into a study group, a control group, and a blank group. The study group was supplemented with 5% drug-containing serum, and the control group was supplemented with drug-free serum. Both groups were treated with *H. pylori* 11637, and the cells was collected 6 h after treatment. The contents of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), interleukin-1β (IL-1β), and tumor necrosis factor-α (TNF-α) in macrophages of each group were detected by ELISA. The expression of heat shock protein 70 (HSP70), inducible nitric oxide synthase (iNOS), Toll-like receptor-2 (TLR2), and Toll-like receptor-4 (TLR4) was detected by Western blot analysis. The relative mRNA expression of HSP70, TLR2, and TLR4 in mouse macrophages was detected by quantitative polymerase chain reaction.

RESULTS

The contents of MCP-1, IL-1β, and TNF-α in the control group were significantly higher than those in the blank group, and the contents of MCP-1, IL-1β, and TNF-α in the study group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The protein expression of iNOS, TLR4, and TLR2 in macrophages of the control group was significantly higher than that in the blank group, and the expression of iNOS, TLR4, and TLR2 in the macrophages of the study group was significantly lower than that in the control group

($P < 0.05$). The relative expression of TLR4 and TLR2 mRNA in macrophages of the control group was higher than that of the blank group, and the relative expression of TLR4 and TLR2 mRNA in the macrophages of the study group was lower than that of the control group ($P < 0.05$). The expression of HSP70 mRNA and protein in macrophages of the control group was higher than that of the blank group, and the expression of HSP70 mRNA and protein in macrophages of the study group was lower than that of the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Paeoniflorin can inhibit the secretion of inflammatory cytokines and HSP70 by macrophages by regulating their activity. The anti-inflammatory effect may be related to the inhibition of the TLR2/4 signaling pathway.

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

Key Words: Macrophage; *Helicobacter pylori* infection; Paeoniflorin; Inflammatory factor

Citation: Xu W, Xu JG, He XY, Lin XH. Paeoniflorin exhibits anti-*Helicobacter pylori* activity by regulating macrophage activity. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(8): 334-339
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i8/334.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i8.334

摘要

背景

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)容易造成胃炎、胃溃疡等胃部疾病, 目前有很多杀灭*H. pylori*的药物, 多以西药为主, 不宜长期服用, 且易复发. 中药灭菌副作用小, 但是作用机制并不完全清楚.

目的

分析芍药苷(paeoniflorin, PF)通过调控巨噬细胞活性抗*H. pylori*作用及相关机制.

方法

选取昆明小鼠6只, 新西兰家兔4只, 制备含PF血清, 提取小鼠腹腔巨噬细胞, 含药血清作用于小鼠腹腔巨噬细胞, 实验组加入5%含药血清, 对照组加入无药血清, 各组同时在加入*H. pylori* 11637, 含药血清在作用6 h后收集细胞. ELISA法检测各组小鼠巨噬细胞的单核细胞趋化蛋白1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)、白介素1β(interleukin-1β, IL-1β)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor-α, TNF-α)含量, Western-Blot检测热休克蛋白70(heat shock protein 70, HSP70)、诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)、Toll样受体2(toll-like receptor-2, TLR2)及Toll样受体4(toll-like receptor-4, TLR4)蛋白表达, 荧光定量多聚合酶链式反应检测小鼠巨噬细胞HSP70 mRNA、TLR2 mRNA及TLR4 mRNA相对表达.

结果

对照组小鼠MCP-1、IL-1β及TNF-α含量较空白组升高, 实验组小鼠MCP-1、IL-1β及TNF-α含量较对照组降低, 差异均有统计学意义($P<0.05$); 对照组巨噬细胞iNOS、TLR4及TLR2蛋白表达较空白组升高; 实验组巨噬细胞iNOS、TLR4及TLR2蛋白表达较对照组降低, 差异有统计学意义($P<0.05$); 对照组小鼠巨噬细胞TLR4、TLR2 mRNA相对表达量较空白组升高, 实验组小鼠巨噬细胞TLR4、TLR2 mRNA相对表达量较对照组降低, 差异有统计学意义($P<0.05$); 对照组小鼠巨噬细胞HSP70 mRNA及蛋白表达较空白组升高, 实验组小鼠巨噬细胞HSP70 mRNA及蛋白表达较对照组降低, 差异有统计学意义($P<0.05$).

结论

芍药苷经过调节巨噬细胞活性起到抗*H. pylori*感染作用, 可抑制巨噬细胞分泌炎症因子与HSP70应激因子, 其抗炎作用可能和抑制巨噬细胞TLR2/4信号通路有关.

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

关键词: 巨噬细胞; 幽门螺杆菌感染; 芍药苷; 炎性因子

核心提要: 芍药苷能够激活小鼠体内的巨噬细胞调节免疫, 巨噬细胞的Toll样受体2/4信号通路被激活, 对侵入体内的幽门螺杆菌进行清除.

文献来源: 徐微, 徐建光, 何雪云, 林小花. 芍药苷通过调控巨噬细胞活性抗幽门螺杆菌作用及其机制研究. 世界华人消化杂志 2023; 31(8): 334-339
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i8/334.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i8.334

0 引言

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)为一种微需氧、螺旋状革兰阴性菌, 多定植于机体胃肠道内, Warren与Marshall在1983年首次从胃内分离中. 流行病学研究表明*H. pylori*感染了世界范围内一半以上的人口. 目前已知发病率的高低与社会经济水平, 人口密集程度, 公共卫生条件以及水源供应有较密切的关系. 中国及大多数发展中国家人群*H. pylori*感染因地区有所不同. 低达20%, 高达90%, 人群中总感染率高于发达国家. 临床研究已经明确, *H. pylori*的长期慢性感染为人们发生胃癌、消化性溃疡、慢性活动性胃炎及黏膜相关淋巴组

织淋巴瘤等疾病主要因素[1,2]. 当前, 临床对预防*H. pylori*相关胃十二指肠疾病主要疗法为根除*H. pylori*, 西医的三联治疗, 如BAM、OAC等一度使临床患者*H. pylori*根除率达90%以上[3], 但近些年来, 由于患者对西药耐药率的升高、治疗依从性差及药物不良反应等, 使*H. pylori*根除率明显降低, 因此, 临床急需一些新的治疗方案. 当前, 随着中医学在临床的广泛应用, 中药有对患者耐药性低、不良发应小及不引起肠道菌群失调等特点, 这说明在对*H. pylori*感染的治疗方案中医药有一定优势[4]. 芍药苷(paeoniflorin, PF)为单萜类糖苷化合物, 是传统中药芍药主要成分, 有免疫调节、抗炎、抗血小板聚集及抗氧化等影响[5]. 有研究显示, PF可经过对TLR2信号路径抑制来降低巨噬细胞活化[6]. 因此, 本研究经过分析PF通过调控巨噬细胞活性抗*H. pylori*作用及相关机制, 为临床患者诊疗提供一些借鉴.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物: 昆明小鼠6只, 雌雄各半, 体重22 g-26 g; 新西兰家兔4只, 雌雄各半, 体重2.0 kg-2.6 kg, 均购自上海斯莱克实验动物公司. 常规饲养3 d后开始实验, 室温维持22 ℃-26 ℃, 相对湿度55%-65%, 昼夜循环, 保持12 h光照, 小鼠灌胃、添加饲料及换水等均有专人进行.

1.1.2 实验药物、试剂: 芍药苷(南京广润生物公司), 兔抗TLR2多克隆抗体(美国EMD Millipore公司), 兔抗诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)、Toll样受体4(toll-like receptor-4, TLR4)多克隆抗体(美国Abcam公司), 人单核细胞趋化蛋白1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)试剂盒(北京瑞博奥生物公司), 白细胞介素(interleukin, IL)-1β、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor-α, TNF-α)(美国RD Systems公司).

1.2 方法 (1)确定实验剂量. 急毒实验14 d, 设置药物梯度浓度, 分别为(10, 30, 50, 70, 90) mg/kg, 确定安全的给药剂量EC50, 以EC50进行动物实验; (2)制备含药血清, 家兔实验前禁食12 h, 依据人和动物剂量转换, 药物组灌胃家兔26 mg/kg的PF药液, 对照组家兔灌胃等剂量生理盐水, 共灌胃3次, 首次和第二次灌药间隔20 h, 第二次和第三次灌药间隔4 h. 末次给药后2 h在无菌条件下心脏采血, 室温下静置3 h, 离心机3000 rmp离心15 min, 血清分离, 在同种条件下将药物血清摇匀, 于56 ℃下水浴灭活20 min, 保存备用; (3)提取小鼠腹腔巨噬细胞, 无菌淀粉肉汤2 mL注入至小鼠腹腔内, 1次/d, 共注射3 d. 末次注射后小鼠脱颈椎处死, 在75%乙醇内浸泡5 min. 小鼠取出后酒精沥干, 在无菌纱布上仰卧放置. 在下腹皮肤处剪一小口, 在将全部腹部皮肤剪开, 暴露腹壁. 采用针管吸出3 mL至4 mL的腹腔液, 离心机离心后上清去除. DMEM高糖培养基(含10%胎牛血清、1%双抗)培养, 放置与37 ℃、50 mL/L CO_2、饱和湿度二氧化碳培养箱内; (4)含药血清作用于小鼠腹腔巨噬细胞, 实验组加入5%含药血清, 对照组加入无药血清, 各组同时在加入*H. pylori* 11637, 每组小鼠腹腔内巨噬细胞达到4×10^6. 含药血清在作用6 h后收集细胞. 未经*H. pylori* 11637作用的巨噬细胞作为空白组.

1.3 观察指标 (1)采集样品, 小鼠所分离腹腔巨噬细胞注入培养皿内, 在加入培养基(含10%胎牛血清)培养. 在细胞贴壁后将上清和细胞碎片吸走, 实验组在加入含药血清、培养基(含10%胎牛血清)与*H. pylori* 11637培养上清, 含药血清作用6 h后采用2×10^6个细胞用于各项检测; (2)采集巨噬细胞培养的上清液, ELISA法检测各组小鼠MCP-1、IL-1β、TNF-α含量, 具体步骤依据试剂盒说明书进行; (3)Western-Blot检测热休克蛋白70(heat shock protein 70, HSP70)、iNOS、Toll样受体2(toll-like receptor-2, TLR2)及TLR4蛋白表达, 细胞研磨, 经组织裂解上样电泳, 起始电压80 V, 溴酚蓝染料前缘进入分离胶上缘后电压提升至100 V, 溴酚蓝泳出分离胶下缘电泳结束. 半干电转移仪于PVDF膜内行蛋白质电转移, 恒流30 mA, 连续90 min. PVDF膜取出5% TBST脱脂奶粉封闭, 震荡60 min. 结束封闭TNS-T漂洗液洗膜10 min, 3次, 膜转转移至杂交袋, 加入适量漂洗液稀释抗体, 封口后4 ℃下孵育过夜; TBST漂洗液洗膜10 min, 3次, 加入漂洗液稀释辣根过氧化物酶标记二抗, 震荡60 min. PVDF膜放置在ECL显色液内震荡温育5 min, 暗室下曝光、显影及定影. 清水冲洗以后, 晾干扫描, IPP软件对扫描图像目的条带行灰度分析; (4)检测小鼠细胞HSP70 mRNA、TLR2 mRNA及TLR4 mRNA表达, Trizol法提取小鼠细胞总RNA行RT-PCR扩增, HSP70上游引物5'-GATTGAGATGATTTTGGAG-3', 下游引物5'-GTATGTTAAGTATATGATTG-3', 扩增片段是482 bp; TLR2上游引物5'-GCTCCAGGAATTCCTCGGTA-3', 下游引物5'-GAGTCCTGCATGCTAGCTAG-3', 扩增片段为389 bp; TLR4上游引物5'-GAATTGCGCGATGTAGTACG-3', 下游引物5'-GTTGTACTGTACTAGGTGCT-3', 扩增片段531 bp; 内参β-actin上游引物5'-CTTGATCGTACGTAGCCTGA-3', 下游引物5'-GTGTAGTGTACTGTCATGCA-3', 扩增片段482 bp. PCR反应条件: 94 ℃下45 s, 55 ℃下50 s, 72 ℃下75 s, 在40次循环以后获取核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB) mRNA、MyD88 mRNA及TLR4 mRNA循环阈值(Ct), 使用△△Ct(△△Ct = Ct目的基因-△Ct内参基因)分析, 算出$2^{-\triangle\triangle Ct}$目的基因相对表达量.

统计学处理 采用SPSS 19.0统计软件进行数据分

析, 计量资料(mean±SD)表示, *t*检验, 计数资料采用*n*(%)表示, χ^2检验, 多组间比较用单因素方差分析, 两两比较用LSD-*t*检验, $P<0.05$差异有统计学意义.

2 结果

2.1 PF的有效浓度的确定 通过有效浓度曲线得出, PF对于家兔的EC50为45 mg/mL.

2.2 各组小鼠巨噬细胞上清液内MCP-1、IL-1β及TNF-α含量 对照组小鼠MCP-1、IL-1β及TNF-α含量较空白组升高, 实验组小鼠MCP-1、IL-1β及TNF-α含量较对照组降低, 差异均有统计学意义($P<0.05$), 详见表1.

2.3 各组小鼠巨噬细胞iNOS、TLR4及TLR2蛋白表达 对照组巨噬细胞iNOS、TLR4及TLR2蛋白表达较空白组升高; 实验组巨噬细胞iNOS、TLR4及TLR2蛋白表达较对照组降低, 差异有统计学意义($P<0.05$), 详见表2, 图1.

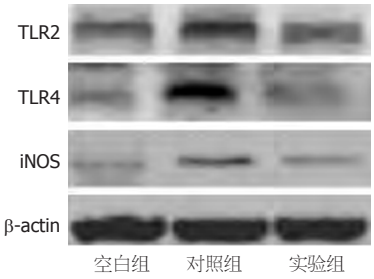
2.4 各组小鼠巨噬细胞TLR4、TLR2 mRNA相对表达量 对照组小鼠巨噬细胞TLR4、TLR2 mRNA相对表达量较空白组升高, 实验组小鼠巨噬细胞TLR4、TLR2 mRNA相对表达量较对照组降低, 差异有统计学意义($P<0.05$), 详见表3.

2.5 各组小鼠巨噬细胞HSP70 mRNA及蛋白表达 对照组小鼠巨噬细胞HSP70 mRNA及蛋白表达较空白组升高, 实验组小鼠巨噬细胞HSP70 mRNA及蛋白表达较对照组降低, 差异有统计学意义($P<0.05$), 详见表4, 图2.

3 讨论

机体感染*H. pylori*后, 抵抗*H. pylori*感染天然屏障为机体内固有免疫, 胃组织内树突状细胞、巨噬细胞等固有免疫细胞经过分泌IL-18等细胞因子, 将免疫细胞激活并分泌炎症介质, 从而起到抗感染的作用[7,8]. *H. pylori*感染胃组织内巨噬细胞后, 炎症组织局部巨噬细胞经浸润、增生、激活同时分泌TNF-α等细胞因子, 将入侵微生物杀伤并将淋巴细胞活化. 同时TNF-α协同诱导巨噬细胞形成NO, 导致DNA受损引起宿主细胞凋亡[9-11].

长期以来西药治疗*H. pylori*感染取得了较好疗效, 但对于*H. pylori*清除仍有一定困难, 患者在停药后易复发. 目前, 在临床上*H. pylori*对于抗生素, 尤其是甲硝唑、克拉霉素等原发耐药率普遍升高, 这了严重影响了常用根治方案的治疗效果. PF有多重生物学功效, 包含抗风湿、神经保护、诱导肿瘤细胞凋亡、加速肝细胞再生等, 由于其毒副影响较小而在临床广泛使用. 近些年来, 相关研究显示PF还可下调IL-6、IL-1β、TNF-α等细胞因子活性, 发挥广泛抗炎影响[12]. 本文研究显示, 实验组小鼠MCP-1、IL-1β及TNF-α含量较对照组降低, 差异均有统计学意义, 和上述研究结果一致.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i8.334 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 1 各组巨噬细胞iNOS、TLR4及TLR2蛋白表达. iNOS: 诱导型一氧化氮合酶; TLR4: Toll样受体4; TLR2: Toll样受体2; β-actin: β-肌动蛋白.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i8.334 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 2 各组小鼠巨噬细胞HSP70蛋白表达. HSP70: 热休克蛋白70; β-actin: β-肌动蛋白.

TLR4与TLR2为Toll样受体, 为Ⅰ型跨膜受体蛋白, 多在抗原提呈细胞内表达, 激活以后可将MyD88通路启动, 对IRAKs家族招募并结合TRAF6, 将NF-κB活化[13]. NF-κB是Rel家族转录因子, 一般指p65和p50所构成异源二聚体, 在静息时结合抑制蛋白IkB存在细胞质内, 在外界刺激后和IkB解离并进入到细胞核中, 进而释放MCP-1、TNF-α及IL-1β等促炎细胞因子. 另外, TLR4还能够经过TRIF路径将IRF3激活, 行信号转导将炎症反应启动[14]. 本文研究显示, 实验组巨噬细胞LR4、TLR2 mRNA及蛋白表达较对照组降低, 差异有统计学意义, 说明PF对*H. pylori*感染的治疗, 有巨噬细胞的参与, 且这一抗炎作用可能和TLR2/4通路有关.

HSP70为热休克蛋白家族内主要成员之一, 其分子量约为70 kD. 正常细胞内HSP70水平比较低, 但在应激情况其含量会显著提升. 对于机体胃肠道来讲, *H. pylori*感染为长期慢性应激, 一般会造成胃黏膜内HSP70高表达. 通常HSP70多位于胞浆中, 若受到热休克刺激细胞核内HSP70含量会快速升高, 仅有少量存在于胞浆内, 细胞在恢复阶段时细胞核中HSP70则会消失, 而胞浆内依然有低水平的HSP70表达, 对细胞内HSP70细胞检测可反映其胃炎进展情况[15]. 实验组小鼠巨噬细胞HSP70 mRNA及蛋白表达较对照组降低, 差异有统计学意义, 说明PF可调控巨噬细胞分泌HSP70, 降低*H. pylori*对胃黏膜

表 1 各组小鼠巨噬细胞上清液内MCP-1、IL-1β及TNF-α含量($n = 2 \times 10^6$, mean ± SD)

组别	MCP-1(ng/L)	IL-1β(ng/L)	TNF-α(ng/L)
空白组	316.94 ± 20.87	218.47 ± 25.13	397.52 ± 30.68
对照组	829.47 ± 19.53[a]	489.57 ± 26.21[a]	746.59 ± 32.15[a]
实验组	433.79 ± 21.50[b]	302.46 ± 25.42[b]	503.67 ± 31.64[b]

[a]$P < 0.05$, 与空白组对比; [b]$P < 0.05$, 与对照组对比. MCP-1: 单核细胞趋化蛋白1; IL-1β: 白介素1β; TNF-α: 肿瘤坏死因子α.

表 2 各组小鼠巨噬细胞iNOS、TLR4及TLR2蛋白表达对比($n = 2 \times 10^6$, mean ± SD)

组别	iNOS蛋白	TLR4蛋白	TLR2蛋白
空白组	0.41 ± 0.05	0.35 ± 0.06	0.39 ± 0.05
对照组	0.61 ± 0.06[a]	0.79 ± 0.07[a]	0.60 ± 0.06[a]
实验组	0.52 ± 0.05[b]	0.48 ± 0.05[b]	0.45 ± 0.05[b]

[a]$P < 0.05$, 与空白组对比; [b]$P < 0.05$, 与对照组对比. iNOS: 诱导型一氧化氮合酶; TLR4: Toll样受体4; TLR2: Toll样受体2.

表 3 各组小鼠巨噬细胞TLR4、TLR2 mRNA相对表达量($n = 2 \times 10^6$, mean ± SD)

组别	TLR2 mRNA	TLR4 mRNA
空白组	1.13 ± 0.10	1.09 ± 0.11
对照组	4.25 ± 0.13[a]	4.02 ± 0.12[a]
实验组	2.08 ± 0.12[b]	2.03 ± 0.13[b]

[a]$P < 0.05$, 与空白组对比; [b]$P < 0.05$, 与对照组对比. TLR4: Toll样受体4; TLR2: Toll样受体2.

表 4 各组小鼠巨噬细胞HSP70 mRNA及蛋白表达($n = 2 \times 10^6$, mean ± SD)

组别	HSP70 mRNA	HSP70蛋白
空白组	0.31 ± 0.04	0.41 ± 0.07
对照组	1.62 ± 0.05[a]	2.09 ± 0.06[a]
实验组	0.40 ± 0.04[b]	0.68 ± 0.06[b]

[a]$P < 0.05$, 与空白组对比; [b]$P < 0.05$, 与对照组对比. HSP70: 热休克蛋白70.

刺激作用.

4 结论

综上所述, 芍药苷经过调节巨噬细胞活性起到抗*H. pylori*感染作用, 可抑制巨噬细胞分泌炎症因子与HSP70应激因子, 其抗炎作用可能和抑制巨噬细胞TLR2/4信号通路有关.

文章亮点

实验背景

中国有的地区感染幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)的人群高达90%, 容易引起胃癌、消化性溃疡、慢性活动性胃炎及黏膜相关淋巴组织淋巴瘤等胃部疾病. 西药治疗效果显著, 但是易反复, 且长期服用副作用明显.

实验动机

目前, *H. pylori*感染治疗药物主要是四联疗法. 相当一部分人并不适合其中的抗生素治疗, 因此疗效欠佳. 芍药苷治疗*H. pylori*, 作为中成药, 不仅副作用下, 而且适用于更广泛的人群.

实验目标

芍药苷的重要特性在治疗*H. pylori*中发挥了不错的疗效, 但是具体发挥作用的机制并不清楚, 本研究从巨噬细胞

的调控入手, 分析芍药苷抗*H. pylori*的作用及相关机制.

实验方法

通过小鼠动物模型, 采用Western Blot和荧光定量PCR的方法对巨噬细胞相关的免疫指标进行检测, 观察*H. pylori*的数量, 分析相关信号通路的相互影响, 判断芍药苷对*H. pylori*的影响.

实验结果

与对照组相比, 经过芍药苷处理的小鼠的单核细胞趋化蛋白1、白介素1β、肿瘤坏死因子含量、巨噬细胞诱导型一氧化氮合酶、Toll样受体4(toll-like receptor-4, TLR4)、Toll样受体2(toll-like receptor-2, TLR2)、热休克蛋白70(heat shock protein 70, HSP70)mRNA及蛋白表达均较低.

实验结论

芍药苷通过调节巨噬细胞分泌炎症因子、HSP70应激因子以及TLR2/4信号通路, 调节巨噬细胞活性, 对*H. pylori*的感染起到积极的治疗作用.

展望前景

本研究从巨噬细胞中发现了芍药苷对*H. pylori*杀灭的机理, 但是是否还有其他相关作用机制还需进一步研究.

5 参考文献

1 董启超, 梁晖, 胡聪, 林旭, 林智文. 脾多肽对幽门螺旋杆菌脂多糖诱导RAW264.7巨噬细胞TNF-α、IL-1β、IL-6及IL-17的作用. 海南医学 2018; 4: 1-3 [DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2018.01.001]

2 肖玲巧, 王超, 谢成元, 刘硕, 陈国栋, 李杰, 余敏君, 赵兰华, 韩亮, 张艳. 幽门螺杆菌TipαP蛋白激活NLRP3炎性小体诱导THP-1细胞分泌IL-1β和IL-18. 中国人兽共患病学报 2017; 33: 1071-1076

3 张万岱. 中医药治疗幽门螺杆菌感染的研究现状和展望. 中华中医药学会脾胃病分会全国脾胃病学术交流会 2011

4 张冰, 贾兰芳, 王艳玲. 布拉氏酵母菌散联合四联疗法根除幽门螺杆菌的疗效及对血清炎性因子水平的影响. 中国地方病防治杂志 2017; 4: 220-220

5 李新玉, 邵云侠, 王坤, 吴永贵. 芍药苷减轻糖尿病小鼠肾组织炎症与JAK2/STAT3信号通路的关系. 安徽医科大学学报 2018; 53: 205-208

6 Shao YX, Xu XX, Li YY, Qi XM, Wang K, Wu YG, Meng XM. Paeoniflorin inhibits high glucose-induced macrophage activation through TLR2-dependent signal pathways. *J Ethnopharmacol* 2016; 193: 377-386 [PMID: 27566204 DOI: 10.1016/j.jep.2016.08.035]

7 Beceiro S, Radin JN, Chatuvedi R, Piazuelo MB, Horvarth DJ, Cortado H, Gu Y, Dixon B, Gu C, Lange I, Koomoa DL, Wilson KT, Algood HM, Partida-Sánchez S. TRPM2 ion channels regulate macrophage polarization and gastric inflammation during Helicobacter pylori infection. *Mucosal Immunol* 2017; 10: 493-507 [PMID: 27435104 DOI: 10.1038/mi.2016.60]

8 Kita M, Yokota K, Kageyama C, Take S, Goto K, Kawahara Y, Matsushita O, Okada H. DEC205 mediates local and systemic immune responses to Helicobacter pylori infection in humans. *Oncotarget* 2018; 9: 15828-15835 [PMID: 29662609 DOI: 10.18632/oncotarget.24574]

9 刘成勇, 夏云玲, 彭琼, 李娟, 张雯. MIF mRNA在胃窦胃癌组织中的表达及其与幽门螺杆菌感染的关系. 现代生物医学进展 2017; 17: 2965-2968

10 Kim TJ, Kim ER, Chang DK, Kim YH, Baek SY, Kim K, Hong SN. Helicobacter pylori infection is an independent risk factor of early and advanced colorectal neoplasm. *Helicobacter* 2017; 22 [PMID: 28124492 DOI: 10.1111/hel.12377]

11 刘畅, 张正利, 朱梅萍. Th17细胞介导的免疫应答在幽门螺旋杆菌相关性疾病中的作用机制. 免疫学杂志 2017; 2: 84-88

12 Wang P, Wang W, Shi Q, Zhao L, Mei F, Li C, Zuo T, He X. Paeoniflorin ameliorates acute necrotizing pancreatitis and pancreatitis-induced acute renal injury. *Mol Med Rep* 2016; 14: 1123-1131 [PMID: 27279569 DOI: 10.3892/mmr.2016.5351]

13 曹梦姣, 刘琳, 李慧艳, 党彤, 贾彦彬. MIF基因多态性与幽门螺杆菌感染及非贲门胃癌关系的研究. 胃肠病学和肝病学杂志 2017; 26: 693-696

14 方洁, 陈佳音, 郝雯颖, 张萍萍, 干冬梅. 桥本氏甲状腺炎伴Hp感染患儿血清IL-17与APN水平及TLR蛋白表达的影响. 中华医院感染学杂志 2017; 11: 208-211

15 何淼, 计高荣, 熊旭东, 沈晓红, 周钱梅. 炎调方对巨噬细胞中HSP70表达及其效应的影响. 上海中医药大学学报 2017; 19: 79-83

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4月28日; 31(8): 340-346

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i8.340

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

临床实践 CLINICAL PRACTICE

国产内镜新光学染色技术对直径小于2 cm结直肠息肉病变的临床应用价值

岳倩茹, 林 芳

岳倩茹, 林芳, 杭州市第九人民医院 浙江省杭州市 311200

岳倩茹, 本科, 主管护师, 研究方向为内镜学.

作者贡献分布: 岳倩茹负责此课题的的设计、操作和论文撰写; 林芳辅助操作和数据分析.

通讯作者: 岳倩茹, 本科, 主管护师, 311200, 浙江省杭州市萧山区育才东苑43栋, 杭州市第九人民医院. za93971979@163.com

收稿日期: 2022-12-12
修回日期: 2023-02-06
接受日期: 2023-04-24
在线出版日期: 2023-04-28

Diagnostic value of a novel endoscopic optical staining technique for colorectal polyps less than 2 cm in diameter

Qian-Ru Yue, Fang Lin

Qian-Ru Yue, Fang Lin, Hangzhou Ninth People's Hospital, Hangzhou 311200, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Qian-Ru Yue, Bachelor, Nurse-in-Charge, Hangzhou Ninth People's Hospital, No. 43 Yucai Dongyuan, Xiaoshan District, Hangzhou 311200, Zhejiang Province, China. za93971979@163.com

Received: 2022-12-12
Revised: 2023-02-06
Accepted: 2023-04-24
Published online: 2023-04-28

Abstract

BACKGROUND

The detection and treatment of early and small colorectal polyps are the key to preventing colorectal cancer. Spectral focused imaging (SFI) and variable intelligent staining technology (VIST), a novel optical staining technology of domestic endoscop, have high clinical value in the setting of adjuvant therapy.

AIM

To investigate the diagnostic value of SFI and VIST for colorectal polyps less than 2 cm in diameter.

METHODS

A total of 200 cases of colorectal polyps diagnosed at our hospital from January 2022 to October 2022 were selected. White light mode and SFI and VIST technology were used to observe the morphology of intestinal polyps, glandular duct opening type, and capillary morphology, and resolution scoring was made. Using pathological diagnosis as the golden standard, the diagnostic value of the novel optical staining technique for colorectal polyps less than 2 cm in diameter was evaluated.

RESULTS

There were 78 (38%) type 1, 114 (55%) type 2, and 16 (8%) type 3 polypoid lesions. Pathological results showed that there were 76 non-adenomatous polyps (37%) and 132 adenomatous polyps (64%). Compared with white light mode, the diagnostic sensitivity, specificity, and accuracy of the novel optical staining mode were significantly higher ($P < 0.05$). The sensitivity and specificity of the novel optical staining mode for adenomatous polyps with diameters smaller than 1 cm and 1 cm to 2 cm were 92.69% and 92.21%, and 86.34 and 91.40%, respectively, and the accuracy was 90.60% and 92.02%, respectively. For colorectal polyp lesions with different diameters, the Kappa values between the diagnosis results based on conventional white light mode and novel staining technology and pathological diagnosis were 0.789 and 0.831, respectively.

CONCLUSION

Compared with the conventional white light mode of colonoscopy, the detection rate for colorectal polyps and the success rate for diagnosis of adenomatous polyps can be improved by the novel optical staining technique of domestic endoscopy. The novel optical staining technique is of high value in the observation and diagnosis of colorectal adenomatous polyps with a diameter less than 2 cm.

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

Key Words: New optical staining technology; Adenomatous colorectal polyps; Colonoscopy

Citation: Yue QR, Lin F. Diagnostic value of a novel endoscopic optical staining technique for colorectal polyps less than 2 cm in diameter. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(8): 340-346
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i8/340.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i8.340

摘要

背景

发现并治疗早期较小的结直肠息肉是预防结直肠癌的关键, 国产内镜新光学染色技术-聚谱成像及新电复合染色成像在辅助治疗中具有较高的临床价值.

目的

探讨国产内镜新光学染色技术-聚谱成像(spectral focused imaging, SFI)及光电复合染色成像(variable intelligent staining technology, VIST)对于直径小于2 cm的结直肠息肉的诊断价值.

方法

选取2022-01/2022-10期间, 在我院诊断的结直肠息肉患者200例, 采用白光模式观察诊断和国产新光学染技术(SFI和VIST技术)观察, 观察肠息肉的形态、腺管开口类型、毛细血管形态, 并进行清晰度评分, 最后与病理诊断相对比, 评判国产内镜新光学染色技术的诊断价值.

结果

1型的结肠息肉样病变为78个(38%), 2型为114个(55%), 3型为16个(8%). 病理学结果显示, 非腺瘤型息肉为76个(37%), 腺瘤型息肉为132个(64%). 与肠镜白光模式诊断相比, 新光学染色模式诊断的灵敏度、特异度和准确率均更高$P<0.05$). 新光学染色模式下诊断直径小于1 cm和1 cm-2 cm腺瘤型息肉的灵敏度分别92.69%和92.21%, 特异度分别为86.34和91.40%, 准确率分别为90.60%和92.02%; 对于不同直径的结直肠息肉病变, 采用结肠镜常规白光模式和国产内镜新染色技术模式诊断结果与病理诊断间的一致性Kappa值分别为0.789和0.831.

结论

国产内镜新光学染色技术对结直肠息肉的检出率和对腺瘤型息肉的诊断成功率较结肠镜常规白光模式有所提升, 在观察和诊断直径小于2 cm的结直肠腺瘤型息肉的诊断与鉴别诊断中价值较高, 适合在临床使用中推广.

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

关键词: 国产同镜新光学染色技术; 腺瘤型结直肠息肉; 结肠镜

核心提要: 国产内镜新光学染色技术-聚谱成像及新电复合染色成像能够提高直径小于2 cm的结直肠腺瘤型息肉的检出率和成功率.

文献来源: 岳倩茹, 林芳. 国产内镜新光学染色技术对直径小于2 cm结直肠息肉病变的临床应用价值. 世界华人消化杂志 2023; 31(8): 340–346
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i8/340.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i8.340

0 引言

据统计, 大肠癌(colorectal cancer, CRC)仍然是全球癌症死亡的主要原因, 其中50%-70%的CRC是由“腺瘤－癌”途径发展而来的. 因此早期发现和治疗 CRC, 特别是内镜下切除高危腺瘤, 可以有效阻止其癌变过程, 降低CRC的发病率及死亡率[1,2]. 而早期肠镜下发现和诊断腺瘤型息肉, 并选择正确的肠镜下切除的方式, 有效地切除腺瘤, 并减少腺瘤组织残留, 是治疗和减少腺瘤型大肠息肉复发的关键.

一直以来, 进口的奥林巴斯内镜以及其所推广的窄带成像技术(narrow-band imaging, NBA)为镜下诊断和鉴别腺瘤型和非腺瘤型结直肠息肉提供重要依据[3,4]. 王义等[5]使用奥林巴斯消化内镜对结肠息肉进行观察, 其研究结果认为, 对于诊断腺瘤性结直肠息肉的灵敏度为92.59%、特异度为90.48%. 因此, 不少医院专家将进口奥林巴斯内镜和窄光谱成像技术(narrow band imaging, NBI)技术当成为诊断结直肠腺瘤样息肉的“金标准”. 然而, 随着我国大力发展国产消化内镜技术, 以国产开立为代表的国产消化内镜崛起. 特别是开立内窥镜以及所开发的新光学染色技术-聚谱成像(spectral focused imaging, SFI)及光电复合染色成像(variable intelligent staining technology, VIST). 其具有四波LED光源, 可使用白光模式进行常规观察, 而SFI模式对比常规白光模式, 方便显示黏膜浅层血管, 可适用在中远距离下快速、大范围进行病灶筛查. VIST模式能清晰而准备地显示浅层

黏膜血管和中层黏膜血管, 适用于在近距离进行病灶的精确观察, 有助于消化道早期病变的检出.

现认为, 肠镜下观察息肉样病变, 受到肠镜视野、清晰度、操作熟练度等多种因素的制约, 2 cm以下的肠息肉样病变较容易遗漏. 同时, 由于肠息肉病灶 的大小跟癌变发生率之间有相变性, 直径小于1 cm的息肉癌变发生率低, 故本次研究拟分析国产肠镜以及其使用的新光电染色技术在直径小于1 cm和1 cm-2 cm的结肠息肉样病灶诊断中的效能, 并为进一步提升结直肠癌的早期诊断率提代一定的参考依据. 同时, 以此来验证国产消化内镜以及其使用的新光学染色技术的适用性和准备率, 是否值得临床进一步推广.

1 材料和方法

1.1 材料 选择2022-01/2022-05在我院胃肠镜中心就治的结直肠息肉患者200例作为此次研究对象, 其中男女性患者各100例, 年龄在(22-80)岁, 平均年龄为(52±12)岁. 累计共检出肠息肉样病变208个. 此次研究纳入标准为: (1)已完成结肠镜SFI和VIST技术检查和病理切片诊断者; (2)年龄在18-80岁; (3)患者及家属知晓本研究并完成签署知情同意书. 此次研究排除对象: (1)有炎症性肠病变(如克罗恩病和溃疡性结肠炎); (2)肠道准备差, 肠道清洁度评分低于6分者; (3)有严重的心肺功能不全疾病者; (4)存在结肠镜检查和治疗相关禁忌症者. 此次研究经台州市黄岩区中医院伦理委员会审批.

1.2 方法

1.2.1 检测方法: 本次研究采用使用国产开立HD-550型内镜图像处理设备(深圳开立生物医疗科技股份有限公司生产)进行内镜检查.

术前准备嘱受检者检查前3 d行少渣少纤维素清淡饮食, 检查前日22：00后禁食, 检查前1天下午16:00口服复方聚乙二醇电解质散(和爽)1袋+1000 mL温开水, 检查前一晚晚餐进半流质饮食, 20:00后禁食, 检查前日23：00-00：00口服复方聚乙二醇电解质散(和爽)2袋+2000 mL温开水, 检查前2小时服用西甲硅油30 mL+100 mL温开水, 要求服药后排便直至排出黄色或无色清水便, 检查前充分告知受检者麻醉风险及肠镜检查可能会遇到的如肠道出血、穿孔等风险, 受检者表示理解并同意检查. 检查体位为左侧卧位, 双膝贴近腹部. 使用普通白光模式肠镜进镜到未段回肠, 退镜时仔细观察肠腔粘膜, 发现疑似肠息肉样病灶后, 使用利多卡因胶浆加灭菌注射用水冲洗肠腔表面, 分别使用常规白光模式和SFI、VIST组合模式观察病灶, 无采用白光模式观察诊断和国产新光学染技术(SFI和VIST技术)观察, 观察肠息肉的形态、腺管开口类型、毛细血管形态, 并进行清晰度评分, 最后与病理诊断相对比.

1.2.2 结果评估: 所有病例均由同一名经验丰富的内镜医师, 在不明确病理检查结果的前提下, 分别进行观察和评估. 发现息肉样病灶后, 先进行白光诊断, 诊断为非腺瘤样息肉或腺瘤样息肉, 再用SFI模式+VIST模式再观察, 因开立内镜未确立国际结直肠病变分型标准, 而VIST技术与NBI技术相似, 因此, 采用NBI国际结直肠病变内镜分型对腺瘤型息肉与非腺瘤型息肉进行鉴别, 再进行一次诊断, 同样诊断为非腺瘤样息肉或腺瘤样息肉, 最后肠镜下切除组织, 送病理学检查. 以病理学检查为最终结果的“金标准”. 最后再来评估国产内镜普通白光模式和新染色技术对结直肠息肉的诊断价值.

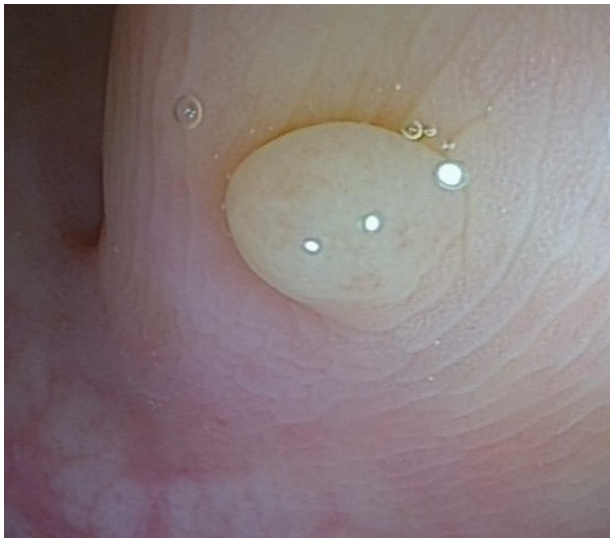
1.2.3 评价标准: 内镜图像清晰度评分标准: 1分, 图像完全辨识不清; 2分, 图像模糊仅可见; 3分, 图像比较清晰; 4分, 图像非常清晰. 息肉样病灶粘膜腺管开口的分型标准采取工藤进英的Pit分型法[5], 即Ⅰ型和Ⅱ型的病灶腺管开口定为非腺瘤型, 将ⅢS、ⅢL、Ⅳ经及Ⅴ型的病灶腺管的开口定为腺瘤型. 病灶粘膜表面毛细血管形态结构的分型标准采取佐野宁的CP分型法[6], Ⅰ型定为非腺瘤型, Ⅱ和Ⅲ型定为腺瘤型. 最终诊断依据切除后组织送检病理学检查结果.

统计学处理 使用SPSS 22.0软件分析数据, 使用率(%)表示计数资料, 采用 Wilcoxon秩和检验为等级资料分析, 采用χ^2检验作为组间比较, 采用一致性Kappa检验分析国产消化内镜的新光学染色技术(SFI和VIST)在结肠腺瘤型息肉和非腺瘤型息肉的诊断与鉴别诊断价值, P<0.05表示组间差异具有统计学的意义.

2 结果

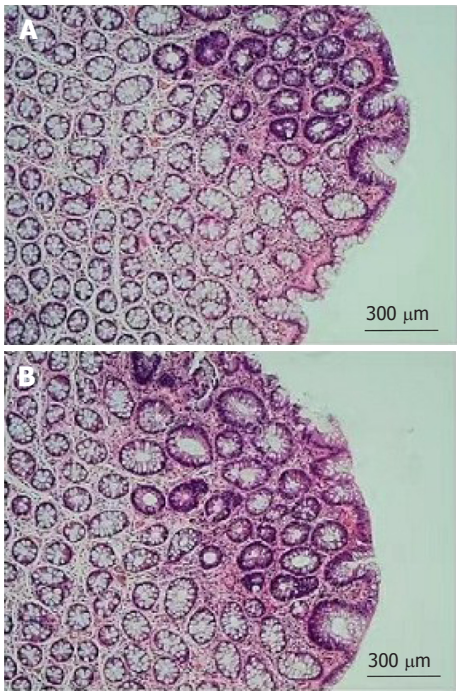
2.1 结肠息肉位置、治疗情况和病理诊断结果 90例共检出肠息肉样病变208个, 其中位于直肠的有45个(21.6%), 位于乙状结肠61个(29.4%), 位于降结肠 的有32个(15.7%), 位于横结肠的有26处(12.7%), 位于升结肠的35个(16.7%), 位于回盲部9个(3.9%). 病灶直径为(0.3-2.0) cm, 平均直径为(0.85±0.3) cm. 见图1. 切除组织病理诊断结果: 非腺瘤型息肉76个(37%), 其中增生性息肉30个, 炎症性息肉46个; 腺瘤型息肉有132个(63%), 其中管状腺瘤110个, 绒毛状腺瘤20个, 锯齿状腺瘤2个. 见图2. 根据大肠息肉病变大小及镜下分型情况, 行肠镜下EMR术的有168个(80.7%), 行圈套器冷切除术90处(19.3%).

2.2 常规白光模式与SFI、VIST模式图像清晰度比较 国产内镜SFI\VIST模式下图像的病灶腺管开口类型、病灶表面微血管以及病灶轮廓形态的图像清晰度评分均高于普通白光模式组, 其组间差异具有统计学的意义



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i8.340 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 1　肠息肉样病变.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i8.340 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 2　病理HE染色. A: 非腺瘤型息肉; B: 腺瘤型息肉.

(P<0.05)(见表1).

2.3 常规白光模下和SFI\VIST模式下诊断腺瘤型、非腺瘤型息肉分型同病理诊断结果比较 见表2和3.

90例患者共检出结肠息肉样病变208个, 病灶直径为(0.1-2.0) cm, 平均直径为(0.85±0.35) cm, 使用常规白光模式, 诊断出非腺瘤型息肉76例, 腺瘤型息肉132例, 但其中有5例腺瘤型息肉误诊断为非腺瘤样息肉, 而3例非腺瘤型息肉误诊断为腺瘤型息肉. 同样, 使用SFI\VIST模式诊断, 参考进口奥林巴斯结肠镜NBI技术下国际结肠直肠病分型, 结果提示1型的结肠息肉样病变为78个(38%), 2型为114个(55%), 3型为16个(8%), 不同分型的病变间的形态学特征差异无统计学意义. 病理学检查结果显示, 非腺瘤型息肉为76个(37%), 腺瘤型息肉为132个(64%), 其中4例2、3型误诊断为1型, 有2例2, 3型误诊为1型. 肠镜白光模式下诊断结直肠腺瘤型息肉的灵敏度81.62%, 特异度81.73%, 准确率81.89%, 与病理切片检查的结果一致性的Kappa值为0.621. 新光学染色模式下诊断结直肠腺瘤型息肉的灵敏度92.72%, 特异度89.32%, 准确率91.49%, 与病理切除检查结果一致性的Kappa值为0.821. 2种方法间差异有统计学意义(P<0.05).

2.4 镜下肠息肉样组织的形态学分析 国产肠镜SFI/VIST模式下观察病灶, 不同的镜下分型之间形态学差异性无统计学意义(表4).

2.5 国产结肠SFI/VIST模式观察诊断不同大小的结直肠息肉效能比较 将结直肠息肉分为直径<1 cm和直径在1 cm-2 cm之间组(表5).

进一步分组分析显示, 国产肠镜新光学染色模式下诊断直径小于1 cm腺瘤型息肉的灵敏度分别92.69%, 特异度分别为86.34和, 准确率为90.60%, 与病理诊断的Kappa值为0.791; 直径在(1-2) cm组, 灵敏度为92.21%, 特异度分别为91.40%, 准确率分别为92.02%, 与病理诊断的Kappa值为0.828.

2.6 误诊原因分析 此次研究中, 新光学染色模式下, 有4个腺瘤型息肉误诊为非腺瘤型, 有2个非腺瘤型息肉误诊为腺瘤型. 此次误诊的主要原因分析, 在患者肠道准备较差的情况下, SFI模式为中远距离观察模式, 观察病灶的腺管开口有微血管显示不清, 而在VIST模式为近距离模式, 但在此模式下, 粪水显示为深色, 对腺管和微血管形态的观察造成明显的干扰, 导致误诊的发生.

3 讨论

大肠癌是当前我国较常规的消化道肿瘤, 仅次于胃癌, 而且随着我国人民生活水平的提高, 饮食结构的改变, 大肠癌的发病率逐年升高. 大肠癌发生于多种因素相关, 但目前最明确的是腺瘤型结直肠息肉, 只要给予足够的生长时间, 有很大的机率发展成大肠癌. 因此, 不少专家将1 cm以上的腺瘤型结直肠息肉定义为癌前病变. 因此, 早期肠镜下发现和彻底切除肠息肉样病灶, 可有效地降低大肠癌发病风险. 因此, 如何更好地发现结直肠息肉, 如何在病理切片报告之前即消化内镜下更加准确地诊断腺瘤型息肉, 关系到肠镜下切除方式的选择和病灶 切除的完整和彻底性.

常规白光模式下, 受消化内镜光学限制, 发现和诊断腺瘤型肠息肉存在一定的误诊率, 日本奥林巴

表 1　结肠镜SFI+VIST模式图像与常规白光模式图像清晰度比较(*n*)

检查方法	病变轮廓				腺管开口类型				微血管开态			
	1分	2分	3分	4分	1分	2分	3分	4分	1分	2分	3分	4分
常规白光模式	8	20	74	106	16	32	102	58	18	26	96	68
SFI+VIST模式	0	6	24	178	4	14	50	140	0	8	34	166
*Z*值	5.35				5.65				6.89			
*P*值	*P*<0.05				*P*<0.05				*P*<0.05			

SFI: 聚谱成像; VIST: 光电复合染色成像.

表 2　SFI+VIST模式参考NBI模式的镜下分型与病理学检查结果比较

分型	病理学检查结果			
	非腺瘤型息肉	管状腺瘤	绒毛状腺瘤	锯齿状腺瘤
1型(*n* = 78)	76	2	0	0
2型(*n* = 114)	4	110	6	0
3型(*n* = 16)	0	0	14	2

SFI: 聚谱成像; VIST: 光电复合染色成像; NBI: 窄光谱成像技术.

表 3　SFI+VIST模式诊断结直肠息肉的效能

方法	病理诊断		合计
	腺瘤型息肉	非腺瘤型息肉	
白光模式	132	76	208
腺瘤型	108	14	122
非腺瘤型	24	62	86
SFI+VIST模式	132	76	208
腺瘤型	122	8	130
非腺瘤型	10	68	79

SFI: 聚谱成像; VIST: 光电复合染色成像.

表 4　不同分型肠息肉样病变之间形态特征分析

镜下分型	平坦	侧向发育	亚蒂	带蒂
1型(*n* = 78)	36	28	12	2
2型(*n* = 114)	52	36	20	6
3型(*n* = 16)	8	6	2	0
χ^2值	1.007			
*P*值	0.987			

斯肠镜采用NBI以及NBI技术下国际结肠直肠病(NBI international colorectal endoscopic, NICE)分型, 作为肠镜光学染色的标准, 在临床上广泛使用, 以提高肠镜下病灶 的发现率和确诊率. 而近几年, 随着我国大力发展国产医疗器械, 以开立HD550为代表的国产消化内镜蓬勃发展. 开立HD550使用国产新光学染技术, 即VIST、SFI. 其特点为: SFI, 图像具有高亮度、高结构对比度和高颜色对比度的特点、接近自然色调, 不改变组织黏膜、黏液及粪液等色调、SFI模式下对于胃肠道炎症、溃疡、萎缩, 甚至早癌, 相较于普通白光模式, 更容易识别; VIST技术的优越性在于保证照明亮度及图像对比度, 415 nm附近波段光谱占比高, 有利于凸显浅层黏膜血管,

表 5　SFI+VIST模式对直径<1 cm和直径在1 cm–2 cm之间组结直肠息肉样病变诊断的价值分析

息肉直径	SFI+VIST模式	病理切片诊断		合计
		腺瘤型息肉	非腺瘤型息肉	
直径<1 cm	腺瘤型息肉	50	4	54
	非腺瘤型息肉	4	26	30
	合计	54	30	84
直径在1–2 cm	腺瘤型息肉	72	4	76
	非腺瘤型息肉	6	42	48
	合计	78	46	124

SFI: 聚谱成像; VIST: 光电复合染色成像.

加入中心540 nm的绿光, 浅层微血管与中层血管颜色对比度显著提升、更易区分, 病灶的边界更清晰. 其临床应用特点为VIST染色模式在保证图像亮度的情况下, 具有更高的血管对比度特点, 浅层血管层棕褐色, 中层血管呈青绿色, 更适于在近距离下近景进行病灶的观察.

本研究使用回顾性研究的方法, 选择2022-01/2022-05在我院胃肠镜中心就治的结直肠息肉患者200例作为此次研究对象, 其中男女性患者各100例, 年龄在(22-80)岁, 平增色年龄为(52±12)岁. 累计共检出肠息肉样病变208个. 上述病例均采用使用国产开立HD-550型内镜图像处理设备(深圳开立生物医疗科技股份有限公司生产)进行内镜诊疗, 所有病例均由同一名经验丰富的内镜医师, 在不明确病理检查结果的前提下, 分别使用常规白光模式和SFI/VIST模式进行观察和评估. 先作出白光模式诊断, 再作出光学染色模式诊断, 再切除病灶送病理学检查. 通过比较两种诊断的灵敏度、特异度和准确率, 再与病理结果作比较. 使用SPSS 22.0软件分析数据, 采用Wilcoxon秩和检验为等级资料分析, 采用χ^2检验作为组间比较, 采用一致性Kappa检验分析国产消化内镜的新光学染色技术(SFI和VIST)在结肠腺瘤型息肉和非腺瘤型息肉的诊断与鉴别诊断价值. 最后得出结论, 国产肠镜使用的新光学染色技术在结直肠腺瘤型息肉的诊确和鉴别诊断上, 优于使用单纯的常规白光模式, 有利于在病理学诊断之前明确结直肠息肉的性质, 从而指导临床选择更优的肠镜下切除方式彻底切除病灶. 因此国产消化内镜使用新光学染色技术(SFI和VIST)值得临床进一步推广.

4 结论

同时, 本研究分析了新光学染色模式下产生误诊的原因, 即肠道准备不充分, 造成结直肠息肉样病灶的误诊. 指导临床提高肠道准备的充分性, 减少误诊事件发生.

文章亮点

实验背景

大肠癌仍是发病率和致死率均较高的消化道肿瘤, 而结直肠息肉被发现是大肠癌发病前期的预兆. 因此, 及早发现结直肠息肉, 并进行有效治疗是降低患癌风险的有效手段.

实验动机

大肠癌由于发现偏晚期较多, 往往治疗比较困难. 早期病灶较小, 现有的肠镜检查设备不易察觉, 而以新光学染色技术-聚谱成像(spectral focused imaging, SFI)/光电复合染色成像(variable intelligent staining technology, VIST)在诊断微小息肉方面具有独特的优势.

实验目标

观察并分析SFI/VIST成像对直径小于2 cm的结直肠息肉的诊断特异性和敏感性等指标, 从而判断新光学染色技术对于癌症早期诊断的临床价值.

实验方法

通过图像清晰度的评分、肿瘤类型鉴定的准确度等方式评价新光学染色技术-聚谱成像及光电复合染色成像诊断直径小于2 cm的结直肠息肉的诊断优势.

实验结果

与普通白光模式组相比, 国产内镜SFI/VIST模式下图像的病灶腺管开口类型、病灶表面微血管以及病灶轮廓形态的图像清晰度评分, 准确度, 灵敏度, Kappa值均更高.

实验结论

国产内镜SFI/VIST在诊断准备充分的条件下, 能够更准

确地识别直径小于2 cm的结直肠息肉, 对于早期发现肠癌病灶有较高的临床价值.

展望前景

国产内镜SFI/VIST诊断直径小于2 cm的结直肠息肉虽然具有较高的诊断价值, 但是病理诊断仍是金标准, 对医生的技术要求和专业能力也有一定的要求, 对于更微小的病灶的诊断仍需进一步研究.

5 参考文献

1 Yu L, Li N, Zhang XM, Wang T, Chen W. Analysis of 234 cases of colorectal polyps treated by endoscopic mucosal resection. *World J Clin Cases* 2020; 8: 5180-5187 [PMID: 33269254 DOI: 10.12998/wjcc.v8.i21.5180]

2 Ni DQ, Lu YP, Liu XQ, Gao LY, Huang X. Underwater vs conventional endoscopic mucosal resection in treatment of colorectal polyps: A meta-analysis. *World J Clin Cases* 2020; 8: 4826-4837 [PMID: 33195650 DOI: 10.12998/wjcc.v8.i20.4826]

3 赵莹, 聂继盛. 结肠息肉临床病理研究分析. 中国药物与床 2018; 18: 526-527 [DOI: 10.11655/zgywylc2018.04.008]

4 Chen XQ, Mao JY, Li WB, Li J, Yang H, Qian JM, Li JN. Association between CYP24A1 polymorphisms and the risk of colonic polyps and colon cancer in a Chinese population. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 5179-5186 [PMID: 28811712 DOI: 10.3748/wjg.v23.i28.5179]

5 王义, 崔旭, 臧建华, 徐丹, 吕冬月. 高清不放大窄带成像内镜对大肠隆起性病变的鉴别诊断作用. 中华消化病与影像杂志: 电子版 2014; 4: 62 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-2015.2014.02.003]

6 Toyoshima O, Nishizawa T, Yoshida S, Watanabe H, Odawara N, Sakitani K, Arano T, Takiyama H, Kobayashi H, Kogure H, Fujishiro M. Brown slits for colorectal adenoma crypts on conventional magnifying endoscopy with narrow band imaging using the X1 system. *World J Gastroenterol* 2022; 28: 2748-2757 [PMID: 35979159 DOI: 10.3748/wjg.v28.i24.2748]

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

www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2023年4月28日; 31(8): 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、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《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 5 月 8 日　　第 31 卷　　第 9 期　　(Volume 31 Number 9)



9/2023

《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、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《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 09>

世界华人消化杂志 https://www.wjgnet.com 二零二三年五月八日 第三十一卷 第九期

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2023年5月8日 第31卷 第9期 (总第725期)

文献综述

347 胃食管反流病与牙周炎的关系
赵锦绣, 张高松, 范一宏

基础研究

352 葛根素通过上调Nrf2通路缓解小鼠非酒精性脂肪性肝炎
钟雪晴, 李国栋, 王可洋, 徐阳
361 贝飞达、益君康、思连康及金双歧对洛哌丁胺导致便秘的影响
余婧婷, 程小英, 詹扬, 李颖萌, 刘文君

临床研究

369 术前全身炎症反应指数及预后营养指数对表浅型食管鳞癌患者预后的预测价值
王晶, 丁雪丽, 田字彬
377 不同病情CHB伴肺结核患者抗病毒联合抗结核治疗中肝损伤情况观察及临床意义
田家发, 桂启芳

病例报告

385 蓝色橡皮泡痣综合征消化道大出血并肺栓塞1例
程发辉

消　　息

351　《世界华人消化杂志》参考文献要求
368　《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》书讯
376　《世界华人消化杂志》修回稿须知

封面故事

薛博瑜, 教授, 博士生导师, 南京中医药大学. 江苏省及教育部国家重点学科“中医内科学”学科带头人, 国家中医药管理局重点学科“中医肝胆病”学科带头人, 国家精品在线课程、国家精品资源共享课“中医内科学”课程负责人, 江苏省五一劳动奖章获得者. 中华中医药学会内科分会副主任委员. 长期从事中医内科临床、教学及科研工作. 承担部省级以上课题12项, 获得部省级以上奖励6项, 国家发明专利1项. 发表学术论文200余篇. 主编卫生部“十二五”规划教材《中医内科学(第2版)》、《周仲瑛实用中医内科学》等著作19部, 培养境内外硕士研究生60余名, 博士研究生40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 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 2023-05-08
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、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《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 9 May 8, 2023

REVIEW

347 Relationship between gastroesophageal reflux disease and periodontitis
Zhao JX, Zhang GS, Fan YH

BASIC RESEARCH

352 Puerarin alleviates nonalcoholic steatohepatitis by upregulating the Nrf2 pathway
Zhong XQ, Li GD, Wang KY, Xu Y

361 Effects of Bifido, Yijunkang, Siliankang, and Golden Bifid on loperamide induced constipation
Yu JT, Cheng XY, Zhan Y, Li YM, Liu WJ

CLINICAL RESEARCH

369 Value of preoperative systemic inflammatory response index and prognostic nutritional index in predicting prognosis of patients with superficial esophageal squamous cell carcinoma
Wang J, Ding XL, Tian ZB

377 Clinical significance of liver injury in antiviral plus anti-tuberculosis treatment in patients with different conditions of chronic hepatitis B with pulmonary tuberculosis
Tian JF, Gui QF

CASE REPORT

385 Blue rubber bleb nevus syndrome with massive gastrointestinal hemorrhage and pulmonary embolism: A case report
Cheng FH

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Bo-Yu Xue, Professor, PhD, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, No. 2301 Building 9, Langshi Linglong Yu, Tianyuan Middle Road, Jiangning District, Nanjing 211199, Jiangsu Province, China. xueboyu9502@sina.com

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, 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 May 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5月8日; 31(9): 347-351

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i9.347

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

文献综述 REVIEW

胃食管反流病与牙周炎的关系

赵锦绣, 张高松, 范一宏

赵锦绣, 浙江中医药大学 浙江省杭州市 310053

张高松, 浙江省新昌县人民医院消化内科 浙江省绍兴市 312500

范一宏, 浙江省中医院消化内科 浙江省杭州市 310006

范一宏, 副教授, 副主任医师, 主要从事炎症性肠病和功能性胃肠病基础与临床研究.

基金项目: 新昌县2021年第二批科技计划项目; 2022年度浙江省医药卫生科技计划项目; No. 2023KY864; 2022年度浙江省中医药科学研究基金项目, No. 2022ZB129; 2021年度浙江省中医药科学研究基金项目, No. 2021ZA057; 2019年度浙江省中医药科学研究基金项目, No. 2019ZA056.

作者贡献分布: 赵锦绣与张高松对此文所作贡献两均等; 本论文写作由赵锦绣和张高松完成; 范一宏审校.

通讯作者: 范一宏, 副教授, 副主任医师, 310006, 浙江省杭州市上城区邮电路54号, 浙江省中医院消化内科. yhfansjr@163.com

收稿日期: 2023-03-01
修回日期: 2023-03-30
接受日期: 2023-04-25
在线出版日期: 2023-05-08

Relationship between gastroesophageal reflux disease and periodontitis

Jin-Xiu Zhao, Gao-Song Zhang, Yi-Hong Fan

Jin-Xiu Zhao, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, Zhejiang Province, China

Gao-Song Zhang, Department of Gastroenterology, Xinchang People's Hospital, Shaoxing 312500, Zhejiang Province, China

Yi-Hong Fan, Department of Gastroenterology, Zhejiang Provincial Hospital of Chinese Medicine, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Supported by: The Second Batch of Science and Technology Projects in Xinchang County in 2021; The Medical and Health Technology Projects in Zhejiang Province in 2022, No. 2023KY864; The Traditional Chinese Medicine Science Research Fund Project in Zhejiang Province in 2022, No. 2022ZB129; The Traditional Chinese Medicine Science Research Fund Project in Zhejiang Province in 2021, No. 2021ZA057; The Traditional Chinese Medicine Science Research Fund Project in Zhejiang Province in 2019, No. 2019ZA056.

Corresponding author: Yi-Hong Fan, Associate Professor, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, Zhejiang Provincial Hospital of Chinese Medicine, No. 54 Youdian Road, Shangcheng District, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China. yhfansjr@163.com

Received: 2023-03-01
Revised: 2023-03-30
Accepted: 2023-04-25
Published online: 2023-05-08

Abstract

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is a condition related to the reflux of gastroduodenal contents into the esophagus, mouth, throat, or lungs. Recent studies have shown that there may be a correlation between GERD and periodontitis, a common oral disease. This review discusses the oral manifestations of GERD and the progress in the understanding of the relationship between GERD and periodontitis.

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

Key Words: Gastroesophageal reflux disease; Periodontitis; Oral pH; Salivary gland function; Oral microbial environment

Citation: Zhao JX, Zhang GS, Fan YH. Relationship between gastroesophageal reflux disease and periodontitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(9): 347-351
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i9/347.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i9.347

摘要

胃食管反流病是指胃十二指肠内容物反流入食管、口腔、咽喉或肺引起的相关表现. 近期研究报道胃食管反流病与牙周炎之间可能存在着一定的相关性. 牙

周炎是常见的口腔疾病之一. 本文就胃食管反流病的口腔表现、胃食管反流病与牙周炎关系的研究进展作一综述.

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

关键词: 食管反流病; 牙周炎; 口腔pH; 唾液腺功能; 口腔微生物环境

核心提要: 近年来, 学者在探索胃食管反流病的口腔表现时发现其与牙周炎存在着相关性. 牙周炎可导致牙齿缺失, 产生巨大的经济负担, 因此在口腔疾病中具有重要地位. 本文主要探讨上述两者的相互联系, 并对此领域的研究前景提出一些建议.

文献来源: 赵锦绣, 张高松, 范一宏. 胃食管反流病与牙周炎的关系. 世界华人消化杂志 2023; 31(9): 347-351
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i9/347.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i9.347

0 引言

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)是指胃十二指肠内容物反流入食管引起反酸、烧心等症状, 反流也可引起口腔、咽喉、气道等食管邻近的组织损害, 出现食管外表现, 如哮喘、慢性咳嗽、特发性肺纤维化、声嘶、咽喉炎和牙蚀症等[1]. GERD是全球范围内的常见病, 研究显示GERD患病率有明显的增长趋势, 在南亚和东南欧其患病率甚至超过25%[2], 对经济负担产生重大影响[3]. Yamasaki等[4]研究表明青年尤其是30岁-39岁人群的患病率明显增加, 这似乎意味着GERD的发病率有年轻化趋势.

1 GERD与口腔的关系

随着GERD患者数量的增加, 越来越多的研究人员尤其是牙科临床工作者开始关注GERD的口腔表现. 文献报道GERD有多种口腔表现, 如牙侵蚀、口干症、口腔烧灼感、舌感觉异常、颞下颌关节紊乱, 严重者可出现咬合垂直距离丧失和面部美学缺陷等[5,6].

研究显示[7,8], GERD还与磨牙症有明显的相关性, 而磨牙症是牙周疾病的恶化因素之一, 可以通过机械破坏牙周组织来增加牙周疾病的进展速度[9], 这似乎暗示我们GERD与牙周疾病有着某种联系. 牙周疾病是最常见的口腔疾病之一[10], 包括牙龈病及牙周炎, 其中以牙周炎的影响最为严重, 可导致牙齿缺失, 给患者带来巨大的经济负担, 因此受到牙科临床工作者及研究人员的重视.

2 GERD与牙周炎的相关性

牙周炎是一种由细菌感染引起的牙周组织炎症, 能破坏牙齿的支持附着装置, 包括牙槽骨、牙骨质和牙周韧带[11]. 牙周炎的相关病因学研究表明其与GERD之间存在着相关性[12]. 研究报道GERD患者出现牙周炎的可能明显高于健康人[12-16], 也有研究表明GERD是慢性牙周炎的独立危险因素[13,17]. 一项回顾性横断面研究显示[17], 慢性牙周炎患者中GERD的发病率为28.6%, 调查结果的多因素Logistic回归分析显示GERD与慢性牙周炎发病率增加独立相关(P<0.001), 表明GERD是慢性牙周炎的独立危险因素, 此结果与另一相关性研究一致[13]. Dzhamaldinova等[18]研究显示GERD合并牙周炎的患者, 联合治疗比牙周炎的单独治疗效果更好, 表明GERD与牙周炎除存在致病联系外, 在治疗上也具有相关性.

上述研究均提示GERD与牙周炎之间有一定的联系, 但其具体机制尚未明确, 两者可能通过以下因素相互影响.

2.1 GERD对牙周炎的影响

2.1.1 口腔pH值的改变和唾液腺功能减退: 多项相关研究表明GERD可能通过减少唾液流量对牙周炎产生影响[9,19-22]. Kao等[23]研究表明反流性食管炎(reflux esophagitis, RE)患者的唾液量低于正常对照组; Gudmundsson等[24]研究显示GERD患者的唾液缓冲容量显著低于对照组; Urita等[25]研究显示GERD患者主要唾液腺的冲洗率降低, 78%的患者中发现至少一个大唾液腺的唾液腺功能障碍; 王亚锋等[26]研究提示GERD患者刺激性唾液和非刺激性唾液的流率均低于对照组, 刺激性唾液的pH值亦低于对照组. 有学者认为[20], 酸性反流物可能会引起唾液腺的代偿性增加, 而过度的分泌会导致腺体的实质性损伤, 从而影响唾液缓冲能力, 而口腔pH值的维持依赖唾液缓冲能力[19]. 此外, GERD患者可能存在食管-唾液反射的受损, 导致唾液分泌减少[17].

上述多项研究表明胃、食管反流至口腔的酸性内容物会影响口腔pH值及唾液流量, 诱发口腔酸环境, 持续的口腔酸环境除导致口腔硬组织损伤外, 还可对口腔软组织产生影响. 有学者[17]提出唾液因含有丰富的黏蛋白, 可在牙齿表面形成屏障, 阻挡外界化学性、机械性、温度及口腔微生物的损害, 因此对牙周组织具有重要的保护作用.

2.1.2 口腔微生物环境的改变: 文献报道[27,28], 健康人群的口腔微生物群极为丰富, 包括细菌、古生菌、真菌和病毒, 其中革兰氏阳性球菌和杆状菌在数量上占主导地位, 如罗氏属、放线菌属、链球菌等, 少数革兰氏阴性类群也大量存在, 包括有核梭杆菌、细小细孔菌. 牙周

炎的口腔菌群较健康人群有明显的转变, 主要为革兰氏阴性厌氧杆菌, 部分厌氧球菌和大量厌氧螺旋体, 其中由牙龈假单胞菌, 福赛坦氏菌, 齿垢密螺旋体组成的红色复合体在致病过程中发挥着重要作用[27,29].

近年来, 有学者提出GERD患者的口腔菌群可能与健康人群有所不同. 多项研究显示[30-32] RE患者的口腔微生物组成与健康对照组相比存在显著差异, 但不同研究之间, 因研究对象及研究内容的差异, 其结果有所不同, 例如Liang等[30]研究显示RE与健康对照组相比, 口腔微生物群的β多样性增加; 而王利丽等[32]研究发现病情较重的RE患者较病情较轻者口腔菌群的α多样性降低. 此外, Kawar等[33]研究有着新的发现, 该研究显示未使用质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPI)的GERD患者与健康对照组相比, 17个不同细菌类群分布水平降低, 其中牙龈卟啉单胞菌、丝虫病菌、苛求依赖杆菌和螺旋菌这4种类型, 在牙周炎患者中被发现升高, 这似乎暗示着我们GERD患者与牙周炎在口腔菌群上存在某种联系; 而长期使用PPI的GERD患者被发现其口腔微生物群与健康对照组相似. 但该研究的缺陷在于未进行PPI使用前后的对比研究, 因此未经治疗的GERD患者其口腔菌群是否与健康人群存在差异这一观点尚未明确, 可以推测的是, GERD或许可通过口腔菌群的改变而导致牙周炎的出现或加重牙周炎的症状.

2.1.3 胃酸反流诱发牙周炎症反应: 一项大鼠慢性酸性反流性食管炎模型显示, 胃酸反流可引起牙周袋的中性粒细胞和淋巴细胞浸润[34], 而炎症细胞对牙周炎的发生发展具有重要作用. 炎症细胞可释放炎性因子, 其中白细胞介素-1β(interleukin-1β, IL-1β)和肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor α, TNFα)在牙周炎中的地位被广泛认可. 研究显示[35], 在牙周炎活动期, IL-1β和TNFα明显升高; 而恢复期则显著减少. IL-1β可使炎症细胞进一步聚集, 促进其他炎症介质的产生, 引发连锁炎症反应. TNFα是介导白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)的主要信号, IL-6一旦产生, 可刺激破骨细胞形成, 促进破骨细胞骨吸收, 进而破坏牙周组织, 导致牙齿缺失. 因此, 胃酸反流或许是诱发牙周炎的原因之一.

2.2 牙周炎对GERD的影响

2.2.1 牙周炎可引起血脂代谢异常: 文献报道, 牙周炎与血脂有着密切的联系[36-40]. 其中一项关于牙周炎与高脂血症的Meta分析显示[38], 慢性牙周炎患者血清LDL和甘油三酯水平显著升高(P = 0.003和P<0.0001), 血清HDL水平明显低于健康受试者(P = 0.0005),与Jepsen等[37]、Yang等[39]研究结果一致. 另一支持该观点的依据是, Lindy等[41]和Sangwan等[42]研究表明, 在牙周炎临床症状上, 服用他汀类药物的患者比对照组表现更少或程度更轻.

文献报道[35], 慢性局部感染或急性全身感染可引起血清炎症因子水平的升高, 诱导相关生物分子信号, 从而改变脂质的分解代谢状态. 这说明, 即使是牙周炎这类局部的口腔感染, 也可能存在慢性低水平的系统性微生物暴露, 从而导致脂质代谢的普遍改变, 这在学者间被广泛认可. Iacopino等[35]研究数据表明牙周炎可通过促炎细胞因子的升高导致血脂水平的改变, 另一相关研究结果也支持这一观点[40]. 然而, 这种其中的关联目前只能是猜测.

2.2.2 炎症因子及血脂异常与GERD: 牙周炎通过一系列炎症反应产生的促炎症细胞因子中, IL-1和IL-6可削弱食管下括约肌(low esophageal sphincter, LES)的收缩功能[43], 而LES的功能障碍是GERD的主要病因. 慢性牙周炎引起的血脂代谢异常, 可能加重患者肥胖风险. 肥胖患者的腹内压明显高于健康人群, 因此, 其胃肠道反流显著增加, 这在研究中被广泛认可. 多项研究表明[44], 肥胖与胃食管反流症状、长时间食管酸暴露、反流性食管炎和Barrett食管的风险增加有关. 其次, 研究发现[45]他汀类药物对GERD患者食管炎的发展具有保护作用, 减肥有助于改善GERD患者的症状.

因此, 牙周炎或许可通过诱导炎症因子的产生或升高患者BMI水平引起GERD或加重GERD患者的症状.

2.3 胃食管反流病与牙周炎 虽然多数研究支持GERD与牙周炎之间具有一定的联系, 但也有研究显示两者之间无相关性[46,47], 甚至有研究显示GERD与牙周炎呈现负相关[48], 存在争议, 而这或许可以用研究对象的差异来解释. 根据上述研究, 我们发现使用PPI的GERD患者其口腔菌群与健康对照组相似, 而口腔菌群在牙周炎中的作用显而易见; 其次, 他汀类药物对牙周炎具有保护作用, 而在GERD人群中, 肥胖、高脂血症及高脂饮食占据重要地位. 但在之前的研究中, 学者们并未根据研究对象是否应用药物治疗进行分组对比, 单纯根据临床症状、胃镜下表现或24 h食管pH监测等筛选GERD组与健康对照组, 忽略了药物治疗对疾病的改善效果. Kawar等[33]将研究对象根据是否接受治疗进行分组的研究方法, 呈现了新的研究思路.

3 结论

综上所述, 我们相信GERD与牙周炎之间存在一定的联系. 虽然相关文献支持两者相互影响, 但因缺乏针对性研究, 上述两者之间存在的内在关联目前只能是假设和猜测. 其次, 因当前研究在研究对象方面存在分组或筛选缺陷, 且缺少治疗前后的对比性分析, 导致研究结果存在差异, 需进行进一步完善的研究设计去验证. 最后,

已有的研究在GERD与牙周炎的机制方面缺乏进一步的探索, 存在局限性, 希望本综述能引起该领域学者的关注, 开展深层次的研究, 对今后的研究方向提供一些帮助.

4 参考文献

1 胃食管反流病基层诊疗指南(实践版•2019). 中华全科医师杂志 2019; 7: 642-646 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-7368.2019.07.006]
2 Richter JE, Rubenstein JH. Presentation and Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology* 2018; 154: 267-276 [PMID: 28780072 DOI: 10.1053/j.]
3 Zhang D, Liu S, Li Z, Wang R. Global, regional and national burden of gastroesophageal reflux disease, 1990-2019: update from the GBD 2019 study. *Ann Med* 2022; 54: 1372-1384 [PMID: 35579516 DOI: 10.1080/0785386]
4 Yamasaki T, Hemond C, Eisa M, Ganocy S, Fass R. The Changing Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease: Are Patients Getting Younger? *J Neurogastroenterol Motil* 2018; 24: 559-569 [PMID: 30347935 DOI: 10.5056/jnm18140]
5 黄鹤, 法永红, 杨永进, 蔡兴伟. 牙侵蚀与胃食管反流病间的关系. 国际口腔医学杂志 2012; 39: 357-359, 364 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-5749.2012.03.021]
6 Mahajan R, Kulkarni R, Stoopler ET. Gastroesophageal reflux disease and oral health: A narrative review. *Spec Care Dentist* 2022; 42: 555-564 [PMID: 35605234 DOI: 10.1111/scd.12726]
7 Mengatto CM, Dalberto Cda S, Scheeren B, Barros SG. Association between sleep bruxism and gastroesophageal reflux disease. *J Prosthet Dent* 2013; 110: 349-355 [PMID: 24011800 DOI: 10.1016/j.prosden.2013.05.002]
8 Li Y, Yu F, Niu L, Long Y, Tay FR, Chen J. Association between bruxism and symptomatic gastroesophageal reflux disease: A case-control study. *J Dent* 2018; 77: 51-58 [PMID: 30017936 DOI: 10.1016/j.jdent.2018.07.005]
9 Watanabe M, Nakatani E, Yoshikawa H, Kanno T, Nariai Y, Yoshino A, Vieth M, Kinoshita Y, Sekine J. Oral soft tissue disorders are associated with gastroesophageal reflux disease: retrospective study. *BMC Gastroenterol* 2017; 17: 92 [PMID: 28784097 DOI: 10.1186/s12876-017-0650-5]
10 维护牙周健康的中国口腔医学多学科专家共识(第一版). 中华口腔医学杂志 2021; 56: 127-135 [DOI: 10.3760/cma.j.cn112144-20210112-00013]
11 Iwata T, Yamato M, Ishikawa I, Ando T, Okano T. Tissue engineering in periodontal tissue. *Anat Rec (Hoboken)* 2014; 297: 16-25 [PMID: 24343910 DOI: 10.1002/ar.22812]
12 古孜努尔•阿巴斯, 米尔阿迪力•阿布都卡迪尔, 木合塔尔•霍加. 胃食管反流病的特点及与牙周疾病相关性研究. 中华临床医师杂志(电子版) 2017; 11: 588-590 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2017.04.012]
13 古孜努尔•阿巴斯, 买尔哈巴•马合木提, 日孜瓦古力•阿木提, 木合塔尔•霍加. 牙周炎患者牙周指标以及唾液NO含量与胃食管反流病相关性分析. 贵州医药 2019; 43: 881-883 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-744X.2019.06.012]
14 Vinesh E, Masthan K, Kumar MS, Jeyapriya SM, Babu A, Thinakaran M. A Clinicopathologic Study of Oral Changes in Gastroesophageal Reflux Disease, Gastritis, and Ulcerative Colitis. *J Contemp Dent Pract* 2016; 17: 943-947 [PMID: 27965506 DOI: 10.5005/jp-journals-10024-1959]
15 Deppe H, Mücke T, Wagenpfeil S, Kesting M, Rozej A, Bajbouj M, Sculean A. Erosive esophageal reflux vs. non erosive esophageal reflux: oral findings in 71 patients. *BMC Oral Health* 2015; 15: 84 [PMID: 26208714 DOI: 10.1186/s12903-015-0069-8]
16 郑创益, 法永红, 蔡兴伟, 邓薇. 胃食管反流病患者与正常人牙周健康状况对比性研究. 华西医学 2010; 25: 249-252
17 Song JY, Kim HH, Cho EJ, Kim TY. The relationship between gastroesophageal reflux disease and chronic periodontitis. *Gut Liver* 2014; 8: 35-40 [PMID: 24516699 DOI: 10.5009/gnl.2014.8.1.35]
18 Dzhamaldinova TD. [Dynamics of inflammatory periodontal diseases under the influence of gastroesophageal reflux disease therapy]. *Eksp Klin Gastroenterol* 2010: 46-51 [PMID: 21268326]
19 Sujatha S, Jalihal U, Devi Y, Rakesh N, Chauhan P, Sharma S. Oral pH in gastroesophageal reflux disease. *Indian J Gastroenterol* 2016; 35: 186-189 [PMID: 27211893 DOI: 10.1007/s12664-016-0659-7]
20 亚尔肯•阿吉, 刘洁, 陈晓涛, 木合塔尔•霍加, 党向红. 胃食管反流病患者口腔pH值变化的探讨. 中华胃食管反流病电子杂志 2018; 5: 109-112 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-8765.2018.03.004]
21 Yoshikawa H, Furuta K, Ueno M, Egawa M, Yoshino A, Kondo S, Nariai Y, Ishibashi H, Kinoshita Y, Sekine J. Oral symptoms including dental erosion in gastroesophageal reflux disease are associated with decreased salivary flow volume and swallowing function. *J Gastroenterol* 2012; 47: 412-420 [PMID: 22200941 DOI: 10.1007/s00535-011-0515-6]
22 Filipi K, Halackova Z, Filipi V. Oral health status, salivary factors and microbial analysis in patients with active gastro-oesophageal reflux disease. *Int Dent J* 2011; 61: 231-237 [PMID: 21851356 DOI: 10.1111/j.1875-595X.2011.00063.x]
23 Kao CH, Ho YJ, ChangLai SP, Liao KK. Evidence for decreased salivary function in patients with reflux esophagitis. *Digestion* 1999; 60: 191-195 [PMID: 10343131 DOI: 10.1159/000007658]
24 Gudmundsson K, Kristleifsson G, Theodors A, Holbrook WP. Tooth erosion, gastroesophageal reflux, and salivary buffer capacity. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1995; 79: 185-189 [PMID: 7614182 DOI: 10.1016/s1079-2104(05)80280-x]
25 Urita Y, Domon K, Yanagisawa T, Ishihara S, Hoshina M, Akimoto T, Kato H, Hara N, Honda Y, Nagai Y, Nakanishi K, Shimada N, Takano M, Watanabe T, Sugimoto M, Miki K. Salivary gland scintigraphy in gastro-esophageal reflux disease. *Inflammopharmacology* 2007; 15: 141-145 [PMID: 17701015 DOI: 10.1007/s10787-006-0895-z]
26 王亚锋, 法永红, 陈秀, 王凌云, 蔡兴伟, 李颖华. 胃食管反流病患者唾液腺功能的变化. 现代口腔医学杂志 2010; 24: 18-20 [DOI: 10.3969/j.issn.1003-7632.2010.01.006]
27 Abusleme L, Hoare A, Hong BY, Diaz PI. Microbial signatures of health, gingivitis, and periodontitis. *Periodontol 2000* 2021; 86: 57-78 [PMID: 33690899 DOI: 10.1111/prd.12362]
28 Curtis MA, Diaz PI, Van Dyke TE. The role of the microbiota in periodontal disease. *Periodontol 2000* 2020; 83: 14-25 [PMID: 32385883 DOI: 10.1111/prd.12296]
29 Kinane DF. Causation and pathogenesis of periodontal disease. *Periodontol 2000* 2001; 25: 8-20 [PMID: 11155179 DOI: 10.1034/j.1600-0757.2001.22250102.x]
30 Liang T, Liu F, Liu L, Zhang Z, Dong W, Bai S, Ma L, Kang L. Effects of Helicobacter pylori Infection on the Oral Microbiota of Reflux Esophagitis Patients. *Front Cell Infect Microbiol* 2021; 11: 732613 [PMID: 34604113 DOI: 10.3389/fcimb.2021.732613]
31 Wang B, Zhang Y, Zhao Q, Yan Y, Yang T, Xia Y, Chen H. Patients With Reflux Esophagitis Possess a Possible Different Oral Microbiota Compared With Healthy Controls. *Front Pharmacol* 2020; 11: 1000 [PMID: 32733243 DOI: 10.3389/fphar.2020.01000]
32 王利丽, 李兰花, 李文伦, 栗欣, 李艳慧. 反流性食管炎患者口腔菌群变化及其与幽门螺杆菌感染的关系. 中国微生态学杂志 2022; 34: 1432-1435 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.202212012]
33 Kawar N, Park SG, Schwartz JL, Callahan N, Obrez A, Yang B, Chen Z, Adami GR. Salivary microbiome with gastroesophageal reflux disease and treatment. *Sci Rep* 2021; 11: 188 [PMID: 33420219 DOI: 10.1038/s41598-020-80170-y]
34 Shimazu R, Yamamoto M, Minesaki A, Kuratomi Y. Dental and oropharyngeal lesions in rats with chronic acid reflux esophagitis. *Auris Nasus Larynx* 2018; 45: 522-526 [PMID:

28882408 DOI: 10.1016/j.anl.2017.08.011]
35 Iacopino AM, Cutler CW. Pathophysiological relationships between periodontitis and systemic disease: recent concepts involving serum lipids. *J Periodontol* 2000; 71: 1375-1384 [PMID: 10972656 DOI: 10.1902/jop.2000.71.8.1375]
36 Bitencourt FV, Nascimento GG, Costa SA, Orrico SRP, Ribeiro CCC, Leite FRM. The Role of Dyslipidemia in Periodontitis. *Nutrients* 2023; 15 [PMID: 36678171 DOI: 10.3390/nu15020300]
37 Jepsen S, Suvan J, Deschner J. The association of periodontal diseases with metabolic syndrome and obesity. *Periodontol* 2000 2020; 83: 125-153 [PMID: 32385882 DOI: 10.1111/prd.12326]
38 Nepomuceno R, Pigossi SC, Finoti LS, Orrico SRP, Cirelli JA, Barros SP, Offenbacher S, Scarel-Caminaga RM. Serum lipid levels in patients with periodontal disease: A meta-analysis and meta-regression. *J Clin Periodontol* 2017; 44: 1192-1207 [PMID: 28782128 DOI: 10.1111/jcpe.12792]
39 Yang LH, Lian MF, Hu ZY, Feng YZ. Association between chronic periodontitis and hyperlipidemia: a Meta-analysis based on observational studies. *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi* 2017; 35: 419-426 [PMID: 28853511 DOI: 10.7518/hxkq.2017.04.015]
40 Choi YH, Kosaka T, Ojima M, Sekine S, Kokubo Y, Watanabe M, Miyamoto Y, Ono T, Amano A. Relationship between the burden of major periodontal bacteria and serum lipid profile in a cross-sectional Japanese study. *BMC Oral Health* 2018; 18: 77 [PMID: 29728099 DOI: 10.1186/s12903-018-0536-0]
41 Lindy O, Suomalainen K, Mäkelä M, Lindy S. Statin use is associated with fewer periodontal lesions: A retrospective study. *BMC Oral Health* 2008; 8: 16 [PMID: 18482446 DOI: 10.1186/1472-6831-8-16]
42 Sangwan A, Tewari S, Singh H, Sharma RK, Narula SC. Periodontal status and hyperlipidemia: statin users versus non-users. *J Periodontol* 2013; 84: 3-12 [PMID: 22468682 DOI: 10.1902/jop.2012.110756]
43 Sogani RK, Matsushita S, Mueller JF, Raben MS. Stimulation of ornithine decarboxylase activity in rat tissues by growth hormone and by serum growth factor from rats infested with spargana of Spirometra mansonoides. *Biochim Biophys Acta* 1972; 279: 377-386 [PMID: 5082506 DOI: 10.2147/DMSO.S339428]
44 Min YW, Kim Y, Gwak GY, Gu S, Kang D, Cho SJ, Guallar E, Cho J, Sinn DH. Non-alcoholic fatty liver disease and the development of reflux esophagitis: A cohort study. *J Gastroenterol Hepatol* 2018; 33: 1053-1058 [PMID: 29131401 DOI: 10.1111/jgh.14042]
45 Khoury T, Mari A, Amara H, Jabaren M, Watad A, Nseir W, Sbeit W, Mahamid M. Impact of Chronic Statins Use on the Development of Esophagitis in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2019; 2019: 6415757 [PMID: 30854351 DOI: 10.1155/2019/6415757]
46 Adachi K, Mishiro T, Tanaka S, Yoshikawa H, Kinoshita Y. A Study on the Relationship between Reflux Esophagitis and Periodontitis. *Intern Med* 2016; 55: 2523-2528 [PMID: 27629943 DOI: 10.2169/internalmedicine.55.6898]
47 Muñoz JV, Herreros B, Sanchiz V, Amoros C, Hernandez V, Pascual I, Mora F, Minguez M, Bagan JV, Benages A. Dental and periodontal lesions in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Dig Liver Dis* 2003; 35: 461-467 [PMID: 12870730 DOI: 10.1016/s1590-8658(03)00215-9]
48 Chatzopoulos GS, Cisneros A, Sanchez M, Wolff LF. Systemic medical conditions and periodontal status in older individuals. *Spec Care Dentist* 2018; 38: 373-381 [PMID: 30171823 DOI: 10.1111/scd.12319]

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5月8日; 31(9): 352-360

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i9.352

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

基础研究 BASIC RESEARCH

葛根素通过上调Nrf2通路缓解小鼠非酒精性脂肪性肝炎

钟雪晴, 李国栋, 王可洋, 徐 阳

钟雪晴, 李国栋, 王可洋, 徐阳, 杭州师范大学附属医院消化内科 浙江省杭州市 310015

钟雪晴, 2017年上海交通大学博士, 主治医师, 硕士生导师, 主要从事非酒精性脂肪性肝病的研究.

基金项目: 浙江省自然科学基金青年项目, No. LQ19H030002.

作者贡献分布: 此课题由钟雪晴、李国栋设计; 研究过程由钟雪晴主导, 王可洋和徐阳负责实验和数据分析; 论文写作由钟雪晴和李国栋完成.

通讯作者: 李国栋, 主任医师, 310015, 浙江省杭州市拱墅区温州路126号, 杭州师范大学附属医院消化内科. liguodongxh@126.com

收稿日期: 2023-03-13
修回日期: 2023-04-04
接受日期: 2023-04-24
在线出版日期: 2023-05-08

Puerarin alleviates nonalcoholic steatohepatitis by upregulating the Nrf2 pathway

Xue-Qing Zhong, Guo-Dong Li, Ke-Yang Wang, Yang Xu

Xue-Qing Zhong, Guo-Dong Li, Ke-Yang Wang, Yang Xu, Department of Gastroenterology and Hepatology, Hangzhou Normal University Affiliated Hospital, Hangzhou 300015, Zhejiang Province, China

Supported by: Natural Science Foundation of Zhejiang Province, No. LQ19H030002.

Corresponding author: Guo-Dong Li, Chief Physician, Department of Gastroenterology and Hepatology, Hangzhou Normal University Affiliated Hospital, No. 126 Wenzhou Road, Gongshu District, Hangzhou 310015, Zhejiang Province, China. liguodongxh@126.com

Received: 2023-03-13
Revised: 2023-04-04
Accepted: 2023-04-24
Published online: 2023-05-08

Abstract

BACKGROUND

The incidence of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) is on the rise, and inflammation and oxidative stress play a key role in the progression of NASH. Puerarin has anti-inflammatory and antioxidant activity, but the effect and mechanism of action of puerarin on NASH need to be further explored.

AIM

To explore the effect and mechanisms of action of puerarin in the treatment of NASH.

METHODS

NASH was induced in C57BL/6 mice with a methionine and choline deficiency (MCD) diet. Mice were randomly divided into a normal diet group, a NASH model group, and a puerarin group. Each group were fed the corresponding diet for 4 wk. Serum and liver samples were collected to evaluate histological changes, inflammation, liver function, and oxidative stress.

RESULTS

Compared with the normal diet group, hepatic triglycerides and cholesterol were significantly increased in the NASH model group. Histological analysis showed that there was more significant fatty changes, inflammation, and fibrosis in the liver of mice in the NASH model group compared with those in the normal diet group. Compared with the normal diet group, glutathione and superoxide dismutase were significantly decreased, but malondialdehyde was significantly increased in the NASH model group. Compared with the NASH model group, serum triglycerides and cholesterol in the puerarin group were significantly reduced, and serum inflammatory factors (TNF-α and IL-1β) were significantly decreased in the puerarin group ($P < 0.05$). The

mRNA expression of fibrosis-related genes (αSMA, PAI-1, COL1A1, and TGFβ) in the liver of mice in the puerarin group were sharply decreased compared with those in the NASH model group. Compared with the NASH model group, glutathione and superoxide dismutase were significantly increased in the puerarin group. Nuclear NF-E2-related factor 2 (Nrf2) and hemeoxygenase-1 (HO-1) expression was significantly increased in the puerarin group compared with the NASH model group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Puerarin can significantly improve MCD diet-induced NASH. The mechanisms may be related to its anti-inflammation and anti-fibrosis effects and up-regulation of the Nrf2 pathway. Our study offers novel insights into the pathogenesis of NASH and provides further evidence for the potential use of puerarin as an anti-NASH agent.

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

Key Words: Nonalcoholic steatohepatitis; Puerarin; Nrf2; Oxidative stress

Citation: Zhong XQ, Li GD, Wang KY, Xu Y. Puerarin alleviates nonalcoholic steatohepatitis by upregulating the Nrf2 pathway. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(9): 352-360
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i9/352.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i9.352

摘要

背景

非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)发病率呈上升趋势, 炎症和氧化应激是该疾病进展的关键.葛根素有抗炎和抗氧化的活性, 葛根素对小鼠非酒精性脂肪性肝炎的作用及其机制尚无定论.

目的

探讨葛根素对非酒精性脂肪性肝炎的改善效应及其机制.

方法

采用蛋氨酸胆碱缺乏饮食构造小鼠非酒精性脂肪性肝炎模型. C57BL/6小鼠随机分为正常饮食组, 模型组, 葛根素组. 三种饮食分别予以正常饮食、蛋氨酸胆碱缺乏饮食、蛋氨酸胆碱缺乏饮食加葛根素喂养4 wk; 收集血清和肝脏标本以检测组织学变化、炎症指标、肝功能、氧化应激相关指标.

结果

与正常组比较, 模型组小鼠肝脏甘油三酯和胆固醇均有升高, H&E染色结果显示肝脏出现明显脂肪变性和炎症反应以及纤维化. 与正常组相比, 模型组抗氧化因子谷胱甘肽和超氧化物歧化酶活性显著降低, 脂质过氧化标志物丙二醛是显著升高的. 与模型组比较, 葛根素组小鼠肝脏中甘油三酯和胆固醇明显降低($P<0.05$), 炎症因子如肿瘤坏死因子α及白介素1β明显降低($P<0.05$), 小鼠肝脏中纤维化基因α SMA、PAI-1、COL1A1、TGFβ表达明显降低($P<0.05$), 血清谷丙转氨酶和谷草转氨酶明显降低($P<0.05$). 与模型组相比, 葛根素组中谷胱甘肽和超氧化物歧化酶活性显著升高, 丙二醛显著降低, 细胞核内转录因子NF-E2相关因子2(NF-E2-related factor 2, Nrf2)及其靶基因血红素加氧酶-1(hemeoxygenase-1, HO-1)表达是升高的($P<0.05$).

结论

葛根素对蛋氨酸胆碱缺乏饮食诱导的非酒精性脂肪性肝炎有显著改善作用, 其机制可能与其抑制炎症、抑制纤维化以及上调Nrf2通路有关. 本研究为深入了解NASH的发病机制提供了新的思路, 并为葛根素作为抗NASH的潜在药物提供了进一步的证据.

© 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; 葛根素; Nrf2; 氧化应激

核心提要: 本研究成功复制小鼠非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)模型, 探讨葛根素减轻小鼠NASH的效果及气质, 结果发现葛根素能够减轻小鼠NASH肝损伤, 减轻肝脏炎症、纤维化及氧化应激水平, 并且能够上调细胞核内转录因子NF-E2相关因子2通路.

文献来源: 钟雪晴, 李国栋, 王可洋, 徐阳. 葛根素通过上调Nrf2通路缓解小鼠非酒精性脂肪性肝炎. 世界华人消化杂志 2023; 31(9): 352-360
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i9/352.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i9.352

0 引言

世界范围内, 非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)患病率达到32.4%(95%CI: 29.9%-34.9%)[1]. 其中10%-20%的NAFLD患者会进展为非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH), 部分还可能进展为肝硬化或肝癌[1]. NAFLD进展为NASH的机制目前并不十分清楚, 但炎症和氧化应激起到了很重要的作用. 虽然有一些药物对NASH有效, 但是这些药物的副作用限制了药物的应用[2]. 因此, 找到一个安全有效的治疗NASH的药物是非常必要的.

葛根素是从葛根中提取的天然活性成分, 据报道[3], 葛根素有抗炎、抗氧化的功效. 葛根素可以调节葡萄糖和脂肪酸的转运, 其对高血压、糖尿病、动脉粥样硬化

等代谢性疾病有一定治疗作用[3]. 也有很多学者探索了葛根素对肝脏脂肪变的调节效果及其机制[4,5], 但目前对葛根素改善NASH的确切机制仍不清楚. 在本研究中, 我们建立了蛋氨酸胆碱缺乏饮食(methionine and choline deficiency diet, MCD)诱导的小鼠NASH模型. 我们发现葛根素可以改善小鼠肝脏的脂肪变、炎症、纤维化和氧化应激反应. 本实验中, 葛根素可上调小鼠肝脏细胞核内转录因子NF-E2相关因子2(NF-E2-related factor 2, Nrf2)以及细胞浆中血红素加氧酶-1(hemeoxygenase-1, HO-1)的表达. 我们首次发现, 葛根素可能通过上调细胞核内Nrf2的表达, 上调其靶基因HO-1从而抑制氧化应激并改善NASH. 这为葛根素作为抗NASH的潜在药物提供了进一步的证据.

1 材料和方法

1.1 材料 葛根素购自阿拉丁公司. 逆转录试剂盒购自Takara生物公司. 兔抗小鼠Nrf2抗体, 兔抗小鼠HO-1抗体, HRP抗兔IgG抗体购自ABCAM公司. 苏木精-伊红染色试剂盒、天狼猩红染色试剂盒、细胞核蛋白与细胞浆蛋白抽提试剂盒购自上海碧云天生物科技有限公司. 甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷胱甘肽(glutathione, GSH)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)等试剂盒购自南京建成生物工程研究所公司. 肿瘤坏死因子α(tumour necrosis factor-α, TNFα)及白介素1β(interleukin-1β, IL-1β)酶联免疫吸附测定试剂盒购自生工生物工程公司.

1.2 方法

1.2.1 动物实验: 从上海斯莱克实验动物公司购买了18只雄性C57BL/6小鼠(7 wk-8 wk龄, 20 g-25 g), 并将其饲养在无特殊病原体动物房中, 小鼠可自由进食食物和水. 饲料购自南通特洛菲公司. 将老鼠适应性喂养正常饮食2 wk, 然后, 将小鼠随机分为3组, 每组6只小鼠, 分别喂食正常饮食、MCD饮食或含有0.5% w/w葛根素的MCD饮食4 wk. 最后, 以水合氯醛麻醉小鼠. 收集肝脏和血清用于进一步研究. 动物实验方案由杭州师范大学动物实验伦理委员会批准.

1.2.2 组织学检查: 肝脏切片用于常规H&E染色和天狼猩红染色. 使用以下评分标准评估肝脏的NAFLD活动评分(nafld activity score, NAS). 肝脂肪变性评分从0分到3分: 0分, 脂肪肝细胞占肝实质的5%以下; 1分, 脂肪肝细胞占肝实质的6%-33%; 2分, 脂肪肝细胞占肝实质的34%-66%; 3分, 脂肪肝细胞占肝实质的66%以上. 炎症细胞浸润评分从0分到3分: 0分, 无炎症细胞浸润; 1分, 200倍镜下小于2处炎性细胞浸润; 2分, 200倍镜下可见2至4处炎性细胞浸润; 3分, 200倍镜下有大于4处炎性细胞浸润. 肝脏气球样变评分从0到2分: 0分, 无气球样变; 1分, 少量气球样变细胞; 2分: 许多气球样细胞.

1.2.3 生化检测和Western Blot检测、荧光定量PCR: ALT和AST均采用市售试剂盒测定, 小鼠肝脏TG和TC在肝脏匀浆化后用市售试剂盒测定. 用市售细胞核蛋白和浆蛋白抽提试剂盒抽提细胞核蛋白和细胞浆蛋白, 其中核蛋白用来测定Nrf2的表达, 浆蛋白用来测定HO-1的表达. 核蛋白用Histone 3蛋白作为内参, 浆蛋白用GAPDH作为内参. 用Gel-Pro图像分析软件对蛋白质进行定量. 从肝脏样品中提取总RNA, 然后根据制造商的说明进行实时荧光定量PCR检测mRNA表达. 引物列于表1中. 基因的相对mRNA表达是通过GAPDH校正获得的.

统计学处理 使用Graphpad分析数据. 数据以均值±标准差(mean±SD)表示. 分别采用单因素方差分析和独立样本*t*检验法进行多组和两组数据间差异比较. 小于0.05的*P*值被认为具有统计学意义.

2 结果

2.1 葛根素对小鼠体重影响及组织学的影响 我们的研究结果显示, MCD饮食会导致小鼠厌食, 模型组小鼠比正常组小鼠进食少, 葛根素并没有改善小鼠的厌食情况. 喂养MCD饮食4 wk后会降低小鼠体重, 葛根素组与模型组小鼠体重无显著性差异. 三组小鼠中肝脏指数无显著性差异(图1). 小鼠H&E染色中, 空泡提示脂肪变. 如图2所示, 与正常组相比, 模型组小鼠肝脏中出现明显的空泡(脂肪变, 红色箭头), 炎性细胞聚集(黄色箭头)以及纤维化(绿色箭头). 饮食中加入葛根素能够明显改善肝脏的脂肪变、炎症和纤维化. 天狼猩红染色也证实了葛根素可以改善肝脏纤维化情况(图2). NAS评分显示, 模型组小鼠NAS评分显著提高, 而葛根素能够显著降低NAS评分情况(表2).

2.2 葛根素对小鼠肝脏脂质的影响 如图3所示, 与正常组相比, 模型组小鼠肝脏中的甘油三酯和胆固醇含量均显著升高, 葛根素能够明显降低肝脏TG和TC的含量. 图3显示, 与模型组相比, 葛根素组肝脏TG含量降低了30.4%(P<0.01), 肝脏TC降低了26.2%(P<0.05). 结果说明葛根素有降低肝脏中脂质含量的作用.

2.3 葛根素对肝功能的影响 如图4所示, 与正常组比较, 模型组小鼠血清ALT显著上升(232.0 U/L±60.8 U/L *vs* 42.3 U/L±15.9 U/L, P<0.001); 血清AST明显上升(514.2 U/L±150.3 U/L *vs* 196.3 U/L±61.3 U/L, P<0.001). 本实验证明, 葛根素可显著改善肝功能情况. 如图4所示, 与模

表 1　PCR引物

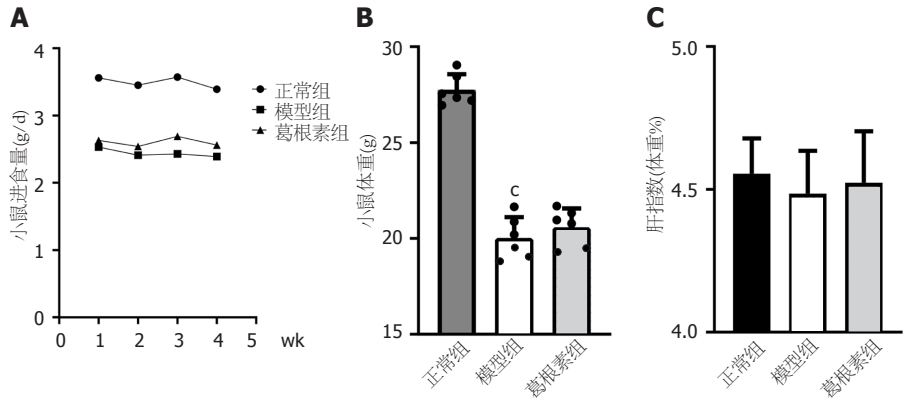
引物名称	引物序列(5'–3')
GAPDH上游	CACTCACGGCAAATTCAACGGCAC
GAPDH下游	GACTCCACGACATACTCAGCAC
IL–1β上游	AAGCCTCGTGCTGTCGGACC
IL–1β下游	TGAGGCCCAAGGCCACAGG
TNFα上游	CATCTTCTCAAAATTCGAGTGAC
TNFα下游	TGGGAGTAGACAAGGTACAACCC
COL1A1上游	GAGAGGTGAACAAGGTCCCG
COL1A1下游	AAACCTCTCTCGCCTCTTGC
αSMA上游	GAGGCACCACTGAACCCTAA
αSMA下游	CATCTCCAGAGTCCAGCACA
PAI–1上游	CCACCTCCAAGGGGCAACGG
PAI–1下游	AGCCAGGCACACACACGTCC
TGFβ上游	TGAGTGGCTGTCTTTTGACG
TGFβ下游	TCTCTGTGGAGCTGAAGCAA

GAPDH: 甘油醛–3–磷酸脱氢酶; IL–β: 白介素1β; TNFα: 肿瘤坏死因子α; COL1A1: α1–I型胶原蛋白; α–SMA: α平滑肌肌动蛋白; PAI–1: 纤溶酶原激活物抑制剂–1; TGFβ: 转化生长因子–β.

表 2　三组小鼠肝脏NAS评分变化(mean ± SD, *n* = 6)

组别	脂肪变	气球样变	小叶内炎症	NAS评分
正常组	0.17 ± 0.41	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.17 ± 0.17
模型组	2.67 ± 0.52	0.83 ± 0.41	1.33 ± 0.82	4.83 ± 0.98[c]
葛根素组	1.67 ± 0.68	0.17 ± 0.14	1.17 ± 0.75	3.00 ± 0.63[e]

与正常组相比, [c]*P*<0.001. 与模型组相比, [e]*P*<0.01.

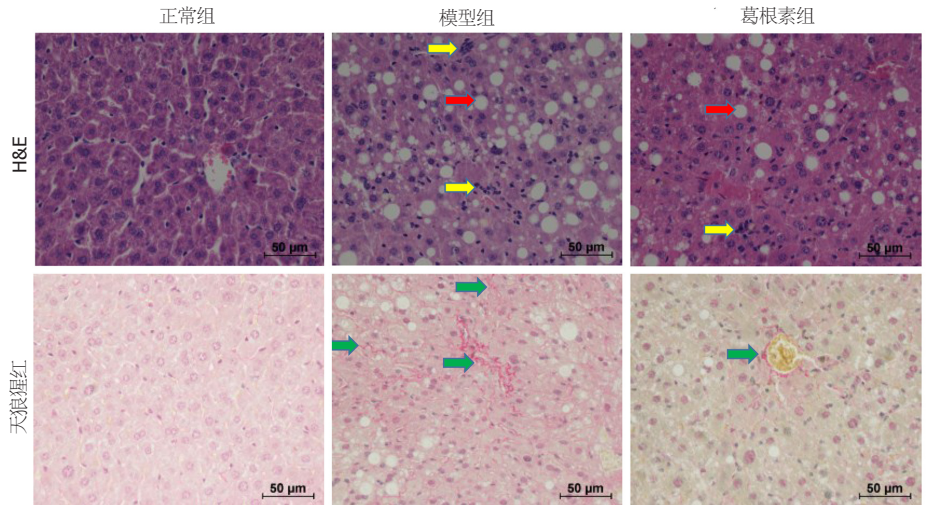


DOI: 10.11569/wcjd.v31.i9.352 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 1　葛根素对蛋氨酸胆碱缺乏饮食诱导的NASH小鼠的进食量及体重、肝指数的影响. A: 三组小鼠每日进食量变化; B: 三组小鼠体重变化; C: 三组小鼠肝指数. 与正常组相比, [c]*P*<0.001. NASH: 非酒精性脂肪性肝炎.

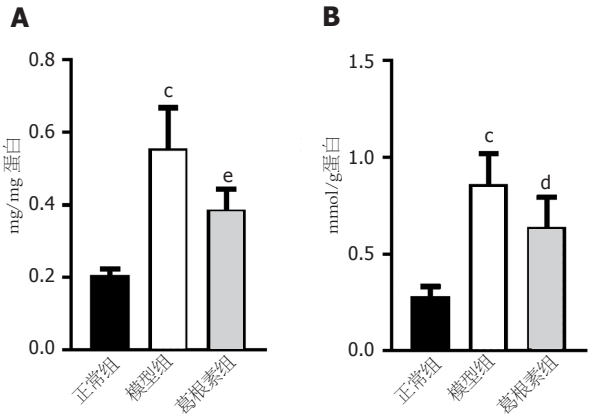
型组比较, 葛根素组ALT是显著降低的(115.2 U/L±46.4 U/L *vs* 232.0 U/L±60.8 U/L, *P*<0.01), 而AST亦是显著降低的(314.7 U/L±112.7 U/L *vs* 514.2 U/L±150.3 U/L, *P*<0.05). 实验说明, 葛根素可明显改善MCD饮食诱导的肝功能受损情况.

2.4 葛根素对炎性因子的影响　本研究检测了血清中的IL-1β和TNFα的水平, 并且检测了肝脏中IL-1β和TNFα的mRNA表达水平. 如图5所示, 与正常组相比, 模型组血清中IL-1β(32.17 pg/mL±3.63 pg/mL *vs* 123.50 pg/mL±27.75 pg/mL, *P*<0.001)和TNFα(36.83 pg/mL±6.36



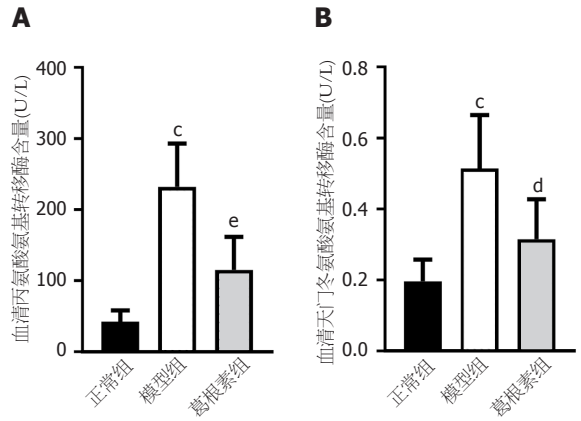
DOI: 10.11569/wcjd.v31.i9.352 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 2　葛根素对蛋氨酸胆碱缺乏饮食诱导的非酒精性脂肪性肝炎的组织学的影响(400倍镜下). 红色箭头: 提示脂肪变; 黄色箭头: 提示炎症; 绿色箭头: 提示纤维化. H&E: 苏木精-伊红染色.



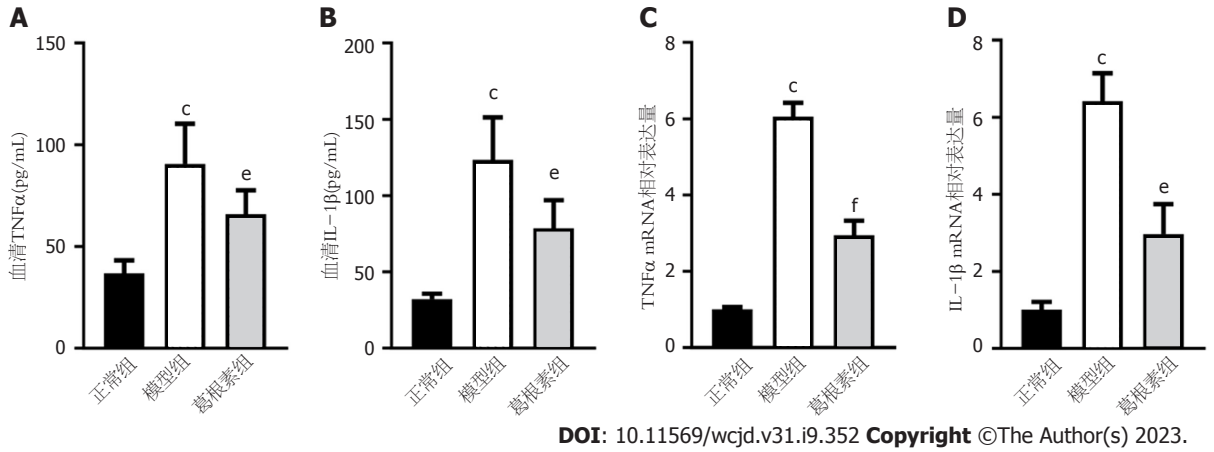
DOI: 10.11569/wcjd.v31.i9.352 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 3　葛根素对NASH小鼠肝脏总甘油三酯和总胆固醇水平的影响(mean ± SD, *n* = 6). A: 三组小鼠肝脏中甘油三酯含量; B: 三组小鼠肝脏胆固醇含量. 与正常组相比, $^{c}P<0.001$; 与模型组相比, $^{d}P<0.05$, $^{c}P<0.01$. NASH: 非酒精性脂肪性肝炎.



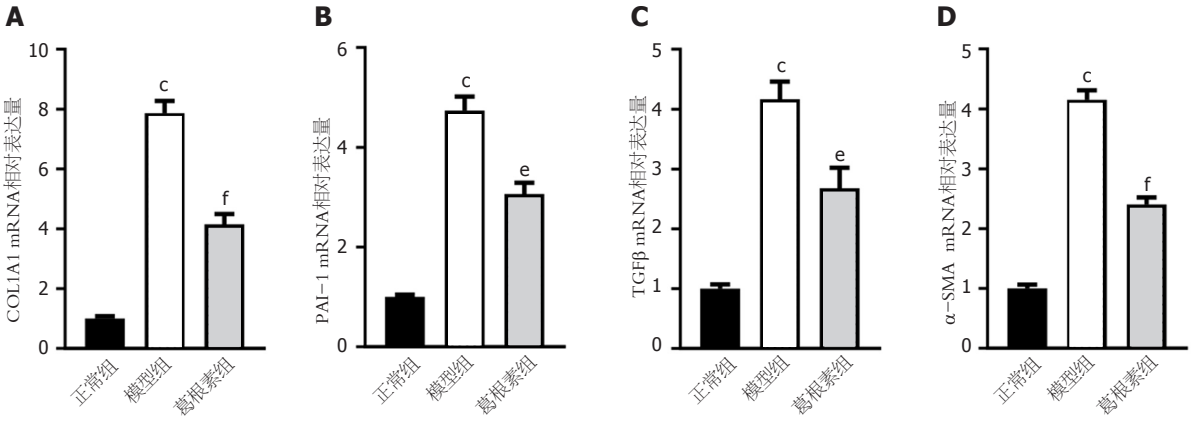
DOI: 10.11569/wcjd.v31.i9.352 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 4　葛根素对小鼠肝功能的影响. A: 小鼠血清丙氨酸氨基转移酶含量; B: 小鼠血清天门冬氨酸安吉转移酶含量. 与正常组相比, $^{c}P<0.001$; 与模型组相比, $^{d}P<0.05$, $^{c}P<0.01$.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i9.352 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 5 葛根素对非酒精性脂肪性肝炎小鼠炎症的影响. A: 小鼠血清中TNFα的水平; B: 小鼠血清中IL-1β的水平; C: 小鼠肝脏中TNFα的mRNA相对表达量(内参为GADPH); D: 小鼠肝脏中IL-1β的mRNA相对表达量(内参为GADPH). TNFα: 肿瘤坏死因子α; IL-1β: 白细胞介素1β; GAPDH: 甘油醛-3-磷酸脱氢酶. 与正常组相比, $^{c}P<0.001$; 与模型组相比, $^{e}P<0.01$, $^{f}P<0.001$.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i9.352 Copyright ©The Author(s) 2023.

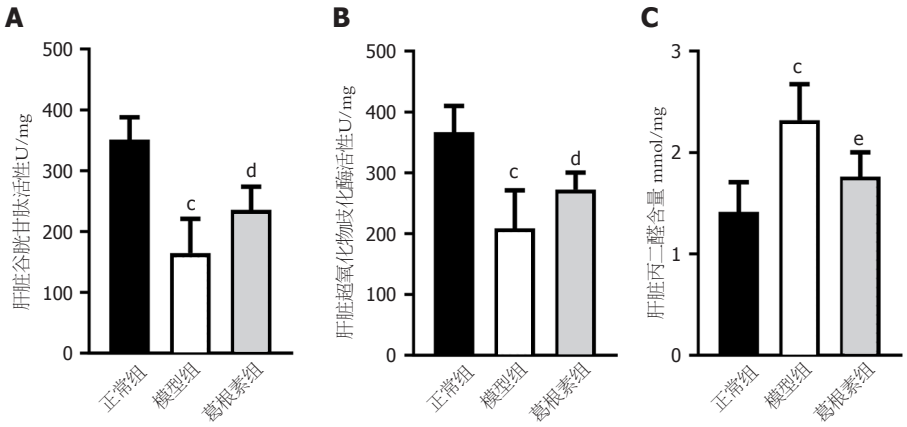
图 6 葛根素对肝纤维化基因的影响. A: COL1A1 mRNA相对表达量; B: PAI-1 mRNA相对表达量; C: TGF-β mRNA相对表达量; D: α-SMA mRNA相对表达量. 内参为GAPDH. COL1A1: α1-I型胶原蛋白; PAI-1: 纤溶酶原激活物抑制剂-1; TGFβ: 转化生长因子-β; α-SMA: α平滑肌肌动蛋白; GAPDH: 甘油醛-3-磷酸脱氢酶. 与正常组相比, $^{c}P<0.001$; 与模型组相比, $^{e}P<0.01$, $^{f}P<0.001$.

pg/mL *vs* 90.67 pg/mL±19.70 pg/mL, $P<0.001$)是显著升高的. 与模型组相比, 葛根素组血清中IL-1β(78.67 pg/mL±18.28 pg/mL *vs* 123.50 pg/mL±27.75 pg/mL, $P<0.01$)和TNFα(65.83 pg/mL±11.80 pg/mL *vs* 90.67 pg/mL±19.70 pg/mL, $P<0.01$)是明显降低的. 实时荧光定量PCR结果(图5C和D)也证明, 葛根素可以明显降低肝组织中炎性因子IL-1β和TNFα的mRNA表达水平($P<0.01$).

2.5 葛根素对肝脏纤维化的影响 如图2所示, 天狼猩红染色显示MCD饮食会引起肝脏纤维化, 葛根素能够明显改善肝脏纤维化. 同时, 我们测定了肝脏中纤维化基因(COL1A1、TGFβ、PAI-1和αSMA)mRNA的表达情况(图6). 与正常饮食组相比模型组血清中纤维化基因(COL1A1、TGFβ、PAI-1和αSMA)的mRNA表达是显著升高的, 葛根素能够明显降低纤维化基因的mRNA水平.

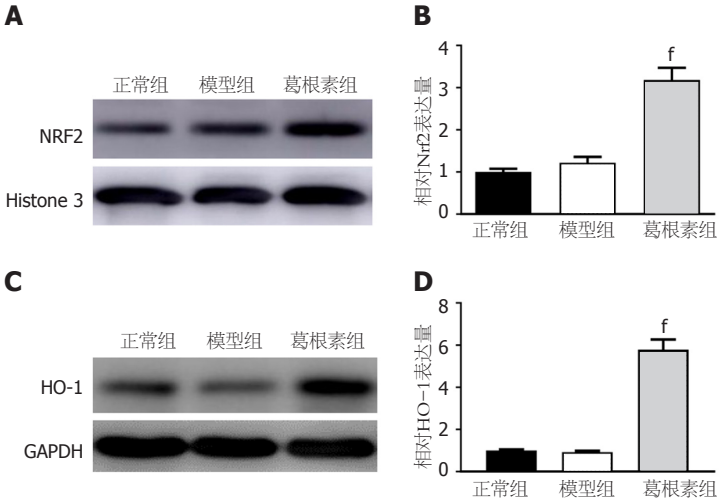
2.6 葛根素对氧化应激的影响 MDA能反映脂质过氧化程度, GSH和SOD是抗氧化物质. 本实验发现, MCD饮食能够显著降低肝脏中SOD和GSH的活性, 并且能够显著升高肝脏中的MDA含量(图7). 葛根素能够明显升高肝脏中的SOD和GSH的活性, 并且能够明显降低肝脏中的MDA含量(图7). 本实验说明, 葛根素有抗氧化的作用, 能够上调抗氧化物质GSH和SOD的水平, 且能够降低脂质过氧化水平.

2.7 葛根素对Nrf2通路的影响 Nrf2是抑制氧化应激反应的关键调节因子, 在氧化应激时, 游离的Nrf2易位到细胞核并结合到抗氧化酶反应元件上, 促进多种抗氧化酶的转录, 发挥抗氧化作用[6,7]. 我们测定了肝脏细胞核内的Nrf2蛋白表达水平, 并以Histone 3为内参. 如图8所示, 模型组小鼠中肝脏细胞的核内Nrf2蛋白表达较正常组稍有升高(1.00±0.08 *vs* 1.22±0.14, $P = 0.073$), 但两者区别无显著意义. 葛根素组小鼠肝脏中Nrf2的蛋白表达较



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i9.352 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 7　葛根素对小鼠肝脏氧化应激的影响. A: 小鼠肝脏中每毫克蛋白中谷胱甘肽的水平; B: 超氧化物歧化酶的水平; C: 丙二醛的水平. 与正常组相比, $^{c}P<0.001$; 与模型组相比, $^{d}P<0.05$, $^{e}P<0.01$.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i9.352 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 8　小鼠肝脏中核Nrf2及其靶基因HO-1的蛋白表达情况. A: 小鼠肝脏中细胞核内NRF2的蛋白表达水平(以Histone 3)为内参; B: 小鼠肝脏中细胞核内NrF-2蛋白的相对表达水平(以柱状图显示); C: 小鼠肝脏中细胞质蛋白HO-1蛋白表达水平(以GAPDH为内参); D: 小鼠肝脏中细胞质蛋白HO-1蛋白的相对表达水平(以柱状图显示). Nrf2: 细胞核内转录因子NF-E2相关因子2; HO-1: 血红素加氧酶-1; GAPDH: 甘油醛-3-磷酸脱氢酶. Histone 3: 组蛋白H3抗体. 与模型组相比, $^{f}P<0.001$.

模型组显著升高(3.18±0.29 *vs* 1.22±0.14, $P<0.001$). 葛根素也升高了Nrf2靶基因HO-1的表达. 这说明, 葛根素能够上调Nrf2通路, 发挥抗氧化作用.

3 讨论

众所周知, MCD饮食可诱导C57BL/6小鼠出现NASH的典型的病理生理特征. 在本研究中, 喂养MCD饮食4 wk形成小鼠NASH模型. 我们发现, MCD饮食4 wk后小鼠肝脏出现明显的脂肪变、炎症以及纤维化, 表明NASH模型复制成功. 在MCD饮食中加入葛根素干预, 小鼠肝脏中脂肪变、炎症及氧化应激是明显减轻的. 结果说明葛根素可以改善NASH.

NASH是NAFLD进展为肝硬化或肝癌的关键阶段, 目前认为, 炎症和氧化应激是引起NASH的最主要的原因[8]. 葛根素有抗炎和抗氧化的活性[9]. 有研究提示[10], 葛根素可以减轻肝脏中脂质沉积以及改善肝功能并能改善小鼠NASH, 但其具体机制并不清楚. 本研究首次发现, 葛根素对NASH的保护作用可能与其上调肝脏细胞核内Nrf2的表达有关.

在NASH进展过程中, 炎症因子不仅促进肝脏的炎症反应, 同时也能激活炎症细胞, 诱导炎症反应和氧化应激的发生, 从而进一步引起纤维化的发生[11,12]. TNFα和IL-1β是NASH发生发展过程中重要的炎症介质, 因为它们能够激活分泌促炎因子的库佛细胞[13]. 既往也有研究表明[5,14], 葛根素能够改善肝脏的炎症. Zhou等报道[14], 葛根素可以改善2型糖尿病大鼠血清和肝脏中的炎症,

可以降低血清中的IL-18、IL-1β、TNFα的水平. 在本实验中, 模型组小鼠血清TNFα和IL-1β上升到了2倍以上, 而肝脏中TNFα和IL-1β的mRNA表达水平也是升高的. 葛根素能够明显下调血清中TNFα和IL-1β的水平和肝脏中这两者的mRNA水平, 这说明葛根素在MCD诱导的NASH模型中具有抗炎作用. H&E染色也证实了这一点. 模型组小鼠肝脏中炎性细胞集聚明显, 而葛根素干预后其炎性细胞浸润明显减少(图2). 除了改善炎症之外, 葛根素还改善了小鼠肝脏的纤维化情况. 本研究肝脏天狼猩红染色显示, MCD饮食能够引起肝脏纤维化, 而加入葛根素后, 肝脏纤维化明显改善. 实时荧光定量PCR显示, 葛根素能够明显下调纤维化基因的表达(图6). 综上, 本研究证明, 葛根素可以改善肝脏损伤、改善肝脏炎症和纤维化.

氧化应激是NASH发生发展的重要因素[15]. 氧化应激促进脂质的沉积和脂质过氧化, 激活库佛细胞和肝星状细胞从而引起炎症反应和肝纤维化[15,16]. 与模型组相比, 葛根素可以显著上调肝脏中抗氧化因子GSH和SOD的活性, 并且能够降低肝脏中脂质过氧化产物MDA的水平(图7).

Nrf2是抑制氧化应激反应的关键调节因子, 在氧化应激时, 游离的Nrf2易位到细胞核并结合到抗氧化酶反应元件上, 促进多种抗氧化酶的转录, 发挥抗氧化作用[6,7]. Sharma等[17]发现, 激活Nrf2可明显降低内质网应激反应, 下调炎症基因的表达, 改善肝脏纤维化, 降低氧化应激标志物的表达, 并进一步减轻NASH中的纤维化. 既往研究表明[18,19], 上调Nrf2能够明显改善饮食诱导的小鼠肝脏中的气球样变、脂肪变和炎症. 上调小鼠肝脏Nrf2后, 可预防NASH的纤维化进展[20]. 本实验饮食中加入葛根素后, 小鼠肝脏组织细胞核内的Nrf2的表达明显上调, 其靶基因HO-1在细胞浆中的表达也上调, 说明葛根素对小鼠MCD饮食诱导的NASH的改善作用可能与上调Nrf2通路抑制肝细胞氧化应激有关. 本研究首次发现, 葛根素可能能够通过上调Nrf2改善MCD诱导的小鼠NASH. 未来, 需要Nrf2基因敲除小鼠实验来进一步证实这一点.

4 结论

葛根素对MCD诱导的小鼠NASH模型有保护作用, 其主要通过减轻氧化应激, 抑制炎症反应从而减少脂质沉积, 减弱肝脏纤维化. 葛根素抑制NASH的进展, 减轻炎症和纤维化, 可能与葛根素上调Nrf2通路抑制氧化应激相关. 本研究为深入了解NASH的发病机制提供了新的思路, 并为葛根素作为抗NASH的潜在药物提供了进一步的证据.

文章亮点

实验背景

非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)是非酒精性脂肪性肝病向肝硬化和肝癌发展的关键阶段. 目前仍然缺乏治疗NASH的有效药物. 葛根素对NASH有改善作用, 但其机制未明确.

实验动机

本研究试图探讨葛根素对小鼠NASH的改善作用及对细胞核内转录因子NF-E2相关因子2(NF-E2-related factor 2, Nrf2)信号通路的影响, 旨在为开发的治疗药物提供思路.

实验目标

本研究旨在通过建立蛋氨酸胆碱缺乏饮食诱导的小鼠NASH模型, 观察葛根素对肝炎的改善作用以及对炎症和氧化应激的影响, 并分析其对Nrf2信号通路相关蛋白的影响.

实验方法

本研究成功建立蛋氨酸胆碱缺乏饮食诱导的小鼠NASH模型, 并给予葛根素口服治疗, 观察小鼠肝脏标本和炎症标本以检测肝脏组织病理损伤情况, 血清转氨酶、肝脏脂质、肝脏炎症指标、肝脏氧化应激标志物的水平.

实验结果

给予葛根素治疗后, 小鼠血清中的转氨酶下降, 肝脏中甘油三酯含量和胆固醇含量降低, 炎症和纤维化改善, 抗氧化因子谷胱甘肽和超氧化物歧化酶活性显著升高, 脂质过氧化标志物丙二醛是显著降低.

实验结论

葛根素能够改善NASH小鼠转氨酶水平、肝脏炎症、纤维化和氧化应激水平, 其机制可能是通过调控Nrf2通路实现的.

展望前景

目前仅对动物实验进行研究, 未来需要Nrf2基因敲除小鼠实验来进一步证实我们的结论, 并为葛根素作为抗NASH的潜在药物提供进一步的证据.

5 参考文献

1 Riazi K, Azhari H, Charette JH, Underwood FE, King JA, Afshar EE, Swain MG, Congly SE, Kaplan GG, Shaheen AA. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2022; 7: 851-861 [PMID: 35798021 DOI: 10.1016/s2468-1253(22)00165-0]

2 Yan M, Man S, Ma L, Gao W. Comprehensive molecular mechanisms and clinical therapy in nonalcoholic steatohepatitis: An overview and current perspectives. *Metabolism* 2022; 134: 155264 [PMID: 35810782 DOI: 10.1016/j.metabol.2022.155264]
3 Jing X, Zhou J, Zhang N, Zhao L, Wang S, Zhang L, Zhou F. A Review of the Effects of Puerarin on Glucose and Lipid Metabolism in Metabolic Syndrome: Mechanisms and Opportunities. *Foods* 2022; 11 [PMID: 36496749 DOI: 10.3390/foods11233941]
4 冷超, 李大威, 李强. 不同强度的运动联合葛根素对非酒精性脂肪肝大鼠模型的治疗及其机制研究. 中华中医药学刊 2018; 36: 452-455 [DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2018.02.052]
5 胡波, 徐颖, 丁辉, 方学奇, 王天宝. 葛根素通过抑制iκbα/nf-κbp65信号轴缓解大鼠非酒精性脂肪肝损伤. 广州中医药大学学报 2021; 38: 366-372 [DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2021.02.026]
6 He F, Ru X, Wen T. NRF2, a Transcription Factor for Stress Response and Beyond. *Int J Mol Sci* 2020; 21 [PMID: 32640524 DOI: 10.3390/ijms21134777]
7 G Bardallo R, Panisello-Roselló A, Sanchez-Nuno S, Alva N, Roselló-Catafau J, Carbonell T. Nrf2 and oxidative stress in liver ischemia/reperfusion injury. *FEBS J* 2022; 289: 5463-5479 [PMID: 34967991 DOI: 10.1111/febs.16336]
8 Barreby E, Chen P, Aouadi M. Macrophage functional diversity in NAFLD - more than inflammation. *Nat Rev Endocrinol* 2022; 18: 461-472 [PMID: 35534573 DOI: 10.1038/s41574-022-00675-6]
9 Wang D, Bu T, Li Y, He Y, Yang F, Zou L. Pharmacological Activity, Pharmacokinetics, and Clinical Research Progress of Puerarin. *Antioxidants (Basel)* 2022; 11 [PMID: 36358493 DOI: 10.3390/antiox11112121]
10 Gong MJ, Zhu CY, Zou ZJ, Han B, Huang P. Therapeutic potential of puerarin against methionine-choline-deficient diet-induced non-alcoholic steatohepatitis determined by combination of (1) H NMR spectroscopy-based metabonomics and 16S rRNA gene sequencing. *J Pharm Biomed Anal* 2021; 197: 113964 [PMID: 33601157 DOI: 10.1016/j.jpba.2021.113964]
11 Bessone F, Razori MV, Roma MG. Molecular pathways of nonalcoholic fatty liver disease development and progression. *Cell Mol Life Sci* 2019; 76: 99-128 [PMID: 30343320 DOI: 10.1007/s00018-018-2947-0]
12 Huby T, Gautier EL. Immune cell-mediated features of non-alcoholic steatohepatitis. *Nat Rev Immunol* 2022; 22: 429-443 [PMID: 34741169 DOI: 10.1038/s41577-021-00639-3]
13 Xin X, Jin Y, Wang X, Cai B, An Z, Hu YY, Feng Q. A Combination of Geniposide and Chlorogenic Acid Combination Ameliorates Nonalcoholic Steatohepatitis in Mice by Inhibiting Kupffer Cell Activation. *Biomed Res Int* 2021; 2021: 6615881 [PMID: 34095305 DOI: 10.1155/2021/6615881]
14 Zhou J, Zhang N, Aldhahrani A, Soliman MM, Zhang L, Zhou F. Puerarin ameliorates nonalcoholic fatty liver in rats by regulating hepatic lipid accumulation, oxidative stress, and inflammation. *Front Immunol* 2022; 13: 956688 [PMID: 35958617 DOI: 10.3389/fimmu.2022.956688]
15 Chen Z, Tian R, She Z, Cai J, Li H. Role of oxidative stress in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Free Radic Biol Med* 2020; 152: 116-141 [PMID: 32156524 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.02.025]
16 Manne V, Handa P, Kowdley KV. Pathophysiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease/Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clin Liver Dis* 2018; 22: 23-37 [PMID: 29128059 DOI: 10.1016/j.cld.2017.08.007]
17 Sharma RS, Harrison DJ, Kisielewski D, Cassidy DM, McNeilly AD, Gallagher JR, Walsh SV, Honda T, McCrimmon RJ, Dinkova-Kostova AT, Ashford MLJ, Dillon JF, Hayes JD. Experimental Nonalcoholic Steatohepatitis and Liver Fibrosis Are Ameliorated by Pharmacologic Activation of Nrf2 (NF-E2 p45-Related Factor 2). *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2018; 5: 367-398 [PMID: 29552625 DOI: 10.1016/j.jcmgh.2017.11.016]
18 Liu X, Huang K, Niu Z, Mei D, Zhang B. Protective effect of isochlorogenic acid B on liver fibrosis in non-alcoholic steatohepatitis of mice. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2019; 124: 144-153 [PMID: 30180301 DOI: 10.1111/bcpt.13122]
19 李国莺, 陈文静, 贾步云, 何祥, 汪丹丹, 陈光亮. 地奥心血康上调nrf2/ho-1信号通路改善小鼠非酒精性脂肪性肝炎的实验研究. 中国中药杂志 2022; 47: 2491-2499 [DOI: 10.19540/j.cnki.cjcmm.20211115.401]
20 Mohs A, Otto T, Schneider KM, Peltzer M, Boekschoten M, Holland CH, Hudert CA, Kalveram L, Wiegand S, Saez-Rodriguez J, Longerich T, Hengstler JG, Trautwein C. Hepatocyte-specific NRF2 activation controls fibrogenesis and carcinogenesis in steatohepatitis. *J Hepatol* 2021; 74: 638-648 [PMID: 33342543 DOI: 10.1016/j.jhep.2020.09.037]

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5月8日; 31(9): 361-368

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i9.361

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

基础研究 BASIC RESEARCH

贝飞达、益君康、思连康及金双歧对洛哌丁胺导致便秘的影响

余婧婷, 程小英, 詹 扬, 李颖萌, 刘文君

余婧婷, 程小英, 詹扬, 李颖萌, 刘文君, 江中药业股份有限公司 江西省南昌市 330096

余婧婷, 中级研究员, 主要从事肝脏、胃肠道疾病方面的基础研究.

作者贡献分布: 此课题由余婧婷和刘文君设计; 研究过程由余婧婷和程小英操作完成; 研究所用试剂由詹扬和李颖萌提供; 数据分析由余婧婷完成; 本论文由余婧婷完成.

通讯作者: 刘文君, 博士, 330096, 江西省南昌市高新开发区火炬大街788号, 江中药业股份有限公司. crjzliuwenjun@163.com

收稿日期: 2023-02-27
修回日期: 2023-03-31
接受日期: 2023-04-24
在线出版日期: 2023-05-08

Effects of Bifido, Yijunkang, Siliankang, and Golden Bifid on loperamide induced constipation

Jing-Ting Yu, Xiao-Ying Cheng, Yang Zhan, Ying-Meng Li, Wen-Jun Liu

Jing-Ting Yu, Xiao-Ying Cheng, Yang Zhan, Ying-Meng Li, Wen-Jun Liu, Jiangzhong Pharmaceutical Co., Ltd, Nanchang 330096, Jiangxi Province, China

Corresponding author: Wen-Jun Liu, Doctor, Jiangzhong Pharmaceutical Co., Ltd, No. 788 Huoju Street, Gaoxin District, Nanchang 330096, Jiangxi Province, China. crjzliuwenjun@163.com

Received: 2023-02-27
Revised: 2023-03-31
Accepted: 2023-04-24
Published online: 2023-05-08

Abstract

BACKGROUND

Constipation is a common gastrointestinal disorder and a risk factor for colorectal cancer. Probiotics are the most widely used microecological agents for the treatment of constipation in clinical practice. Common intestinal microecological drugs include Bifido, Yijunkang, Siliankang, Golden Bifid, *etc*. They have different composition and may have different therapeutic effects on constipation.

AIM

To compare the effects of the four microecological agents in a rat model of constipation and to assess the effects of these probiotics on constipation-related indicators.

METHODS

Rats were randomly divided into six groups: Control group, model group, Bifido group, Yijunkang group, Siliankang group, and Golden Bifid group, with 10 rats in each group. The body weight, fecal quantity, shape, and water content, and intestinal transit rate of rats in each group were measured. Hematoxylin-eosin staining was performed to observe the pathological changes in the intestine of rats in each group. The expression level of intestinal mucin was analyzed by Alcian blue staining.

RESULTS

There were no significant changes in body weight and fecal water content of rats in each group. Compared to the model group, the quantity of feces ($P < 0.01$), intestinal transit rate ($P < 0.05$), intestinal mucosal thickness ($P < 0.01$), and mucin expression level ($P < 0.01$) were significantly increased in the Bifido group. Intestinal transit rate ($P < 0.05$) and mucin expression ($P < 0.001$) were significantly increased in the Yijunkang group. Increased intestinal transit rate and mucin level were observed in the Siliankang group ($P < 0.05$), and increased mucin expression was observed in the Golden Bifid group ($P < 0.01$).

CONCLUSION

The four microecological preparations improve constipation to varying degrees, of which Bifido has the best effect. Bifido

can significantly increase the quantity of feces and intestinal transit rate of constipation rats, increase the expression level of mucin, promote the secretion of intestinal mucus, improve gastrointestinal peristalsis, and relieve constipation related symptoms.

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

Key Words: Probiotics; Constipation; Loperamide; Intestinal flora; Bifido; Yijunkang; Siliankang; Golden bifid

Citation: Yu JT, Cheng XY, Zhan Y, Li YM, Liu WJ. Effects of Bifido, Yijunkang, Siliankang, and Golden Bifid on loperamide induced constipation. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(9): 361-368
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i9/361.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i9.361

摘要

背景

便秘是常见的胃肠道疾病, 也是结直肠癌的危险因素. 益生菌是临床使用最广泛的用于治疗便秘的微生态制剂, 常见肠道微生态药品有贝飞达、益君康、思连康、金双岐等, 它们的菌株组成成分不同, 对便秘的治疗效果可能也不同.

目的

探究并比较这4种微生态制剂对便秘模型大鼠的作用, 并评估这些益生菌对便秘相关指标的影响.

方法

将大鼠随机分为对照组(Control)、模型组(Model)、贝飞达组(Bifido)、益君康组(Yijunkang)、思连康组(Siliankang)和金双歧(Golden bifid)组, 每组10只. 测定各组大鼠的体重、粪便数量、形态、含水率及肠道推进率; HE染色观察各组大鼠肠道的病理学改变; 阿尔新蓝染色分析肠道粘蛋白的表达水平.

结果

各组大鼠的体重及粪便含水率没有显著变化; 相对于模型组, 贝飞达组的粪便数量(P<0.01)、肠道推进率(P<0.05)、肠粘膜厚度(P<0.01)、粘蛋白表达水平(P<0.01)显著增加; 益君康组肠道推进率(P<0.05)和粘蛋白表达(P<0.001)显著增加; 思连康组的肠道推进率及粘蛋白水平增加(P<0.05); 金双歧组观察粘蛋白表达增加(P<0.01).

结论

这4种微生态制剂均被发现可以在不同程度上改善便秘, 其中贝飞达的改善效果最佳. 本研究结果表明, 贝飞达可以显著增加便秘大鼠的粪便数量及肠道转运率, 增加粘蛋白的表达水平, 促进肠道粘液分泌, 改善大鼠胃肠蠕动, 缓解便秘相关症状.

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

关键词: 益生菌; 便秘; 洛哌丁胺; 肠道菌群; 贝飞达; 益君康; 思连康; 金双歧

核心提要: 贝飞达、益君康、思连康和金双歧能改善洛哌丁胺诱导便秘模型大鼠的粪便数量及肠道推进率, 且此作用与这些益生菌制剂增加粘蛋白表达有关.

文献来源: 余婧婷, 程小英, 詹扬, 李颖萌, 刘文君. 贝飞达、益君康、思连康及金双歧对洛哌丁胺导致便秘的影响. 世界华人消化杂志 2023; 31(9): 361-368
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i9/361.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i9.361

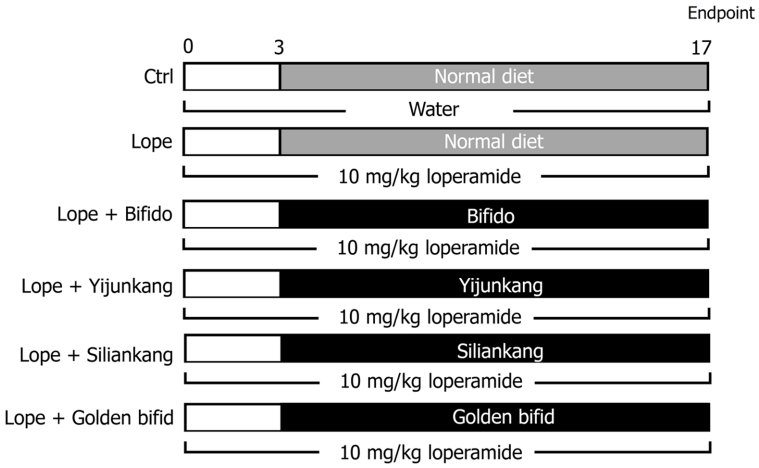
0 引言

便秘是世界范围内最常见的胃肠道疾病之一, 据报道患病率为2%至30%, 尤其是在老年人当中[1,2]. 便秘也是结直肠癌、肠易激综合征和其他胃肠道疾病的危险因素[3]. 结肠是培养肠道菌群的重要容器, 众多研究已经揭示了这些肠道微生物群在人类健康中的重要作用. 早在1998年, 就有研究确定了便秘患者与健康人群的肠道微生物群存在显著差异[4]. 这些差异表明, 便秘相关症状可能通过引入肠道菌群或修复肠道微环境的益生菌而得到缓解.

益生菌被定义为活的微生物, 适当的补充益生菌可以改善宿主的健康. 益生菌主要通过产生抗菌肽、同化膳食纤维、调节脂肪储存、调节黏膜免疫或调节肠道菌群发挥有益功能[5]. 人们越来越关注益生菌作为恢复或改善胃肠道转运的潜在药物. 研究表明[6,7], 益生菌可以通过增加肠道蠕动和软化粪便稠度来减少全肠道转运时间并增加排便频率, 从而改善便秘.

益生菌的效果因菌株而异[8,9], 由于便秘的多样性和复杂性, 使用混合菌株可能比使用单一菌株更有效. 贝飞达是长型双歧杆菌、嗜酸乳杆菌、粪肠球菌经适当配合而成的活菌制剂; 益君康是由中国株嗜酸乳杆菌、日本株嗜酸乳杆菌、粪链球菌及枯草杆菌等四种菌粉组成的复方制剂; 思连康是由婴儿双歧杆菌、嗜酸乳杆菌、粪肠球菌、蜡样芽孢杆菌组成的复方制剂; 金双歧是由长型双歧杆菌、保加利亚乳杆菌和嗜热链球菌组成. 这些益生菌制剂的各组分组成了一个在不同条件下都能生长、作用快而持久的联合菌群, 服用后可以在肠道黏膜表面形成生物屏障, 维持人体肠道正常的生理功能.

选择出在改善便秘方面表现优异的益生菌制剂, 将为便秘患者提供便利. 在本研究中, 我们选择了市场上



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i9.361 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 1 实验流程图. Ctrl: 对照; Loperamide、Lope: 洛哌丁胺; Bifido: 贝飞达; Yijunkang: 益君康; Siliankang: 思连康; Golden bifid: 金双歧; Normal diet: 正常饮食; Water: 水; Endpoint: 实验终点.

常见的几种益生菌制剂, 包括贝飞达、益君康、思连康和金双歧, 通过建立洛哌丁胺诱导的大鼠便秘模型, 并检测粪便参数、胃肠道转运率、肠粘膜厚度及结肠粘蛋白的表达, 来探究各益生菌制剂改善便秘的作用.

1 材料和方法

1.1 材料 贝飞达购自晋城海斯制药有限公司; 益君康购自通化金马药业集团股份有限公司; 思连康购自杭州远大生物制药有限公司; 金双歧购自内蒙古双奇药业股份有限公司; 伊文思蓝染色液(浓度1%)购自上海源叶生物科技有限公司. 盐酸洛哌丁胺(纯度≥98%)和羧甲基纤维素购自上海阿拉丁生化科技股份有限公司; HE染色试剂盒和阿尔新蓝染液购自武汉赛维尔生物科技有限公司.

1.2 方法

1.2.1 便秘模型的建立及实验方案: 雄性SD大鼠, 体重(200-220) g, (6-8)周龄, 由浙江维通利华实验动物技术有限公司提供, 许可证号为SCXK(浙)2019-0001. 大鼠饲养在江中药业动物实验中心, 许可证号为SYXK(赣)2020-004, 于清洁级环境中饲养. 实验室温度(24±2) ℃; 相对湿度(45-65)%; 光照周期: 12 h(日)/12 h(夜). 所有动物实验均严格按照江中药业实验动物管理和伦理委员会的规定进行.

将60只(200-220) g雄性SD大鼠分为六组, 分别为对照组、模型组、贝飞达组、益君康组、思连康组和金双歧组, 每组10只. 采用10 mg/kg的洛哌丁胺造模, 每只大鼠以250 g为例按照2.5 mL灌胃, 连续造模17 d, 实验流程如图1所示. 于造模后的第4天模型组给予蒸馏水, 各给药干预组分别按照说明书中的人用最大剂量换算成大鼠的给药剂量, 即贝飞达为0.22 g/kg、益君康为0.31 g/kg、思连康为0.47 g/kg和金双歧为0.62 g/kg, 连续给药至第17天, 即给药天数为14 d.

1.2.2 统计粪便数量: 在洛哌丁胺干预及给药期间每2 d收集一次粪便, 收集相同时间内各组大鼠的粪便, 计数.

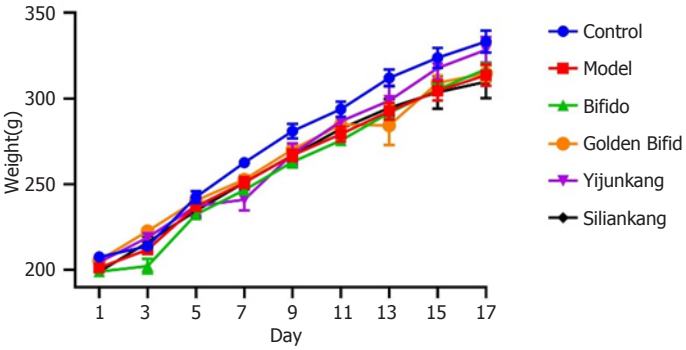
1.2.3 测量粪便含水率: 收集各组大鼠一定时间内的应激粪便, 称湿重; 60 ℃恒温24 h烘干, 称干重. 按照公式计算: 粪便含水率 = (粪便湿重-粪便干重)/粪便湿重×100%.

1.2.4 伊文思蓝糊剂的配制: 8 g淀粉、16 g奶粉、8 g糖、5 g羧甲基纤维素和7 mL 1%伊文思蓝溶液溶于约250 mL蒸馏水中, 混匀后定容至300 mL的蓝色半固体糊状物.

1.2.5 测量肠道推进率: 实验终点大鼠禁食 12 h, 每只大鼠给予2 mL伊文思蓝糊剂灌胃, 20 min后处死解剖剥离大鼠的整个肠段, 放在玻璃平板上, 测定幽门至回盲部全长及幽门到伊文思蓝前沿的距离, 用公式计算推进百分率: 肠道推进率% = 蓝色前端与幽门的距离/小肠全长×100%.

1.2.6 组织病理学分析: 大鼠结肠组织用生理盐水清洗, 放入4%组织固定液中固定、脱水、透明、浸蜡、包埋, 制成蜡块和石蜡切片. 这些石蜡切片用苏木精和伊红(Servicebio, China)染色. 在光学显微镜(Leica Microsystems, Switzerland)下观察这些切片的形态特征. 对于粘蛋白的定位, 采用阿尔新蓝(Servicebio, China)染色, 在光学显微镜下观察阿尔新蓝的隐窝形态特征. 使用Image Pro软件对每个样本至少5个视野进行分析.

统计学处理 数据用平均值±标准误(mean±SE)表示, 采用单因素方差(One-way ANOVA)分析, 然后以



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i9.361 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 2　益生菌制剂对体重变化的影响. Control: 正常组; Model: 模型组; Bifido: 贝飞达组; Yijunkang: 益君康组; Siliankang: 思连康组; Golden Bifid: 金双歧组.

Dunnet法作组间两两比较. 分析结果以P<0.05 认为差异具有统计学意义, P<0.001认为具有极显著性差异. 所有数据均采用GraphPad Prism 8.0统计软件包进行分析.

2 结果

2.1 益生菌制剂对体重变化的影响 在整个实验过程中, 每隔一天进行大鼠称重, 将体重数据绘制成折线图. 如图2所示, 正常组大鼠体重上升最快, 各给药组和模型组大鼠的体重上升速度较慢, 但与正常组相比差别不大, 各组没有统计学差异.

2.2 益生菌制剂对粪便参数的影响 粪便颗粒数被用作评价便秘缓解常见指标, 图3A显示, 洛哌丁胺致便秘后的模型组与对照组相比, 粪便颗粒数减少, 有显著差异. 相比于模型组, 贝飞达和益君康的摄入可以增加粪便排泄数量, 并具有显著性差异. 至于思连康和金双歧组, 粪便数量虽然比模型组多, 但无统计学意义.

图3B是分别是正常组、模型组、贝飞达组、益君康组、思连康组以及金双歧组大鼠在10 min内排出粪便的代表性图片. 正常组大鼠的粪便形状多呈长条形, 颗粒较大; 而模型组大鼠的粪便小而短, 符合便秘的特征. 而分别给予贝飞达、益君康、思连康和金双歧之后, 短小的粪便状态均得以一定的改善, 其中以贝飞达组改善效果最佳.

不同组大鼠的粪便样品的粪便含水率如图3C, 模型组的粪便含水率(57.0%)低于正常组(65.8%), 二者没有显著差异, 思连康(63.2%)和金双歧(60.7%)的粪便含水率高于模型组, 均无统计学意义.

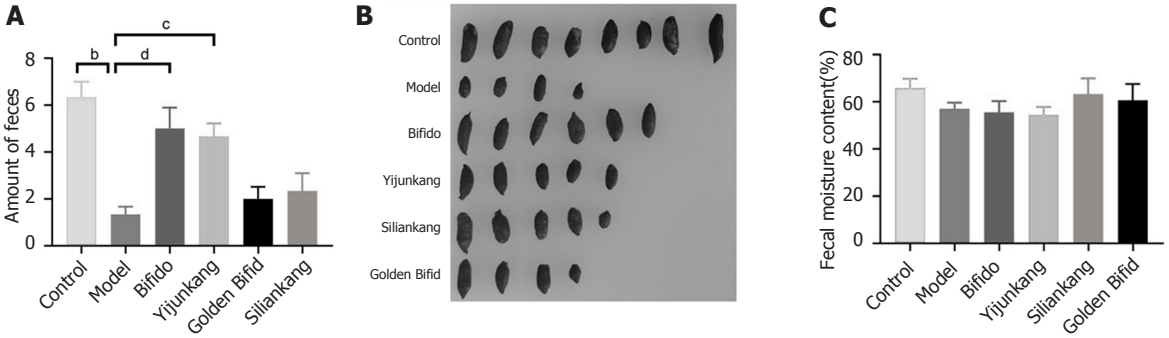
2.3 益生菌制剂对肠道推进率的影响 图4显示的是各组大鼠的肠道推进率, 从图中可以看到, 模型组大鼠(60.6%)的肠道推进率显著低于正常组(68.8%), 表明洛哌丁胺可减慢肠道蠕动. 与模型组相比, 贝飞达干预组(67.0%)和思连康干预组(67.8%)的肠道推进率增加, 具有显著性差异, 表明贝飞达和思连康可以促进肠道蠕动. 另外, 虽然金双歧(63.1%)和益君康(64.4%)干预组的大鼠肠道推进率均高于模型组, 但没有统计学意义.

2.4 益生菌制剂对结肠病理结构及粘蛋白表达的影响 基于上述初步结果, 为了进一步观察益生菌制剂对肠粘膜的影响, 采用苏木精和伊红染色观察肠道形态特征(图5A), 相比于正常组, 模型组大鼠结肠上皮细胞排列紊乱, 杯状细胞大量破裂, 粘膜层褶皱减少, 肠道损伤严重. 经不同益生菌干预后, 贝飞达组和思连康组较模型组肠黏膜形态部分恢复. 对结肠粘膜厚度进行统计(图5B), 模型组的肠道粘膜厚度显著低于正常组(P<0.01); 诱导便秘后, 仅贝飞达组(186 μm)的肠道粘膜厚度明显高于模型组(P<0.05), 而益君康(162 μm)、思连康(167 μm)以及金双歧(178 μm)组与模型组相比虽有增加, 但无统计学差异.

为了观察排便刺激作用是否伴随着隐窝的变化, 使用光学显微镜观察阿尔新蓝染色后的分泌粘液的细胞, 即隐窝细胞(图5C), 并对蓝色区域的面积进行统计(图5D). 观察到正常组隐窝杯状细胞中的粘蛋白染色规律地集中在结肠中, 而模型组中由于杯状细胞的缺失, 蓝色面积减少, 隐窝细胞面积明显小于正常组(P<0.001). 相反, 与模型组相比, 贝飞达(P<0.01)、益君康(P<0.001)、思连康(P<0.05)及金双歧(P<0.01)组均观察隐窝细胞面积的增加.

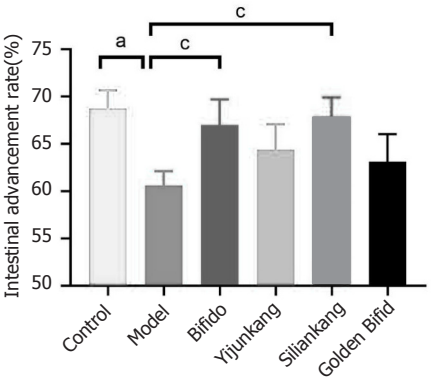
3 讨论

便秘是一种非常普遍的胃肠道疾病, 在世界范围内常有发生, 严重损害患者生活质量. 同时便秘可导致病菌在结肠积聚, 增加胃肠道疾病风险, 如肠易激综合征[10]和结直肠癌[11]. 肠道菌群与人类健康息息相关, 参与人体的吸收、代谢及免疫功能[12], 便秘患者体内的肠道菌群往往发生了重大改变. 因此, 补充益生菌制剂对于改善便秘是必要的. 有文献报道, 腹部按摩联合贝飞达可以有效预防



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i9.361 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 3　益生菌制剂对粪便参数的影响. A: 各组大鼠相同时间内的粪便数量; B: 各组大鼠相同时间内的粪便的代表图片; C: 各组大鼠的粪便含水率(数据以每组的平均值 ± SEM表示). 与正常组相比, $^{b}P<0.001$; 与模型组相比, $^{c}P<0.05$, $^{d}P<0.01$. Control: 正常组; Model: 模型组; Bifido: 贝飞达组; Yijunkang: 益君康组; Siliankang: 思连康组; Golden Bifid: 金双歧组; Amount of feces: 粪便数量; Fecal moisture content: 粪便含水率.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i9.361 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 4　实验终点时各组大鼠的肠道推进率. 数据以每组的平均值 ± SEM表示, 与正常组相比, $^{a}P<0.01$; 与模型组相比, $^{c}P<0.05$. Control: 正常组; Model: 模型组; Bifido: 贝飞达组; Yijunkang: 益君康组; Siliankang: 思连康组; Golden Bifid: 金双歧组; Intestinal advancement rate: 肠道推进率.

化疗后的便秘症状[13]. 益君康多用于治疗腹泻[14]、消化不良等症状[15], 未见有便秘相关报道. 思连康则多见于与其他药物联用来改善便秘[16-18]. 金双歧可见便秘[19]及腹泻型肠易激相关报道[20], 此外, 金双歧还可以减轻大肠杆菌K1诱导的粘蛋白缺失[21], 从而保护肠粘膜屏障. 以上可知, 除益君康未见便秘相关报道, 虽然贝飞达、思连康和金双歧均有与便秘相关报道, 但这些制剂对于改善便秘的效果没有直观的比较. 本研究通过建立洛哌丁胺诱导的大鼠便秘模型, 评价这四种益生菌制剂对便秘的改善作用.

在本研究中, 通过检测大鼠的体重变化、粪便参数、肠道推进率及结肠的病理结构和粘蛋白表达, 来评价各益生菌制剂对便秘的效果. 结果显示各组大鼠在造模和益生菌干预期间体重没有明显变化, 但在某种程度上说明了洛哌丁胺诱导便秘的大鼠对这些益生菌制剂有较好的耐受能力. 关于粪便参数, 粪便数量、粪便含水率及粪便颗粒状态均能够反应便秘的严重程度, 本研究证明, 贝飞达和益君康能够显著增加大鼠的排便数量, 此外, 贝飞达还能较好地改善粪便状态. 以上结果说明, 贝飞达和益君康在改善粪便数量和质量方面优于思连康和金双歧.

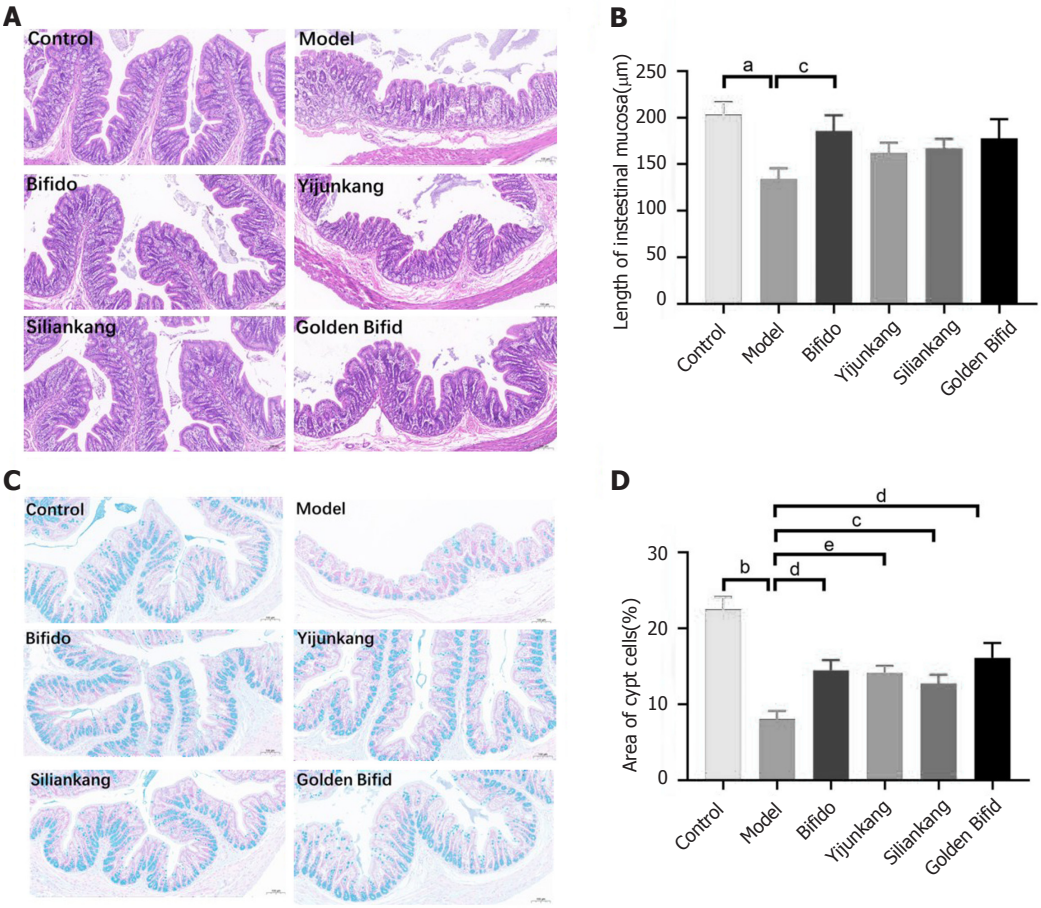
关于粪便含水率, 很多研究采用的是收集大鼠在一段时间内的粪便, 笔者认为在实际操作过程中, 便秘的大鼠较难在短时间内排出足够数量的粪便用于统计, 暴露在空气中的粪便, 其含水率会随着时间的延长而降低, 并且这种变化受到实验环境及粪便大小等多种因素影响, 为非线性变化. 在长时间等待大鼠排便过程中, 实际测得粪便含水率会受到影响. 本研究中, 笔者首次采用大鼠应激粪便粪便用于检测粪便含水率, 即通过按摩、刺激大鼠肛门附近位置, 使大鼠能够在短时间内排出足够数量的粪便用于统计. 与他人研究结果不同的是, 本研究显示这四种益生菌制剂对应激粪便含水率无影响; 此外, 早期研究表明[22]洛哌丁胺在基础条件下不影响水的吸收, 我们猜测洛哌丁胺造成的便秘不改变粪便的含水率.

良好的肠道运动可以促进排便, 而肠道运动能力可以通过肠道推进率来确认. 本研究发现贝飞达和思连康具有显著促进肠道推进率的作用, 说明贝飞达和思连康

表 1　各益生菌制剂对便秘指标的显著性差异

	体重	粪便含水率	粪便数量	肠道推进率	粘膜厚度	隐窝面积
贝飞达	–	–	[d]	[c]	[c]	[d]
益君康	–	–	[c]	–	–	[e]
思连康	–	–	–	[c]	–	[c]
金双歧	–	–	–	–	–	[d]

[c]P<0.05. [d]P<0.01. [e]P<0.001.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i9.361 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 5　益生菌制剂对结肠病理结构及粘蛋白表达的影响. A: 结肠组织H&E染色; B: 结肠粘膜厚度; C: 结肠组织阿尔新蓝染色; D: 结肠隐窝面积. 比例尺: 100×; 数据以每组的平均值±SEM表示. 与正常组相比, [a]P<0.01, [b]P<0.001; 与模型组相比, [c]P<0.05, [d]P<0.01, [e]P<0.001. Control: 正常组; Model: 模型组; Bifido: 贝飞达组; Yijunkang: 益君康组; Siliankang: 思连康组; Golden Bifid: 金双歧组; Length of instestinal mucosa: 粘膜厚度; Area of cypt cells: 隐窝细胞面积.

可以通过增加胃肠蠕动改善便秘. 组织学分析被广泛用于证明便秘动物肠道的显著变化. 本研究表明贝飞达可以显著改善洛哌丁胺造成的肠粘膜受损, 虽然益君康、思连康和金双歧也可以在一定程度上改善肠道损伤, 但没有观察到显著差异. 阿尔新蓝用于染色隐窝细胞, 这些细胞参与粘蛋白的产生, 粘蛋白是管腔粘液的主要成分, 可保护结肠粘膜免受机械和化学损伤[23]. 洛哌丁胺能减少隐窝细胞中粘蛋白的合成和储存[24]. 本研究发现, 这四种益生菌制剂均能够可以改善粘蛋白的产生, 减少结肠粘膜暴露于潜在的风险因素, 降低粘膜损伤.

4 结论

如表1所示, 在四种益生菌制剂中, 发现贝飞达、益君康、思连康均能改善一些便秘指标, 其中贝飞达具有最优的改善效果. 结果显示, 贝飞达和益君康可以改善一些粪便参数; 贝飞达和思连康可提高推进率, 改善排泄

功能; 初步探究机制发现, 这些益生菌制剂均可以保护杯状细胞、改善结肠粘蛋白的表达.

文章亮点

实验背景

便秘是一种常见的胃肠功能紊乱的疾病, 长期便秘影响人们的生活质量. 研究表明益生菌可以良好地改善缓解便秘的症状, 但目前市场上益生菌制剂众多, 且疗效不一.

实验动机

从市场中常见的几种益生菌制剂中筛选出具有较好改善便秘症状的潜在益生菌制剂.

实验目标

探究贝飞达、益君康、思连康、金双歧在洛哌丁胺诱导的大鼠便秘模型中的作用及潜在的机制.

实验方法

建立洛哌丁胺诱导的大鼠便秘模型, 并给予贝飞达、益君康、思连康、金双歧治疗, 收集大鼠的粪便和结肠组织, 通过大鼠体重、粪便数量、粪便含水率、肠道推进率、H&E染色及阿尔新蓝染色评估这些益生菌制剂在便秘大鼠中能否发挥有益作用.

实验结果

贝飞达可以增加便秘大鼠的粪便数量和肠道推进率, 并且增加了粘膜厚度及隐窝面积. 益君康可以增加便秘大鼠的粪便数量以及肠隐窝面积. 思连康可以增加大鼠的肠道推进率及肠隐窝面积. 金双歧可以增加肠隐窝面积.

实验结论

贝飞达、益君康、思连康、金双歧均能改善便秘大鼠的一些指标, 其中以贝飞达改善效果最佳.

展望前景

本研究可以为便秘患者挑选择益生菌制剂提供了一定的参考.

5 参考文献

1 Dimidi E, Christodoulides S, Fragkos KC, Scott SM, Whelan K. The effect of probiotics on functional constipation in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2014; 100: 1075-1084 [PMID: 25099542 DOI: 10.3945/ajcn.114.089151]

2 Koebnick C, Wagner I, Leitzmann P, Stern U, Zunft HJ. Probiotic beverage containing Lactobacillus casei Shirota improves gastrointestinal symptoms in patients with chronic constipation. *Can J Gastroenterol* 2003; 17: 655-659 [PMID: 14631461 DOI: 10.1155/2003/654907]

3 Shimotoyodome A, Meguro S, Hase T, Tokimitsu I, Sakata T. Decreased colonic mucus in rats with loperamide-induced constipation. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* 2000; 126: 203-212 [PMID: 10936760 DOI: 10.1016/s1095-6433(00)00194-x]

4 Zoppi G, Cinquetti M, Luciano A, Benini A, Muner A, Bertazzoni Minelli E. The intestinal ecosystem in chronic functional constipation. *Acta Paediatr* 1998; 87: 836-841 [PMID: 9736230 DOI: 10.1080/080352598750013590]

5 Ku S, Park MS, Ji GE, You HJ. Review on Bifidobacterium bifidum BGN4: Functionality and Nutraceutical Applications as a Probiotic Microorganism. *Int J Mol Sci* 2016; 17 [PMID: 27649150 DOI: 10.3390/ijms17091544]

6 Eskesen D, Jespersen L, Michelsen B, Whorwell PJ, Müller-Lissner S, Morberg CM. Effect of the probiotic strain bifidobacterium animalis subsp. Lactis, bb-12, on defecation frequency in healthy subjects with low defecation frequency and abdominal discomfort: A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Br J Nutr* 2015; 114: 1638-1646 [PMID: 26382580 DOI: 10.1017/S0007114515003347]

7 Wojtyniak K, Szajewska H. Systematic review: probiotics for functional constipation in children. *Eur J Pediatr* 2017; 176: 1155-1162 [PMID: 28762070 DOI: 10.1007/s00431-017-2972-2]

8 Presti I, D'Orazio G, Labra M, La Ferla B, Mezzasalma V, Bizzaro G, Giardina S, Michelotti A, Tursi F, Vassallo M, Di Gennaro P. Evaluation of the probiotic properties of new Lactobacillus and Bifidobacterium strains and their in vitro effect. *Appl Microbiol Biotechnol* 2015; 99: 5613-5626 [PMID: 25744647 DOI: 10.1007/s00253-015-6482-8]

9 Aloisio I, Santini C, Biavati B, Dinelli G, Cencič A, Chingwaru W, Mogna L, Di Gioia D. Characterization of Bifidobacterium spp. strains for the treatment of enteric disorders in newborns. *Appl Microbiol Biotechnol* 2012; 96: 1561-1576 [PMID: 22588500 DOI: 10.1007/s00253-012-4138-5]

10 Heidelbaugh JJ, Stelwagon M, Miller SA, Shea EP, Chey WD. The spectrum of constipation-predominant irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: US survey assessing symptoms, care seeking, and disease burden. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 580-587 [PMID: 25781368 DOI: 10.1038/ajg.2015.67]

11 Guérin A, Mody R, Fok B, Lasch KL, Zhou Z, Wu EQ, Zhou W, Talley NJ. Risk of developing colorectal cancer and benign colorectal neoplasm in patients with chronic constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 83-92 [PMID: 24832002 DOI: 10.1111/apt.12789]

12 Marchesi JR, Adams DH, Fava F, Hermes GD, Hirschfield GM, Hold G, Quraishi MN, Kinross J, Smidt H, Tuohy KM, Thomas LV, Zoetendal EG, Hart A. The gut microbiota and host health: a new clinical frontier. *Gut* 2016; 65: 330-339 [PMID: 26338727 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309990]

13 李昌跃, 田正良. 腹部按摩联合贝飞达预防急性白血病患者化疗后便秘的效果观察. 中国社区医师 2016; 32: 107-108

14 郭继兵. 复方嗜酸乳杆菌片治疗慢性腹泻疗效观察. 中国药师 2010; 13: 1801-1802

15 周巧芳. 益君康治疗儿童功能性消化不良27例临床观察. 中国医药指南 2013; 11: 170-171 [DOI: 10.15912/j.cnki.gocm.2013.27.384]

16 张钧侠. 思连康、中药煮散剂联合应用于小儿便秘治疗中的效果探讨. 中国医药指南 2017; 15: 57-58 [DOI: 10.15912/j.cnki.gocm.2017.31.042]

17 肖少华. 曲美布汀联合思连康治疗功能性便秘的临床疗效及安全性分析. 大家健康(学术版) 2015; 9: 159-160

18 张永春. 通便汤联合思连康治疗婴幼儿功能性便秘38例. 山东中医药大学学报 2015; 39: 144-145 [DOI: 10.16294/j.cnki.1007-659x.2015.02.015]

19 邓孝智, 谢晓丽. 双歧杆菌三联活菌联合乳果糖对儿童功能性便秘的疗效. 中国微生态学杂志 2020; 32: 1154-1156+1161 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.202010009]

20 周素芳, 徐思娅, 杨景林, 吴文尧, 王敏. 参苓固肠颗粒联合金双歧治疗腹泻型肠易激综合征脾胃虚弱的临床疗效观察. 中国微生态学杂志 2016; 28: 795-798 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201607012]
21 Zeng Q, He X, Puthiyakunnon S, Xiao H, Gong Z, Boddu S, Chen L, Tian H, Huang SH, Cao H. Probiotic Mixture Golden Bifido Prevents Neonatal Escherichia coli K1 Translocation via Enhancing Intestinal Defense. *Front Microbiol* 2017; 8: 1798 [PMID: 28979247 DOI: 10.3389/fmicb.2017.01798]
22 Hughes S, Higgs NB, Turnberg LA. Loperamide has antisecretory activity in the human jejunum in vivo. *Gut* 1984; 25: 931-935 [PMID: 6590431 DOI: 10.1136/gut.25.9.931]
23 Faderl M, Noti M, Corazza N, Mueller C. Keeping bugs in check: The mucus layer as a critical component in maintaining intestinal homeostasis. *IUBMB Life* 2015; 67: 275-285 [PMID: 25914114 DOI: 10.1002/iub.1374]
24 Shimotoyodome A, Meguro S, Hase T, Tokimitsu I, Sakata T. Sulfated polysaccharides, but not cellulose, increase colonic mucus in rats with loperamide-induced constipation. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 1482-1489 [PMID: 11478500 DOI: 10.1023/a:1010644021888]

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5月8日; 31(9): 369-376

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i9.369

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

术前全身炎症反应指数及预后营养指数对表浅型食管鳞癌患者预后的预测价值

王 晶, 丁雪丽, 田字彬

王晶, 丁雪丽, 田字彬, 青岛大学附属医院消化内科 山东省青岛市 266000

王晶, 硕士, 研究方向为消化道早期肿瘤.

作者贡献分布: 王晶主要负责该研究的数据收集、数据分析及论文的撰写; 丁雪丽负责论文的修改; 田字彬负责方案设计.

通讯作者: 田字彬, 博士, 主任医师, 266000, 山东省青岛市市南区江苏路16号, 青岛大学附属医院消化内科. tianzb@qdu.edu.cn

收稿日期: 2023-03-11
修回日期: 2023-04-06
接受日期: 2023-04-23
在线出版日期: 2023-05-08

Value of preoperative systemic inflammatory response index and prognostic nutritional index in predicting prognosis of patients with superficial esophageal squamous cell carcinoma

Jing Wang, Xue-Li Ding, Zi-Bin Tian

Jing Wang, Xue-Li Ding, Zi-Bin Tian, Department of Gastroenterology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266000, Shandong Province, China

Corresponding author: Zi-Bin Tian, PhD, Chief Physician, Department of Gastroenterology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, No. 16 Jiangsu Road, Shinan District, Qingdao 266000, Shandong Province, China. tianzb@qdu.edu.cn

Received: 2023-03-11
Revised: 2023-04-06
Accepted: 2023-04-23
Published online: 2023-05-08

Abstract

BACKGROUND

The treatment of superficial esophageal squamous cell carcinoma (SESCC) is mainly based on endoscopic and surgical procedures. For some patients, surgical treatment alone is associated with a poor prognosis. How to screen out patients with poor prognosis and give appropriate intervention is a challenge for clinicians. Therefore, it is very important to find more convenient and effective prognostic indicators for the survival of patients to guide further treatment.

AIM

To evaluate the prognostic value of peripheral blood systemic inflammatory response index (SIRI) and prognostic nutritional index (PNI) in patients with SESCC.

METHODS

The clinical, biochemical, and pathological data of 122 patients with SESCC were retrospectively analyzed. The optimal cut-off values of SIRI and PNI were determined using the receiver operating characteristic (ROC) curve. According to the optimal cut-off values of SIRI and PNI, the patients were divided into a low SIRI group and a high SIRI group, and a low PNI group and a high PNI group. The Kaplan-Meier (K-M) method was used for survival analysis, and the Log-rank method was used to evaluate the difference between groups. COX univariate and multivariate regression analyses were performed to determine the predictive factors for the prognosis of patients with SESCC.

RESULTS

The overall survival time of patients in the low SIRI group was significantly longer than that of patients in the high SIRI group ($P = 0.001$). The overall survival time of patients in the high PNI group was significantly longer than that of patients in the low PNI group ($P = 0.014$). Preoperative SIRI and PNI were identified to be independent risk factors for the overall survival of patients with SESCC.

CONCLUSION
Preoperative SIRI and PNI are simple and reliable biomarkers for predicting the prognosis of patients with SESCC.

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

Key Words: Systemic inflammatory response index; Prognostic nutritional index; Superficial esophageal squamous cell carcinoma; Prognosis

Citation: Wang J, Ding XL, Tian ZB. Value of preoperative systemic inflammatory response index and prognostic nutritional index in predicting prognosis of patients with superficial esophageal squamous cell carcinoma. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(9): 369-376
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i9/369.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i9.369

摘要

背景

表浅型食管鳞癌(superficial esophageal squamous cell carcinoma, SESCC)患者的治疗以内镜和外科手术为主. 对于部分患者来说, 单一的手术治疗预后欠佳. 如何筛选出预后不良的患者并给予适当的干预是临床医生面临的难题. 因此, 寻找更便利更有效的预后预测指标对于患者的生存期和指导进一步治疗至关重要.

目的

探讨术前外周血全身炎症反应指数(systemic inflammation response index, SIRI)及预后营养指数(prognostic nutritional index, PNI)对SESCC患者预后的预测价值.

方法

回顾性分析122例SESCC患者的临床、影像及病理等资料. 通过ROC曲线确定SIRI及PNI的最佳截断值, 将其分为低SIRI组和高SIRI组, 低PNI组和高PNI组, Kaplan-Meier法分析生存曲线, Log-rank法比较验证组间生存差异. COX单因素和多因素回归分析SESCC患者术后预后的影响因素.

结果

低SIRI组的总生存时间高于高SIRI组, 差异具有统计学意义(P = 0.001); 高PNI组的总生存时间高于低PNI组, 差异具有统计学意义(P = 0.014). 术前SIRI、PNI是影响患者总生存期的独立危险因素.

结论

术前SIRI和PNI是预测SESCC患者预后简单可靠的生物标志物.

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

关键词: 全身炎症反应指数; 预后营养指数; 表浅型食管鳞癌; 预后

核心提要: 术前外周血全身炎症反应指数及预后营养指数与表浅型食管鳞癌(superficial esophageal squamous cell carcinoma, SESCC)患者的总生存期显著相关, 对预测SESCC患者预后具有重要价值.

文献来源: 王晶, 丁雪丽, 田宇彬. 术前全身炎症反应指数及预后营养指数对表浅型食管鳞癌患者预后的预测价值. 世界华人消化杂志 2023; 31(9): 369-376
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i9/369.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i9.369

0 引言

食管癌是临床常见的恶性肿瘤之一, 2020年全球新发食管癌约57.2万例, 死亡病例约50.9万例,其全球发病率及死亡率分别居第7位及第6位[1]. 我国是食管癌高发国家, 病理类型以鳞癌为主[2]. 表浅型食管鳞癌(superficial esophageal squamous cell carcinoma, SESCC)是指肿瘤局限于粘膜层或粘膜下层的鳞状细胞癌, 无论是否存在淋巴结转移[3]. 随着内镜技术的发展及人民群众健康意识的提高, 我国SESCC的发现率明显提高[4]. 我国2020年食管癌诊疗指南提出对于SESCC患者的治疗以内镜和外科手术为主[5]. 以往对于SESCC患者预后的预测通常基于肿瘤浸润深度-淋巴结转移-远处转移分期(TNM分期), 但有相同TNM分期的患者术后的预后仍存在较大差异[6], 且评估TNM分期需要依赖于影像、内镜、病理等检查, 具有侵入性、花费大、耗时长等缺点. 对于部分患者来说, 单一的手术治疗预后欠佳[7]. 如何筛选出预后不良的患者并给予适当的干预是临床医生面临的难题. 因此, 寻找更便利更有效的预后预测指标对于患者的生存期和指导进一步治疗至关重要.

炎症在肿瘤的发生、增殖和迁移中起着重要作用[8]. 近年来, 炎性生物标志物已成为肿瘤研究的热点. 既往研究表明多种炎性生物标志物如中性粒细胞/淋巴细胞比率、血小板/淋巴细胞比率和单核/淋巴细胞比率是预测患者预后的有效指标[9-11]. 但这些指标只包含两种免疫炎症细胞, 预测效果欠佳. 全身炎症反应指数(systemic inflammation response index, SIRI)是以中性粒细胞、单核细胞、淋巴细胞计数为基础的新的复合型炎症标志物, 已被证实与多种恶性肿瘤等的预后有关[12-14]. 既往已有研究证实SIRI与进展期食管癌患者预后有关[15].

食管癌患者受进食的影响, 比起其他患者来说更容

易发生营养不良, 营养不良会影响患者的治疗耐受性和预后[16]. 因此, 全身营养状况在食管癌患者的预后中具有重要价值. 预后营养指数(prognostic nutritional index, PNI)是基于血清白蛋白和淋巴细胞计数的标志物, 用于评估癌症患者营养状况的新指标, 已被发现与乳腺癌、肺癌、膀胱癌等的预后有关[17-19]. 我研究团队前期研究也发现PNI与进展期食管癌的预后有关[20].

越来越多的证据表明SIRI和PNI反映了免疫炎症反应和全身营养水平, 能准确预测癌症患者的预后, 尤其是对于许多无手术机会、选择放化疗的进展期食管癌患者, 采用炎症及营养指标预测预后更加方便快捷. 但术前SIRI、PNI对SESCC患者预后是否有影响还尚无报道. 本研究在前期研究基础上进一步分析SESCC患者的临床、病理资料和预后情况, 探讨术前SIRI及PNI对患者预后的预测价值.

1 材料和方法

1.1 材料 以2013-01/2021-10于青岛大学附属医院行外科手术的122例SESCC患者为研究对象进行回顾性分析. 纳入标准: (1)经内镜及病理诊断为SESCC; (2)行食管癌根治性手术; (3)临床资料完整; (4)无其他急慢性炎症性疾病. 排除标准: (1)术前未接受放化疗; (2)患有其他恶性肿瘤; (3)继发性食管癌或食管癌复发; (4)患有其他影响生存的疾病或失访(图1). 本研究已获得青岛大学附属医院伦理委员会批准(伦理审批号: QYFYWZLL27183), 所有患者知情同意.

1.2 方法

1.2.1 临床资料: 通过青岛大学附属医院医渡云数据库收集患者的人口学资料、病史、实验室检查结果(外周血淋巴细胞计数、单核细胞计数、血小板计数、白蛋白等)、影像学资料以及手术病理等资料.

1.2.2 分组: SIRI = (中性粒细胞计数×单核细胞计数)/淋巴细胞计数, PNI = 白蛋白(g/L)+5×中性粒细胞计数(×10^9/L). 根据最佳截断值将其分别分为高、低SIRI及PNI组. 根据体质量指数(body mass index, BMI)将入选患者分为消瘦组(BMI<18.5 kg/m^2)和非消瘦组(BMI≥8.5 kg/m^2). 根据第八版美国癌症联合委员会和国际癌症控制联盟制订的TNM分期[21]将肿瘤位置分为上段、中段和下段, 将大体类型分为隆起型、平坦型和凹陷型, 将分化程度分为未分化、高分化、中分化和低分化, 将浸润深度分为粘膜层和粘膜下层. 根据肿瘤大小分为≤2 cm和>2 cm.

1.2.3 随访: 采用门诊、电话等方式对术后患者进行随访, 明确其生存状态. 随访截止时间为2022-08或患者死亡, 中位随访时间为54 mo. 总生存期(overall survival, OS)定义为从手术之日起至任何原因导致患者死亡或随访结束的时间.

统计学处理 采用SPSS 26.0对患者资料进行统计学分析. 通过ROC曲线分析确定SIRI、PNI的最佳截断值, 根据最佳截断值将计量资料转换为二分类资料; 计数资料以例数/%表示, 计量资料以mean±SD表示, 比较采用χ^2检验或Fisher确切概率法; 生存分析采用Kaplan-Meier法, 组间比较采用Log-rank检验; 采用COX比例风险回归模型进行单因素和多因素分析以确定与OS相关的预后因素. ^aP<0.05提示差异有统计学意义.

2 结果

2.1 临床特征 SESCC患者共122例, 男性109例(89.3%), 女性13例(10.7%), 平均年龄(59.6±6.9)岁(44-79)岁. BMI<18.5 kg/m^2者114例(93.4%), BMI≥18.5 kg/m^2者8例(6.6%); T_{1a} 41例(33.6%), T_{1b} 81例(66.4%). 肿瘤部位、肿瘤大小、大体类型、分化程度、有无脉管浸润、有无周围神经浸润等临床资料如表1所示.

2.2 低SIRI组和高SIRI组、低PNI组和高PNI组的生存分析 本研究的随访时间为1 mo-114 mo, 中位随访时间为54 mo. 其中27例(22.13%)患者死亡. 低SIRI组和高SIRI组患者的5年生存率分别为85.1%、68.1%, Kaplan-Meier分析结果显示低SIRI组的OS高于高SIRI组, 差异具有统计学意义(^aP = 0.001); 低PNI组和高PNI组患者的5年生存率分别为72.3%、93.1%, 高PNI组的OS高于低PNI组, 差异具有统计学意义(^aP = 0.014), 结果见图2和3. Spearman相关性分析显示, SIRI和OS呈负相关(相关系数: -0.244), PNI与OS呈正相关(相关系数: 0.152).

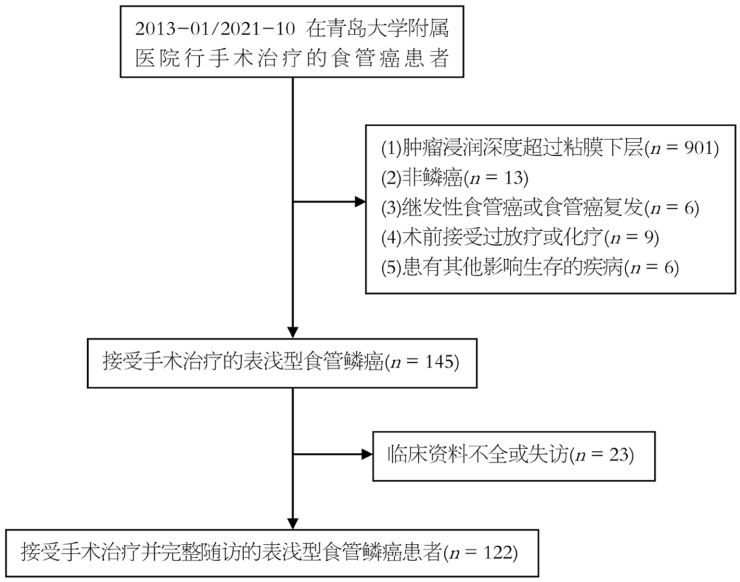
2.3 影响SESCC患者预后的COX单因素及多因素分析 COX单因素分析结果显示, 术前SIRI、PNI与病人的OS相关(^aP<0.05). 将以上指标纳入COX多因素分析, 结果显示术前SIRI、PNI是影响病人OS的独立危险因素(^aP<0.05)(见表2和3).

3 讨论

炎症细胞作为肿瘤微环境的组成部分之一, 在恶性肿瘤的发生发展过程中发挥着重要的作用[22]. 越来越多的证据表明, 炎症细胞介导的炎症反应促进了肿瘤的发生、发展和转移[23,24]. 浸润于肿瘤微环境中的中性粒细胞又称为肿瘤相关中性粒细胞, 可以通过调控其他免疫细胞的功能、中性粒细胞外诱捕网的形成和极化状态等方式影响肿瘤的形成和发展[25]. 单核细胞是肿瘤相关巨噬细胞的主要来源可以促进肿瘤细胞的侵袭和血管生成, 抑制免疫监视[26]. 淋巴细胞是参与抗肿瘤免疫反应的

表 1　一般临床特征

项目	例数	*n*%
肿瘤部位		
上	6	4.9
中	50	41
下	66	54.1
肿瘤大小		
≤2 cm	72	59
>2 cm	50	41
病灶数目		
单发	108	88.5
多发	14	11.5
大体类型		
隆起型	66	54.1
平坦型	39	32
凹陷型	17	13.9
分化程度		
高分化	29	23.8
中分化	66	54.1
低分化	27	22.1
脉管浸润		
无	107	87.7
有	15	12.3
周围神经浸润		
无	115	94.3
有	7	5.7



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i9.369 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 1　研究对象纳入流程图.

组成成分之一, 但恶性肿瘤诱导的全身免疫炎症反应抑制了淋巴细胞的功能, 使肿瘤细胞有机会逃脱免疫监视[26]. SIRI作为一种由中性粒细胞、淋巴细胞和单核细胞计数共同组成的复合型炎性标志物, 已被证实与多种恶性肿瘤的预后密切相关. 冯晨曦等[27]研究发现SIRI与食管癌和食管良性疾病的鉴别诊断密切相关; 一项以

表 2　COX单因素回归分析

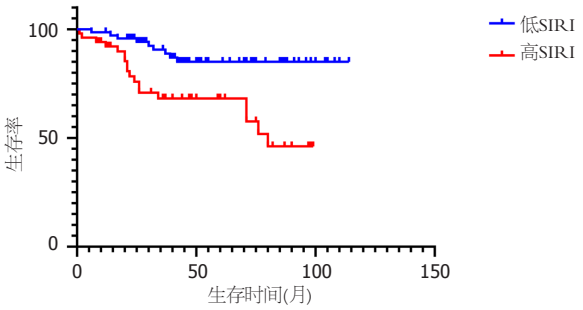
项目	β	HR值(95%CI)	*P*
年龄(≤60岁 *vs* >60岁)	0.372	1.450(0.678, 3.100)	0.338
性别(男 *vs* 女)	−1.295	0.274(0.037, 2.023)	0.204
BMI(<18.5 kg/m^2 *vs* ≥18.5 kg/m^2)	−0.597	0.602(0.082, 4.447)	0.481
SIRI(低SIRI组 *vs* 高SIRI组)	1.274	3.574(1.603, 7.966)	**0.002**
PNI(低PNI组 *vs* 高PNI组)	−1.395	0.248(0.074, 0.825)	**0.023**
肿瘤部位(上−中段 *vs* 下段)	0.184	1.202(0.557, 2.593)	0.639
肿瘤大小(≤2 cm *vs* >2 cm)	0.305	1.356(0.637, 2.887)	0.430
病灶数目(单发 *vs* 多发)	1.254	3.503(1.390, 8,826)	0.008
大体类型(平坦型 *vs* 非平坦型)	0.513	1.670(0.705, 3.954)	0.243
分化程度(高−中分化 *vs* 低分化)	0.32	1.377(0.582, 3.258)	0.467
浸润深度(粘膜层 *vs* 粘膜下层)	0.109	1.115(0.501, 2.485)	0.789
脉管浸润(无 *vs* 有)	0.655	1.925(0.727, 5.094)	0.187
周围神经浸润(无 *vs* 有)	0.375	1.454(0.344, 6.153)	0.611

SIRI: 全身炎症反应指数; PNI: 预后营养指数; BMI: 体质量指数.

表 3　COX多因素回归分析

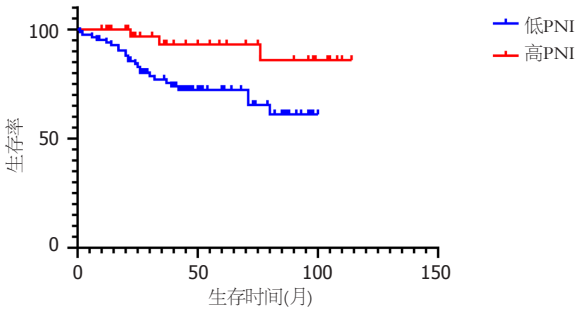
指标	B值	SE值	Wald值	HR值(95%CI)	*P*
SIRI(低SIRI组 *vs* 高SIRI组)	1.517	0.412	13.536	4.558(2.032, 10.226)	**<0.001**
PNI(低PNI组 *vs* 高PNI组)	−1.708	0.617	7.674	0.181(0.054, 0.607)	**0.006**

SIRI: 全身炎症反应指数; PNI: 预后营养指数.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i9.369 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 2　**高SIRI组和低SIRI组患者OS生存曲线**. SIRI: 全身炎症反应指数; OS: 总生存期.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i9.369 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 3　**高PNI组和低PNI组患者OS生存曲线**. PNI: 预后营养指数; OS: 总生存期.

302例食管胃交界处腺癌患者为研究对象的研究结果显示SIRI是一种新颖、简单的预后指标, 其预测能力优于中性粒细胞/淋巴细胞、血小板/淋巴细胞和淋巴细胞/单核细胞, 可作为TNM分期的重要补充[28]. Geng等[15]对916例食管鳞癌根治术后的患者进行研究, 结果表明SIRI是独立预后指标, 并建立列线图以帮助临床医生筛选高危患者, 为可能预后不佳的患者选择更有效的治疗方式, 如术后辅助放化疗.

SESCC术后患者由于受摄入不足、消耗增多等因素的影响, 容易发生营养不良. 血清白蛋白作为一种重要的营养标志物, 在胆固醇、脂肪酸和其他物质的运输中起着重要作用, 肿瘤相关炎症可抑制白蛋白的合成从来对患者的预后产生负面影响[29]. PNI根据血清白蛋白水平和淋巴细胞计数计算得到, 作为一种评估癌症患者营养状况的新指标, 已被很多研究证实与患者的预后有关. Okadome等[30]通过研究数据库中337例根治性切除的0-Ⅳ期食管癌患者发现PNI和肿瘤浸润性淋巴细胞的表达与患者的预后有关, 营养状况和全身免疫反应可能通过局部免疫反应影响患者的预后. Qi等[31]发现术前低PNI不仅是进展期食管癌患者生存差的独立预后因素, 而且与术后并发症发生率高相关. 一项基于3543例食管癌患者的Meta分析还发现低PNI的食管癌患者可能有更高的复发率[32]. 我们研究团队[20]也发现以进展期食管癌患者为研究对象, 高PNI组患者预后更好. Yan等[33]研究发现SIRI和PNI对Ⅱ-Ⅲ期食管癌患者预后存在影响, 并且将这两个指标结合起来对预后的预测价值要高于单独的预测价值. 而本研究以SESCC患者为研究对象, 发现低PNI是影响SESCC患者预后的独立危险因素.

本研究探讨了术前SIRI和PNI对SESCC患者的预后价值, 有助于临床医生对于术后患者预后的预测和指导进一步治疗. 但本研究存在一定的局限性:(1)本研究为单中心回顾性研究, 纳入的患者数量、地区有限, 可能会造成偏倚; (2)本研究仅分析了术前SIRI和PNI对患者OS的影响, 未对无病生存期进行分析; (3)本研究仅针对SIRI、PNI对SESCC患者预后的影响, 对继发性食管癌或食管癌复发患者没有涉及. 因此, 未来需要进行大规模的多中心、前瞻性研究来进一步分析术前SIRI和PNI对SESCC患者及继发性食管癌或食管癌复发患者的预后的影响.

4 结论

综上所述, 术前SIRI和PNI是预测SESCC患者预后的简单可靠的生物标志物, 因此可以很好地应用于临床, 为SESCC患者的个体化治疗提供依据.

文章亮点

实验背景

表浅型食管鳞癌(superficial esophageal squamous cell carcinoma, SESCC)是指肿瘤局限于粘膜层或粘膜下层的鳞状细胞癌.目前对于SESCC患者预后的预测通常基于影像、病理等检查, 具有侵入性、耗时长、花费大等缺点.

实验动机

如何筛选出预后不良的SESCC患者并给予及时适当的干预是临床医生面临的难题.寻找更便捷有效的预后预测指标对于患者的总生存期(overall survival, OS)和指导进一步治疗至关重要.

实验目标

探讨术前外周血全身炎症反应指数(systemic inflammation response index, SIRI)及预后营养指数(prognostic nutritional index, PNI)对SESCC患者预后的预测价值.

实验方法

对122例SESCC患者的临床、影像及病理等资料进行回顾性分析. 分别分析低SIRI组和高SIRI组, 低PNI组和高PNI组与OS之间的关系, 并通过COX单因素及多因素回归分析确定影响SESCC患者预后的独立危险因素.

实验结果

术前SIRI和PNI与SESCC患者的OS显著相关, 是影响SESCC患者预后的独立危险因素, 对于预测SESCC患者预后及指导进一步治疗具有重要意义.

实验结论

术前SIRI和PNI是预测SESCC患者预后的简单可靠的生物标志物, 因此可以很好地应用于临床, 为SESCC患者的个体化治疗提供依据.

展望前景

本研究为单中心回顾性研究, 纳入的患者数量、地区有限, 可能存在一定偏倚. 因此, 未来需要进行大规模的多中心、前瞻性研究来进一步分析术前SIRI和PNI对SESCC患者预后的影响.

5 参考文献

1 Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 394-424 [PMID: 30207593 DOI: 10.3322/

caac.21492]
2 Klingelhöfer D, Zhu Y, Braun M, Brüggmann D, Schöffel N, Groneberg DA. A world map of esophagus cancer research: a critical accounting. *J Transl Med* 2019; 17: 150 [PMID: 31077194 DOI: 10.1186/s12967-019-1902-7]
3 Japan Esophageal Society. Japanese Classification of Esophageal Cancer, 11th Edition: part I. *Esophagus* 2017; 14: 1-36 [PMID: 28111535 DOI: 10.1007/s10388-016-0551-7]
4 Jia R, Luan Q, Wang J, Hou D, Zhao S. Analysis of Predictors for Lymph Node Metastasis in Patients with Superficial Esophageal Carcinoma. *Gastroenterol Res Pract* 2016; 2016: 3797615 [PMID: 27799939 DOI: 10.1155/2016/3797615]
5 王程浩, 韩泳涛. 2020年中国临床肿瘤学会《食管癌诊疗指南》解读. 肿瘤预防与治疗 2020; 33: 285-290 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-0904.2020.04.001]
6 Yang S, Lin S, Li N, Deng Y, Wang M, Xiang D, Xiang G, Wang S, Ye X, Zheng Y, Yao J, Zhai Z, Wu Y, Hu J, Kang H, Dai Z. Burden, trends, and risk factors of esophageal cancer in China from 1990 to 2017: an up-to-date overview and comparison with those in Japan and South Korea. *J Hematol Oncol* 2020; 13: 146 [PMID: 33138852 DOI: 10.1186/s13045-020-00981-4]
7 Harada K, Rogers JE, Iwatsuki M, Yamashita K, Baba H, Ajani JA. Recent advances in treating oesophageal cancer. *F1000Res* 2020; 9 [PMID: 33042518 DOI: 10.12688/f1000research.22926.1]
8 Han W, Allam SA, Elsawa SF. GLI2-Mediated Inflammation in the Tumor Microenvironment. *Adv Exp Med Biol* 2020; 1263: 55-65 [PMID: 32588323 DOI: 10.1007/978-3-030-44518-8_5]
9 Templeton AJ, McNamara MG, Šeruga B, Vera-Badillo FE, Aneja P, Ocaña A, Leibowitz-Amit R, Sonpavde G, Knox JJ, Tran B, Tannock IF, Amir E. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106: dju124 [PMID: 24875653 DOI: 10.1093/jnci/dju124]
10 Li B, Zhou P, Liu Y, Wei H, Yang X, Chen T, Xiao J. Platelet-to-lymphocyte ratio in advanced Cancer: Review and meta-analysis. *Clin Chim Acta* 2018; 483: 48-56 [PMID: 29678631 DOI: 10.1016/j.cca.2018.04.023]
11 Hu G, Liu G, Ma JY, Hu RJ. Lymphocyte-to-monocyte ratio in esophageal squamous cell carcinoma prognosis. *Clin Chim Acta* 2018; 486: 44-48 [PMID: 30028962 DOI: 10.1016/j.cca.2018.07.029]
12 Sun L, Hu W, Liu M, Chen Y, Jin B, Xu H, Du S, Xu Y, Zhao H, Lu X, Sang X, Zhong S, Yang H, Mao Y. High Systemic Inflammation Response Index (SIRI) Indicates Poor Outcome in Gallbladder Cancer Patients with Surgical Resection: A Single Institution Experience in China. *Cancer Res Treat* 2020; 52: 1199-1210 [PMID: 32718144 DOI: 10.4143/crt.2020.303]
13 Li S, Lan X, Gao H, Li Z, Chen L, Wang W, Song S, Wang Y, Li C, Zhang H, Xue Y. Systemic Inflammation Response Index (SIRI), cancer stem cells and survival of localised gastric adenocarcinoma after curative resection. *J Cancer Res Clin Oncol* 2017; 143: 2455-2468 [PMID: 28828692 DOI: 10.1007/s00432-017-2506-3]
14 Xu L, Yu S, Zhuang L, Wang P, Shen Y, Lin J, Meng Z. Systemic inflammation response index (SIRI) predicts prognosis in hepatocellular carcinoma patients. *Oncotarget* 2017; 8: 34954-34960 [PMID: 28430597 DOI: 10.18632/oncotarget.16865]
15 Geng Y, Zhu D, Wu C, Wu J, Wang Q, Li R, Jiang J, Wu C. A novel systemic inflammation response index (SIRI) for predicting postoperative survival of patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Int Immunopharmacol* 2018; 65: 503-510 [PMID: 30408627 DOI: 10.1016/j.intimp.2018.10.002]
16 Cao J, Xu H, Li W, Guo Z, Lin Y, Shi Y, Hu W, Ba Y, Li S, Li Z, Wang K, Wu J, He Y, Yang J, Xie C, Zhou F, Song X, Chen G, Ma W, Luo S, Chen Z, Cong M, Ma H, Zhou C, Wang W, Qi Luo, Shi Y, Qi Y, Jiang H, Guan W, Chen J, Chen J, Fang Y, Zhou L, Feng Y, Tan R, Ou J, Zhao Q, Wu J, Xin Lin, Yang L, Fu Z, Wang C, Deng L, Li T, Song C, Shi H; Investigation on Nutrition Status and Clinical Outcome of Common Cancers (INSCOC) Group, Chinese Society of Nutritional Oncology. Nutritional assessment and risk factors associated to malnutrition in patients with esophageal cancer. *Curr Probl Cancer* 2021; 45: 100638 [PMID: 32829957 DOI: 10.1016/j.currproblcancer.2020.100638]
17 Chen L, Bai P, Kong X, Huang S, Wang Z, Wang X, Fang Y, Wang J. Prognostic Nutritional Index (PNI) in Patients With Breast Cancer Treated With Neoadjuvant Chemotherapy as a Useful Prognostic Indicator. *Front Cell Dev Biol* 2021; 9: 656741 [PMID: 33859986 DOI: 10.3389/fcell.2021.656741]
18 Xu S, Cao S, Geng J, Wang C, Meng Q, Yu Y. High prognostic nutritional index (PNI) as a positive prognostic indicator for non-small cell lung cancer patients with bone metastasis. *Clin Respir J* 2021; 15: 225-231 [PMID: 33037791 DOI: 10.1111/crj.13288]
19 袁帅, 毕兴, 牛越, 冯富鹏, 毛莉, 张荣. 术前预后营养指数联合血清CXCL5、YKL-40对非肌层浸润性膀胱癌患者经尿道膀胱肿瘤电切术后复发的预测价值. 现代生物医学进展 2022; 22: 1-6 [DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.20.022]
20 刘思凡, 姜娜, 丁雪丽, 田宇彬, 管甲亮, 金圣博. 放(或/和)化疗前NLR、SII、PNI对进展期食管癌患者预后的预测价值. 胃肠病学和肝病学杂志 2021; 30: 1325-1330
21 Rice TW, Ishwaran H, Ferguson MK, Blackstone EH, Goldstraw P. Cancer of the Esophagus and Esophagogastric Junction: An Eighth Edition Staging Primer. *J Thorac Oncol* 2017; 12: 36-42 [PMID: 27810391 DOI: 10.1016/j.jtho.2016.10.016]
22 Li L, Yu R, Cai T, Chen Z, Lan M, Zou T, Wang B, Wang Q, Zhao Y, Cai Y. Effects of immune cells and cytokines on inflammation and immunosuppression in the tumor microenvironment. *Int Immunopharmacol* 2020; 88: 106939 [PMID: 33182039 DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106939]
23 Greten FR, Grivennikov SI. Inflammation and Cancer: Triggers, Mechanisms, and Consequences. *Immunity* 2019; 51: 27-41 [PMID: 31315034 DOI: 10.1016/j.immuni.2019.06.025]
24 Laird BJ, McMillan DC, Fayers P, Fearon K, Kaasa S, Fallon MT, Klepstad P. The systemic inflammatory response and its relationship to pain and other symptoms in advanced cancer. *Oncologist* 2013; 18: 1050-1055 [PMID: 23966223 DOI: 10.1634/theoncologist.2013-0120]
25 金昱彤, 曹敏, 刘海朝, 王怡杨, 赵舒武, 满姗姗, 边育红, 贾贝田. 肿瘤相关中性粒细胞在肿瘤双向调控作用中的研究进展. 医学综述 2022; 28: 2602-2607 [DOI: 10.3969/j. issn.1006-2084.2022.13.018]
26 Urakawa S, Yamasaki M, Goto K, Haruna M, Hirata M, Morimoto-Okazawa A, Kawashima A, Iwahori K, Makino T, Kurokawa Y, Yamada T, Mori M, Doki Y, Wada H. Peri-operative monocyte count is a marker of poor prognosis in gastric cancer: increased monocytes are a characteristic of myeloid-derived suppressor cells. *Cancer Immunol Immunother* 2019; 68: 1341-1350 [PMID: 31324947 DOI: 10.1007/s00262-019-02366-0]
27 冯晨曦, 贾素娟. 术前纤维蛋白原与前白蛋白比值与食管癌患者病理特征关系及对其诊断价值的研究. 中国中西医结合消化杂志 2021; 29: 725-730 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-038X.2021.10.10]
28 Chen Y, Jin M, Shao Y, Xu G. Prognostic Value of the Systemic Inflammation Response Index in Patients with Adenocarcinoma of the Oesophagogastric Junction: A Propensity Score-Matched Analysis. *Dis Markers* 2019; 2019: 4659048 [PMID: 31781301 DOI: 10.1155/2019/4659048]
29 Kühn T, Sookthai D, Graf ME, Schübel R, Freisling H, Johnson T, Katzke V, Kaaks R. Albumin, bilirubin, uric acid and cancer risk: results from a prospective population-based study. *Br J Cancer* 2017; 117: 1572-1579 [PMID: 28898231]
30 Okadome K, Baba Y, Yagi T, Kiyozumi Y, Ishimoto T, Iwatsuki M, Miyamoto Y, Yoshida N, Watanabe M, Baba H. Prognostic Nutritional Index, Tumor-infiltrating Lymphocytes, and Prognosis in Patients with Esophageal Cancer. *Ann Surg* 2020; 271: 693-700 [PMID: 30308614 DOI: 10.1097/sla.0000000000002985]
31 Qi Q, Song Q, Cheng Y, Wang N. Prognostic Significance of Preoperative Prognostic Nutritional Index for Overall Survival and Postoperative Complications in Esophageal Cancer Patients.

Cancer Manag Res 2021; 13: 8585-8597 [PMID: 34815713 DOI: 10.2147/cmar.S333190]
32 Hao J, Chen C, Wan F, Zhu Y, Jin H, Zhou J, Chen N, Yang J, Pu Q. Prognostic Value of Pre-Treatment Prognostic Nutritional Index in Esophageal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol* 2020; 10: 797 [PMID: 32626652 DOI: 10.3389/fonc.2020.00797]
33 Yan K, Wei W, Shen W, Du X, Zhu S, Zhao H, Wang X, Yang J, Zhang X, Deng W. Combining the systemic inflammation response index and prognostic nutritional index to predict the prognosis of locally advanced elderly esophageal squamous cell carcinoma patients undergoing definitive radiotherapy. *J Gastrointest Oncol* 2022; 13: 13-25 [PMID: 35284132 DOI: 10.21037/jgo-21-784]

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5月8日; 31(9): 377-384

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i9.377

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

不同病情CHB伴肺结核患者抗病毒联合抗结核治疗中肝损伤情况观察及临床意义

田家发, 桂启芳

田家发, 浙江省吴兴区湖州蜀山老年医院康复科 浙江省湖州市 313000

桂启芳, 浙江省湖州市妇幼保健院妇产科 浙江省湖州市 313000

田家发, 主治医师, 主要从事内科与康复科.

作者贡献分布: 田家发负责课题的设计、操作和论文撰写; 桂启芳负责提供仪器和试剂, 以及论文的修改.

通讯作者: 桂启芳, 副主任医师, 313000, 浙江省湖州市东街2号, 浙江省湖州市妇幼保健院妇产科. maozai89@163.com

收稿日期: 2023-02-20
修回日期: 2023-04-03
接受日期: 2023-04-25
在线出版日期: 2023-05-08

Clinical significance of liver injury in antiviral plus anti-tuberculosis treatment in patients with different conditions of chronic hepatitis B with pulmonary tuberculosis

Jia-Fa Tian, Qi-Fang Gui

Jia-Fa Tian, Department of Rehabilitation, Huzhou Shushan Elderly Hospital, Wuxing District, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China

Qi-Fang Gui, Department of Obstetrics and Gynecology, Huzhou Maternal and Child Health Hospital, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Qi-Fang Gui, Associate Chief Physician, Department of Obstetrics and Gynecology, Huzhou Maternal and Child Health Hospital, No. 2 Dong Street, Huzhou 31300, Zhejiang Province, China. maozai89@163.com

Received: 2023-02-20
Revised: 2023-04-03
Accepted: 2023-04-25
Published online: 2023-05-08

Abstract

BACKGROUND

Patients with chronic hepatitis B (CHB) and tuberculosis need timely antiviral and anti-tuberculosis treatment after diagnosis, but due to the long duration of treatment and the simultaneous use of multiple drugs, liver injury may occur during treatment and affect the outcome.

AIM

To investigate the clinical significance of liver injury in antiviral + anti-tuberculosis treatment in patients with different conditions of CHB with pulmonary tuberculosis.

METHODS

Two hundred patients with CHB and pulmonary tuberculosis admitted to our hospital from December 2017 to December 2022 were selected, and all were given antiviral + anti-tuberculosis treatment. The completion of anti-tuberculosis treatment and the occurrence of liver injury were recorded. Hepatic biochemical changes and the occurrence of liver injury were compared between hepatitis B surface antigen (HBsAg)-positive and -negative patients, and between those with different liver tissue inflammation/necrosis degrees and fibrosis grades. Spearman correlation analysis was performed to analyze the relationship between liver tissue inflammation/necrosis degree and fibrosis grade and the number of abnormal liver biochemical indexes.

RESULTS

A total of 97 cases of liver injury occurred in 200 patients with CHB and pulmonary tuberculosis on antiviral + anti-tuberculosis therapy, with an overall incidence of 48.50% (97/200). Sixty-nine cases completed the standard course of treatment after changing anti-tuberculosis drugs and using liver protecting treatment, while 28 cases had no improvement in liver biochemistry even after changing anti-

tuberculosis drugs and using liver protecting treatment and discontinued anti-tuberculosis treatment, resulting in failure of anti-tuberculosis treatment. The abnormalities of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), cholinesterase, prothrombin activity, electrophoretic gamma globulin, albumin/globulin (A/G) ratio, albumin, and total bilirubin were mainly mild to moderate. After treatment, ALT, AST, electrophoretic gamma globulin, and total bilirubin were higher in HBsAg-positive patients than in HBsAg-negative patients, and cholinesterase, prothrombin activity, A/G ratio, and albumin were lower in HBsAg-positive patients than in HBsAg-negative patients ($P < 0.05$). ALT, AST, electrophoretic gamma globulin, cholinesterase, and total bilirubin gradually increased as liver tissue inflammation/necrosis degree and fibrosis grade increased ($P < 0.05$). The failure rate of anti-tuberculosis treatment and the total incidence of liver injury were higher in HBsAg-positive patients than in negative patients ($P < 0.05$). The higher the degree of inflammation/necrosis and fibrosis in liver tissue, the higher the failure rate of anti-tuberculosis treatment and the overall incidence of liver injury ($P < 0.05$). There was a positive correlation between liver tissue inflammation/necrosis degree the fibrosis grade and the number of abnormal liver biochemical indexes ($r = 0.458$ and 0.604, respectively, $P < 0.001$ for both).

CONCLUSION

Patients with CHB with pulmonary tuberculosis who are HBsAg positive and have high grade of liver tissue inflammation/necrosis and fibrosis have severe liver biochemical abnormalities, high overall incidence of liver injury, and high failure rate of anti-tuberculosis treatment. Therefore, liver function tests should be strengthened in the process of anti-tuberculosis treatment among these patients so as to adjust the treatment plan in a timely manner and further improve the prognosis.

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

Key Words: Chronic hepatitis B; Pulmonary tuberculosis; Antiviral; Anti-tuberculosis; Liver injury

Citation: Tian JF, Gui QF. Clinical significance of liver injury in antiviral plus anti-tuberculosis treatment in patients with different conditions of chronic hepatitis B with pulmonary tuberculosis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(9): 377-384
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i9/377.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i9.377

摘要

背景

慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)伴结核病患者确诊后需及时进行抗病毒、抗结核治疗, 但由于疗程较长, 应用药物较多, 治疗过程中易发生肝损伤, 影响治疗结局. 本文对治疗中肝损伤进行研究探讨, 为临床防治肝损伤提供参考.

目的

探讨不同病情CHB伴肺结核患者抗病毒+抗结核治疗中肝损伤情况及临床意义, 以期为临床预防肝损伤提供理论依据.

方法

选取2017-12/2022-12我院收治的200例CHB伴肺结核患者, 均给予抗病毒联合抗结核治疗, 统计患者抗结核治疗完成情况与肝损伤发生情况. 比较乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)阳性与阴性、不同肝组织炎症坏死分级和纤维化程度患者治疗前后肝生化变化及肝损伤发生情况, 应用Spearman分析肝组织炎症坏死分级和纤维化程度与肝生化异常项目数关系.

结果

(1)200例CHB伴肺结核患者抗病毒+抗结核治疗中共发生肝损伤97例, 总发生率为48.50%(97/200), 69例经过更改抗结核药物和护肝处理完成标准疗程治疗, 28例经更改抗结核药物和护肝处理后肝生化仍无好转, 暂停抗结核治疗, 导致肺结核治疗失败; (2)肝生化谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、胆碱酯酶、凝血酶原活动度、电泳γ球蛋白、白蛋白/球蛋白(A/G)、白蛋白、总胆红素(total bilirubin, TBIL)异常程度分布以轻中度为主; (3)治疗后HBsAg阳性患者ALT、AST、电泳γ球蛋白、TBIL高于阴性患者, 胆碱酯酶、凝血酶原活动度、A/G、白蛋白低于阴性患者($P<0.05$); 治疗后随着肝组织炎症坏死分级和纤维化分级程度递增, ALT、AST、电泳γ球蛋白、TBIL逐渐升高, 胆碱酯酶、凝血酶原活动度、A/G、白蛋白逐渐降低($P<0.05$); (4)HBsAg阳性患者肺结核治疗失败率、肝损伤总发生率高于阴性患者($P<0.05$); 肝组织炎症坏死分级和纤维化分级程度越高, 肺结核治疗失败率、肝损伤总发生率越高($P<0.05$); (5)肝组织炎症坏死分级、纤维化程度与肝生化异常项目数呈正相关($r = 0.458$、0.604, $P<0.001$).

结论

HBsAg阳性、肝组织炎症坏死分级及肝组织纤维化程度高的CHB伴肺结核患者肝生化异常程度严重、肝损伤总发生率高、肺结核治疗失败率高, 因此, 在CHB伴肺结核患者抗结核治疗过程中, 应对上述人群加强肝功能检测, 以便及时调整治疗方案, 进一步改善预后.

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

关键词: 慢性乙型肝炎; 肺结核; 抗病毒; 抗结核; 肝损伤

核心提要: 本研究探讨不同病情慢性乙型肝炎伴肺结核患者抗病毒+抗结核治疗中肝损伤情况, 发现乙型肝炎表面抗原阳性、肝组织炎症坏死分级及肝组织纤维化程度高的患者肝损伤总发生率高, 可为临床预防肝损伤提供理论依据.

文献来源: 田家发, 桂启芳. 不同病情CHB伴肺结核患者抗病毒联合抗结核治疗中肝损伤情况观察及临床意义. 世界华人消化杂志 2023; 31(9): 377-384

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i9/377.htm

DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i9.377

0 引言

慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)和结核病是病毒性传染性疾病及细菌性传染性疾病的两大主要疾患, 严重危害人类健康公共卫生问题[1-3], 患者确诊后应及时进行抗病毒联合抗结核治疗[4,5], 以控制病情进展, 降低疾病传播风险. 既往研究指出[6-10], 由于抗病毒+抗结核疗程较长、联合应用药物较多, 患者在治疗过程中易发生肝损伤, 影响治疗结局. 因此, 临床应及时对患者抗病毒+抗结核治疗中肝损伤情况开展调查研究, 以对肝损伤的预防提供指导信息. 但目前, 临床对CHB和结核病患者肝损伤的研究多集中于药物预防等方面[11,12], 而对治疗中肝损伤情况的研究较少. 基于此, 本研究选取我院200例CHB伴肺结核患者, 通过观察不同病情CHB伴肺结核患者抗病毒+抗结核治疗中肝损伤情况, 为临床治疗CHB伴肺结核时有效预防肝损伤提供理论依据. 报告如下.

1 材料和方法

1.1 材料 本研究经我院伦理委员会审核批准, 伦理编号为: JH87795. 选取2017-12/2022-12我院收治的200例CHB伴肺结核患者, 男125例, 女75例, 年龄26岁-67岁, 平均(38.62±4.14)岁. 纳入标准: 符合CHB、肺结核相关诊断标准[13,14]; 均经乙肝五项检查、肝功能检查、乙肝DNA检测等确诊为慢性乙型肝炎; 均经影像学检查、病原学检查等确诊为肺结核; 均为初次治疗, 入院前未使用过抗病毒+抗结核相关药物; 年龄>18岁; 认知功能正常; 排除标准: 合并肺气肿、肝硬化、肺癌等疾病; 入院3 mo内使用过免疫抑制剂; 合并酒精性肝病、药物性肝病、遗传代谢性肝病等其他影响肝功能指标的疾病; 精神病史; 依从性差.

1.2 方法 患者均清淡规律饮食, 戒烟戒酒, 防止过度疲劳, 同时给予抗病毒+抗结核治疗: 恩替卡韦片(中美上海施贵宝制药有限公司, 批准文号: H20052237)0.5 mg, 口服, 1次/d; 注射用硫酸链霉素(华北制药股份有限公司, 批准文号: H13020651)750 mg, 肌肉注射, 1次/d; 利福平胶囊(邯郸市柏林药业有限公司, 批准文号: H13020373)450 mg, 口服, 1次/d; 异烟肼片(安徽国森药业有限公司, 批准文号: H34022342)300 mg, 口服, 1次/d; 吡嗪酰胺片(恒诚制药集团淮南有限公司, 批准文号: H34022731)1250 mg, 口服, 1次/d. 连续治疗2 mo后, 将治疗方案调整为恩替卡韦片0.5 mg, 口服, 1次/d; 异烟肼片300 mg, 口服, 1次/d; 利福平胶囊450 mg, 口服, 1次/d; 连续治疗4 mo. 治疗期间每半个月测定1次肝功能, 对于40 U/L<谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)<130 U/L, 总胆红素(total bilirubin, TBIL)轻度增高者, 可继续采用上述方案治疗, 同时给予保肝药物, 并每周检测1次肝功能; 对于AST≥130 U/L, TBIL急剧增高者, 立即停止抗结核治疗, 将治疗方案调整为利福喷丁(河北爱尔海泰制药有限公司, 批准文号: H20133047)、力克肺疾[华润三九(北京)药业有限公司, 批准文号: H11022366]、乙胺丁醇(哈药集团制药六厂, 批准文号: H23020090)等对肝功能损伤较小的药物, 并加强护肝治疗.

1.3 肝损伤及肝损伤程度判定标准 (1)参照《药物性肝损伤诊治指南》[15]中相关诊断标准: 治疗前肝生化指标正常, 治疗后肝生化指标≥1项异常即为肝损伤. 肝生化指标指AST、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、胆碱酯酶、凝血酶原活动度、电泳γ球蛋白、白蛋白/球蛋白(A/G)、白蛋白、TBIL; (2)肝损伤程度判定标准: 轻度: 临床症状轻微, B超检查肝脾无异常变化, 肝功能指标轻度异常, 表现为胆碱酯酶>5400 U/L, A/G≥1.4, ALT/AST≤正常3倍, 电泳γ球蛋白≤21%, TBIL≤正常2倍, 凝血酶原活动度>70%, 白蛋白≥35 g/L; 中度: 临床症状较为明显, B超可见肝内回声增粗, 肝脏或肝脾轻度肿大, 肝内管道走行多清晰, 门静脉、脾静脉内径无增宽, 肝功能指标中度异常, 表现为4500 U/L<胆碱酯酶≤5400 U/L, 1.0<A/G<1.4, ALT/AST>正常3倍, 21%<电泳γ球蛋白<26%, 正常2倍<TBIL≤正常5倍, 60%≤凝血酶原活动度≤70%, 白蛋白≥35 g/L; 重度: 明显或持续性肝炎症状, B超可见肝内回声明显增粗、分布不均, 脾脏明显肿大, 肝内管道走行不清晰或轻度狭窄, 门静脉、脾静脉内径增宽; 肝功能指标重度异常, 表现为胆碱酯酶≤4500 U/L, A/G<1.0, ALT/AST>正常3倍, 电泳γ球蛋白≥26%, TBIL>正常5倍, 40%<凝血酶原活动度<60%, 白蛋白≤32 g/L.

1.4 指标检测方法 (1)于患者入院后次日清晨抽取晨起空腹静脉血5 mL, 3000 r/min离心12 min(离心半径10 cm), 分离取血清, 置于-20 ℃低温保存, 以电化学发光免疫法测定乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg), HBsAg≤0.5 ng/mL为阴性, >0.5 ng/mL为阳

性; 以全自动生化分析仪(美国贝克曼公司, 仪器型号: AU680)测定ALT、AST、胆碱酯酶、电泳γ球蛋白、A/G、白蛋白、TBIL, 以全自动血凝仪(美德太平洋科技有限责任公司, 仪器型号: TSA6000)测定凝血酶原活动度; (2)在患者签署知情同意书后开展肝活检, 通过B超进行定位, 获取10 mm-20 mm肝组织, 包括4个以上可供评价的汇管区. 由高年资病理医师进行肝组织炎症坏死分级、肝组织纤维化程度判断, 严格参照《慢性乙型肝炎防治指南》[16]中相关标准进行判断.

统计学处理 采用SPSS 23.0软件包进行数据分析, 计数资料以n(%)表示, χ^2检验, 若理论频数<1, Fisher`s精确检验, 理论频数≥1且≤5, 用校正检验, 计量资料满足正态性和方差齐性用(mean±SD)表示, 两组间比较采用独立样本t检验, 多组间比较采用单因素方差分析, 应用Spearman分析肝组织炎症坏死分级和纤维化程度与肝生化异常项目数关系, P<0.05表示差异有统计学意义.

2 结果

2.1 200例患者治疗情况 200例患者中, 103例(51.50%)无肝损伤完成抗结核标准疗程治疗, 69例(34.50%)有肝损伤患者经过更改抗结核药物和护肝处理完成标准疗程治疗, 28例(14.00%)经更改抗结核药物和护肝处理, 肝生化仍无好转, 暂停抗结核治疗, 导致肺结核治疗失败.

HBsAg阳性患者肺结核治疗失败率高于阴性患者(P<0.05); 肝组织炎症坏死分级G3分级患者肺结核治疗失败率高于G2、G1分级患者, G2分级肺结核治疗失败率高于G1分级(P<0.05); 肝组织纤维化程度S3分级患者肺结核治疗失败率高于S0-S2分级患者, S2分级患者肺结核治疗失败率高于S0-S1分级患者, S1分级患者肺结核治疗失败率高于S0分级患者(P<0.05). 见表1.

2.2 200例患者肝损伤总体情况 200例CHB伴肺结核患者抗病毒+抗结核治疗中共发生肝损伤97例, 总发生率为48.50%(97/200); 其中肝生化异常项目数: 1项46例(47.42%), 2项31例(31.96%), ≥3项20例(20.62%); 肝生化ALT、AST、胆碱酯酶、凝血酶原活动度、电泳γ球蛋白、A/G、白蛋白、TBIL异常程度分布以轻中度为主, 详情见表2.

2.3 不同病情患者治疗前肝生化变化 HBsAg阳性与阴性患者、不同肝组织炎症坏死分级和纤维化程度患者治疗前ALT、AST、胆碱酯酶、凝血酶原活动度、电泳γ球蛋白、A/G、白蛋白、TBIL比较, 差异无统计学意义; 见表3.

2.4 不同病情患者治疗后肝生化变化 治疗后HBsAg阳性患者ALT、AST、电泳γ球蛋白、TBIL高于阴性患者, 胆碱酯酶、凝血酶原活动度、A/G、白蛋白低于阴性患者(P<0.05); 治疗后随着肝组织炎症坏死分级和纤维化分级程度递增, ALT、AST、电泳γ球蛋白、TBIL逐渐升高, 胆碱酯酶、凝血酶原活动度、A/G、白蛋白逐渐降低, 两两分级间比较差异均有统计学意义(P<0.05). 见表4.

2.5 不同病情患者肝损伤情况 HBsAg阳性患者肝损伤总发生率高于阴性患者(P<0.05); 随着肝组织炎症坏死分级和纤维化程度递增, 肝损伤总发生率逐渐升高, 两两分级间比较差异均有统计学意义(P<0.05). 见表5.

2.6 肝组织炎症坏死分级、纤维化程度与肝生化异常项目数的相关性 肝组织炎症坏死分级、纤维化程度与肝生化异常项目数呈正相关(r = 0.458、0.604, 均P<0.001), 见图1.

3 讨论

本研究对200例CHB伴肺结核患者抗结核治疗完成情况、肝生化异常情况、肝损伤发生情况进行分析, 结果显示, 200例CHB伴肺结核患者抗病毒+抗结核治疗中共发生肝损伤97例, 总发生率为48.50%(97/200), 肝生化异常程度分布以轻中度为主, 其中69例有肝损伤患者经过更改抗结核药物和护肝处理完成标准疗程治疗, 28例经更改抗结核药物和护肝处理, 肝生化仍无好转, 暂停抗结核治疗, 导致肺结核治疗失败. 可见CHB伴肺结核患者抗病毒+抗结核治疗中肝损伤发生率较高, 可能与患者需长期服用多种抗结核、抗病毒药物, 药物代谢困难, 患者肝脏负担大有关[17,18]. 其中肝脏生化指标异常程度以轻中度为主, 多可通过更改抗结核药物和护肝处理减轻肝损伤程度, 完成标准疗程治疗. 因此, 临床应积极探讨CHB伴肺结核患者抗病毒+抗结核治疗中肝损伤情况, 为有效防治肝损伤提供理论依据.

本研究结果还显示, HBsAg阳性患者肺结核治疗失败率、肝生化异常程度、肝损伤总发生率高于阴性患者, 随着肝组织炎症坏死分级和纤维化程度递增, 肺结核治疗失败率、肝生化异常程度、肝损伤总发生率逐渐升高, 且进一步研究表明肝组织炎症坏死分级、纤维化程度与肝生化异常项目数呈正相关, 表明HBsAg阳性患者、肝组织炎症坏死分级及肝组织纤维化程度高的患者肝生化异常程度严重, 肝损伤总发生率高, 肺结核治疗失败率高. 分析其原因, 可能在于: (1)吴启文等[19]学者在其研究中指出, HBsAg阳性肺结核患者肝损伤发生率61.00%高于HBsAg阳性肺结核患者9.10%, 与本研究结果相似. 其中HBsAg阳性表示患者存在乙肝病毒感染[20-22]. 肺结核合并乙肝病毒感染患者抗结核治疗中肝损伤发生率明显高于无乙肝病毒感染者, 一方面在于结核菌、

表 1　200例患者治疗情况

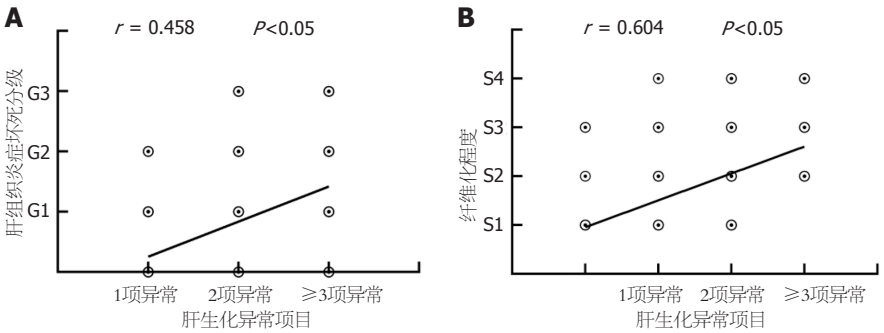
病情分类	例数	无肝损伤完成抗结核标准疗程	有肝损伤完成抗结核标准疗程	肺结核治疗失败
HBsAg				
阳性	86	26(30.23)	41(47.67)	19(22.09)
阴性	114	77(67.54)	28(24.56)	9(7.89)
χ^2		27.322	11.589	8.208
P		<0.001	0.001	0.004
肝组织炎症坏死分级				
G1	64	52(81.25)	12(18.75)	0(0.00)
G2	71	38(53.52)	23(32.39)	10(14.08)
G3	65	13(20.00)	34(52.31)	18(27.69)
χ^2		48.616	16.286	20.540
P		<0.001	0.001	0.004
肝组织纤维化程度				
S0	46	41(89.13)	5(10.87)	0(0.00)
S1	48	33(68.75)	14(29.17)	1(2.08)
S2	56	26(46.43)	21(37.50)	9(16.07)
S3	50	3(6.00)	29(58.00)	18(36.00)
χ^2		73.816	24.413	33.449
P		<0.001	<0.001	<0.001

HBsAg: 乙型肝炎表面抗原.

表 2　200例患者肝损伤总体情况

肝生化	轻度异常	中度异常	重度异常	总异常率
ALT	16(8.00)	17(8.50)	3(1.50)	36(18.00)
AST	20(10.00)	25(12.50)	4(2.00)	45(22.50)
胆碱酯酶	5(2.50)	3(1.50)	2(1.00)	10(5.00)
凝血酶原活动度	21(10.50)	5(2.50)	1(0.50)	27(13.50)
电泳γ球蛋白	13(6.50)	6(3.00)	2(1.00)	21(10.50)
A/G	15(7.50)	2(1.00)	1(0.50)	18(9.00)
白蛋白	9(4.50)	4(2.00)	1(0.50)	14(7.00)
总胆红素	22(11.00)	13(6.50)	4(2.00)	39(34.50)

ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; A/G: 蛋白/球蛋白.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i9.377 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 1　肝组织炎症坏死分级、纤维化程度与肝生化异常项目数的相关性分析. A: 肝组织炎症坏死分级与肝生化异常项目数的相关性; B: 纤维化程度与肝生化异常项目数的相关性.

表 3　不同病情患者治疗前后肝生化变化

病情分类	例数	ALT(U/L)	AST(U/L)	胆碱酯酶(U/L)	凝血酶原活动度(%)	电泳γ球蛋白(%)	A/G	白蛋白(g/L)	总胆红素
HBsAg									
阳性	86	30.15 ± 4.06	32.80 ± 3.77	5824.06 ± 317.33	83.66 ± 7.52	15.42 ± 3.03	1.82 ± 0.24	42.25 ± 6.08	13.05 ± 3.42
阴性	114	29.87 ± 4.29	31.95 ± 4.16	5872.82 ± 325.97	84.78 ± 8.94	15.75 ± 3.48	1.86 ± 0.27	43.19 ± 5.64	12.79 ± 3.55
t		0.468	1.489	1.059	0.938	0.701	1.087	1.128	0.521
P		0.641	0.138	0.291	0.349	0.484	0.278	0.261	0.603
肝组织炎症坏死分级									
G1	64	29.79 ± 3.79	31.00 ± 3.88	5887.60 ± 309.64	85.01 ± 9.57	15.73 ± 3.50	1.83 ± 0.25	43.05 ± 5.75	12.94 ± 3.61
G2	71	29.35 ± 4.05	32.27 ± 4.36	5824.35 ± 348.11	84.18 ± 8.68	15.90 ± 3.26	1.82 ± 0.26	42.97 ± 6.22	12.86 ± 3.49
G3	65	30.89 ± 4.63	32.67 ± 4.19	5846.69 ± 326.74	83.73 ± 9.03	15.18 ± 3.47	1.87 ± 0.24	42.34 ± 5.94	12.90 ± 3.52
F		2.424	2.847	0.633	0.330	0.815	0.743	0.277	0.009
P		0.091	0.060	0.532	0.720	0.444	0.477	0.759	0.991
肝组织纤维化程度									
S0	46	29.16 ± 3.76	31.76 ± 3.59	5834.22 ± 316.20	83.66 ± 8.77	15.77 ± 3.60	1.86 ± 0.23	42.88 ± 6.03	12.88 ± 3.40
S1	48	29.85 ± 4.51	32.45 ± 3.76	5909.75 ± 309.79	84.95 ± 9.25	15.26 ± 3.39	1.82 ± 0.20	43.01 ± 5.66	13.01 ± 3.29
S2	56	30.48 ± 3.89	32.68 ± 3.44	5874.48 ± 338.76	83.57 ± 9.84	16.03 ± 3.45	1.83 ± 0.25	42.95 ± 5.92	12.97 ± 3.34
S3	50	30.34 ± 4.14	32.31 ± 3.02	5787.14 ± 325.60	85.08 ± 8.12	15.33 ± 3.22	1.85 ± 0.27	42.32 ± 5.89	12.73 ± 3.81
F		1.045	0.628	1.316	0.405	0.596	0.279	0.147	0.064
P		0.374	0.598	0.270	0.750	0.618	0.840	0.932	0.979

HBsAg: 乙型肝炎表面抗原; ALT: 谷丙转氨酶; AST:谷草转氨酶; A/G: 蛋白/球蛋白.

表 4　不同病情患者治疗后肝生化变化

病情分类	例数	ALT(U/L)	AST(U/L)	胆碱酯酶(U/L)	凝血酶原活动度(%)	电泳γ球蛋白(%)	A/G	白蛋白(g/L)	总胆红素
HBsAg									
阳性	86	70.52 ± 16.29	83.26 ± 20.77	5400.96 ± 266.01	73.22 ± 9.00	23.35 ± 3.79	1.29 ± 0.22	36.27 ± 4.59	48.94 ± 11.03
阴性	114	46.88 ± 14.56	51.24 ± 18.35	5696.24 ± 215.36	78.84 ± 7.15	19.16 ± 4.05	1.57 ± 0.26	39.68 ± 3.00	32.76 ± 10.25
t		10.799	11.541	8.671	4.921	7.445	8.047	6.340	10.695
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
肝组织炎症坏死分级									
G1	64	40.89 ± 15.00	51.71 ± 14.68	5796.25 ± 208.44	78.92 ± 7.05	18.04 ± 3.11	1.60 ± 0.19	40.22 ± 3.56	20.55 ± 5.00
G2	71	55.74 ± 12.02	68.49 ± 17.90	5532.61 ± 223.38	76.84 ± 6.44	21.06 ± 3.45	1.52 ± 0.21	38.05 ± 3.64	31.04 ± 4.82
G3	65	74.39 ± 16.95	74.30 ± 16.11	5385.83 ± 216.70	73.50 ± 6.63	23.73 ± 3.67	1.23 ± 0.18	36.41 ± 3.28	68.08 ± 4.63
F		83.966	33.305	59.513	10.763	44.671	65.361	19.214	1747.785
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
肝组织纤维化程度									
S0	46	42.62 ± 10.06	47.55 ± 10.64	5730.15 ± 197.58	80.95 ± 7.11	18.11 ± 2.99	1.70 ± 0.19	40.02 ± 4.39	25.26 ± 3.85
S1	48	49.98 ± 13.67	58.36 ± 13.82	5694.33 ± 220.35	77.78 ± 5.94	20.06 ± 3.54	1.59 ± 0.17	38.98 ± 4.52	33.85 ± 4.19
S2	56	57.56 ± 11.46	68.59 ± 16.67	5560.72 ± 205.18	75.51 ± 6.38	21.78 ± 3.26	1.36 ± 0.20	37.84 ± 3.79	41.71 ± 5.66
S3	50	76.54 ± 15.92	83.45 ± 15.22	5310.78 ± 184.50	71.97 ± 6.56	23.53 ± 3.64	1.19 ± 0.21	36.22 ± 4.05	56.43 ± 4.94
F		61.383	54.354	43.052	16.326	22.915	68.052	7.349	373.733
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

HBsAg: 乙型肝炎表面抗原; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; A/G: 蛋白/球蛋白.

乙肝病毒可引发机体免疫功能紊乱, 加速肝细胞病理损伤进程; 另一方面乙肝病毒感染会在一定程度上降低机体网状内皮细胞功能, 减弱肝脏清除炎症因子及体内毒素的能力, 从而导致肝生化异常程度严重, 肝损伤总发生率较高; (2)肝组织炎症坏死分级越高, 肝脏生物转化功能越弱, 从而导致药物在肝脏内代谢变慢, 药物浓度

表 5　不同病情患者肝损伤情况

病情分类	例数	1项异常	2项异常	≥3项异常	总发生率
HBsAg					
阳性	86	24(27.91)	20(23.26)	16(18.60)	60(69.77)
阴性	114	22(19.30)	11(9.65)	4(3.51)	37(32.46)
χ^2					27.322
P					<0.001
肝组织炎症坏死分级					
G1	64	8(12.50)	4(6.25)	0(0.00)	12(18.75)
G2	71	17(23.94)	11(15.49)	5(7.04)	33(46.48)
G3	65	21(32.31)	16(24.62)	15(23.08)	52(80.00)
χ^2					48.656
P					<0.001
肝组织纤维化程度					
S0	46	2(4.35)	3(6.52)	0(0.00)	5(10.87)
S1	48	9(18.75)	5(10.42)	1(2.08)	15(31.25)
S2	56	14(25.00)	7(12.50)	9(16.07)	30(53.57)
S3	50	21(42.00)	16(32.00)	10(20.00)	47(94.00)
χ^2					78.122
P					<0.001

HBsAg: 乙型肝炎表面抗原.

较高, 易引发中毒性肝损伤; (3)肝纤维化指在各种因素作用下, 肝内蛋白多糖、胶原及糖蛋白等细胞外基质成分过度沉积[23,24]. 过度的肝纤维沉积会破坏肝小叶结构, 影响肝组织血流供应, 降低药物清除能力, 加剧药物肝毒性, 从而进一步引发肝损伤, 增加肺结核治疗失败风险.

4 结论

综上所述, HBsAg阳性、肝组织炎症坏死分级及肝组织纤维化程度高的CHB伴肺结核患者肝生化异常程度严重, 肝损伤总发生率高, 肺结核治疗失败率高, 因此, 在CHB伴肺结核患者抗结核治疗过程中, 应注意对上述患病人群加强实验室指标检测, 以便及时调整用药方案, 降低肝损伤发生风险.

文章亮点

实验背景

慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)伴结核病患者对患者身心健康造成较大影响, 既要维持乙肝病毒在体内的复发, 还要进行抗结核病的治疗, 临床治疗该类患者的效果并不十分理想.

实验动机

CHB伴结核病患者用药物进行抗病毒的疗效慢, 疗程较长, 由于药物的毒副作用, 易发生肝损伤. 因此快速有效地治疗方法具有重要的临床意义.

实验目标

CHB伴结核病患者在抗病毒+抗结核的长期治疗中, 服用较多的药物是否对肝有损伤, 以及损伤的程度等具有临床参考意义, 以期为临床预防肝损伤提供理论依据.

实验方法

本研究通过检测不同分级的CHB伴结核病患者在治疗过程中肝功能的相关指标, 来评价对肝的副作用影响.

实验结果

相比较阴性患者, 乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)阳性患者肺结核治疗失败率更高, 肝损伤总发生率更高, 治疗后HBsAg阳性患者ALT、AST、电泳γ球蛋白、总胆红素更高, 胆碱酯酶、凝血酶原活动度、A/G、白蛋白更低, 肝组织炎症坏死分级与治疗效果有关系. 肝组织炎症坏死分级、纤维化程度与肝生化异常项目数呈正相关.

实验结论

HBsAg阳性、肝组织炎症坏死分级及肝组织纤维化程度高的CHB伴肺结核患者易发生肝损伤, 因此, 在治疗中需要加强该类患者肝功能的监测和保护.

展望前景

CHB伴肺结核患者由于肝组织炎症坏死分级及肝组织纤维化程度的不同对肝功能的影响不同. 但是抗病毒药物治疗并非本研究中一种, 其他治疗药物对肝功能的损害是否也会达到同样程度还需进一步鉴定.

5 参考文献

1 Neumann-Haefelin C, Thimme R. [Chronic hepatitis B virus infection: current and future treatment strategies]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung *Gesundheitsschutz* 2022; 65: 238-245 [PMID: 35024895 DOI: 10.1007/s00103-021-03483-x.Epub]

2 Tan M, Bhadoria AS, Cui F, Tan A, Van Holten J, Easterbrook P, Ford N, Han Q, Lu Y, Bulterys M, Hutin Y. Estimating the proportion of people with chronic hepatitis B virus infection eligible for hepatitis B antiviral treatment worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021; 6: 106-119 [PMID: 33197397 DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30307-1.Epub]

3 Furquim d'Almeida A, Ho E, Van Hees S, Vanwolleghem T. Clinical management of chronic hepatitis B: A concise overview. *United European Gastroenterol J* 2022; 10: 115-123 [PMID: 34846093 DOI: 10.1002/ueg2.12176.Epub]

4 Natarajan A, Beena PM, Devnikar AV, Mali S. A systemic review on tuberculosis. *Indian J Tuberc* 2020; 67: 295-311 [PMID: 32825856 DOI: 10.1016/j.ijtb.2020.02.005.Epub]

5 Lange C, Kalsdorf B, Maurer FP, Heyckendorf J. [Tuberculosis]. *Internist (Berl)* 2019; 60: 1155-1175 [PMID: 31641790 DOI: 10.1007/s00108-019-00685-z]

6 Mangwani N, Singh PK, Kumar V. Medicinal plants: Adjunct treatment to tuberculosis chemotherapy to prevent hepatic damage. *J Ayurveda Integr Med* 2020; 11: 522-528 [PMID: 31679802 DOI: 10.1016/j.jaim.2019.02.004.Epub]

7 李静虹, 吴于青, 廖永美, 刘伯. 初治肺结核并乙型肝炎病毒携带者抗结核治疗过程中出现肝损伤的影响因素及预后研究. 中国全科医学 2021; 24: 3837-3842 [DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.00.566]

8 Li B, Ren Q, Li Y, Tian S, Chong Y, Sun S, Feng F. Screening differential circular RNA expression profiles reveals the regulatory role of circMARS in anti-tuberculosis drug-induced liver injury. *J Cell Mol Med* 2022; 26: 1050-1059 [PMID: 35032098 DOI: 10.1111/jcmm.17157.Epub]

9 Huang D, Peng J, Lei L, Chen Y, Zhu Z, Cai Q, Deng Y, Chen J. Time of Liver Function Abnormal Identification on Prediction of the Risk of Anti-tuberculosis-induced Liver Injury. *J Clin Transl Hepatol* 2023; 11: 425-432 [PMID: 36643044 DOI: 10.14218/JCTH.2022.00077.Epub]

10 Su Q, Liu Q, Liu J, Fu L, Liu T, Liang J, Peng H, Pan X. Study on the associations between liver damage and antituberculosis drug rifampicin and relative metabolic enzyme gene polymorphisms. *Bioengineered* 2021; 12: 11700-11708 [PMID: 34872459 DOI: 10.1080/21655979.2021.2003930]

11 钟洪兰. 抗结核药物致肝损伤的预防与治疗药物选择. 实用医学杂志 2020; 36: 3307-3311 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2020.24.001]

12 刘肆辉, 郭艳, 冯慧, 赵丽. 疏肝解毒方治疗抗结核药物性肝损伤的疗效观察. 中西医结合肝病杂志 2020; 30: 453-454 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2020.05.022]

13 中华医学会; 中华医学会杂志社; 中华医学会全科医学分会; 中华医学会《中华全科医师杂志》编辑委员会; 慢性乙型肝炎基层诊疗指南编写专家组. 慢性乙型肝炎基层诊疗指南(2020年). 中华全科医师杂志 2021; 20: 137-149 [DOI: 10.3760/cma.j.cn114798-20201218-01262]

14 中华医学会结核病学分会, 结核病病理学诊断专家共识编写组. 中国结核病病理学诊断专家共识. 中华结核和呼吸杂志 2017; 40: 419-425 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2017.06.005]

15 中华医学会肝病学分会药物性肝病学组. 药物性肝损伤诊治指南. 中华肝脏病杂志 2015; 23: 810-820 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2015.11.002]

16 中华医学会肝病学分会; 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南. 中华肝脏病杂志 2005; 13: 881-891 [DOI: 10.3760/j.issn:1007-3418.2005.12.001]

17 Li JF, Li YS, Zhang YY, Sun SF, Han TS, Li YH, Feng FM. Regulation of P300 and HDAC1 on endoplasmic reticulum stress in isoniazid-induced HL-7702 hepatocyte injury. *J Cell Physiol* 2019; 234: 15299-15307 [PMID: 30786008 DOI: 10.1002/jcp.28175.Epub]

18 Giadans CG, Ríos DA, Ameigeiras B, Pietrantonio AM, Lucatelli NL, Haddad L, Mullen E, Heinrich F, De Matteo E, Flichman D, Valva P, Preciado MV. Chronic hepatitis B: The interplay between intrahepatic lymphocyte population and viral antigens in relation to liver damage. *J Viral Hepat* 2019; 26: 727-737 [PMID: 30739377 DOI: 10.1111/jvh.13078.Epub]

19 吴启文, 姚叶萍, 赖小丽. 92例抗结核药物致肺结核患者肝损伤的临床特征分析. 中国新药与临床杂志 2020; 39: 417-420 [DOI: 10.14109/j.cnki.xyylc.2020.07.09]

20 Pfefferkorn M, Schott T, Böhm S, Deichsel D, Felkel C, Gerlich WH, Glebe D, Wat C, Pavlovic V, Heyne R, Berg T, van Bömmel F. Composition of HBsAg is predictive of HBsAg loss during treatment in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2021; 74: 283-292 [PMID: 32931877 DOI: 10.1016/j.jhep.2020.08.039.Epub]

21 Grudda T, Hwang HS, Taddese M, Quinn J, Sulkowski MS, Sterling RK, Balagopal A, Thio CL. Integrated hepatitis B virus DNA maintains surface antigen production during antiviral treatment. *J Clin Invest* 2022; 132 [PMID: 35797115 DOI: 10.1172/JCI161818]

22 Kwak MS, Chung GE, Yang JI, Yim JY. Long-term outcomes of HBsAg/anti-HBs double-positive versus HBsAg single-positive patients with chronic hepatitis B. *Sci Rep* 2019; 9: 19417 [PMID: 31857656 DOI: 10.1038/s41598-019-56015-8]

23 Parola M, Pinzani M. Liver fibrosis: Pathophysiology, pathogenetic targets and clinical issues. *Mol Aspects Med* 2019; 65: 37-55 [PMID: 30213667 DOI: 10.1016/j.mam.2018.09.002.Epub]

24 Roehlen N, Crouchet E, Baumert TF. Liver Fibrosis: Mechanistic Concepts and Therapeutic Perspectives. *Cells* 2020; 9 [PMID: 32260126 DOI: 10.3390/cells9040875]

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5月8日; 31(9): 385-388

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i9.385

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

病例报告 CASE REPORT

蓝色橡皮泡痣综合征消化道大出血并肺栓塞1例

程发辉

程发辉, 湖南省脑科医院(湖南省第二人民医院)微创外科 湖南省长沙市 410011

程发辉, 主治医师, 研究方向为普外科疾病临床及基础研究.

作者贡献分布: 本论文由程发辉写作完成.

通讯作者: 程发辉, 主治医师, 410011, 湖南省长沙市芙蓉中路三段427号, 湖南省脑科医院(湖南省第二人民医院)微创外科. 455131290@qq.com

收稿日期: 2022-11-14
修回日期: 2022-11-29
接受日期: 2023-04-26
在线出版日期: 2023-05-08

Blue rubber bleb nevus syndrome with massive gastrointestinal hemorrhage and pulmonary embolism: A case report

Fa-Hui Cheng

Fa-Hui Cheng, Minimally Invasive Surgery Department, Hunan Provincial Brain Hospital (The Second People's Hospital of Hunan Province), Changsha 410011, Hunan Province, China

Corresponding author: Fa-Hui Cheng, Attending Doctor, Minimally Invasive Surgery Department, Hunan Provincial Brain Hospital (Hunan Second People's Hospital), No. 427 Section 3 Furong Middle Road, Changsha 410011, Hunan Province, China. 455131290@qq.com

Received: 2022-11-14
Revised: 2022-11-29
Accepted: 2023-04-26
Published online: 2023-05-08

Abstract

BACKGROUND

Blue rubber bleb nevus syndrome is a rare disease. The main cause of death in these patients is massive hemorrhage of the digestive tract. When the hemorrhage is combined with pulmonary embolism, greater treatment challenges are posed.

CASE SUMMARY

A man was admitted to the hospital because of repeated black stools for more than 20 years and aggravation for 10 d. A diagnosis of sigmoid colon and rectal blue rubber bleb nevus syndrome with massive hemorrhage due to nevus rupture was made. Conservative treatment including medical hemostasis and blood transfusion had a poor effect. Hemorrhagic shock occurred. The sigmoid colon and rectum were totally resected in the emergency setting. After operation, acute pulmonary embolism developed. Low molecular weight heparin anticoagulation and subsequent oral warfarin anticoagulation were given. The patient's bleeding stopped, and pulmonary thrombosis disappeared. He has recovered well and is now alive.

CONCLUSION

In patients with preoperative massive hemorrhage due to blue rubber bleb nevus syndrome, acute pulmonary embolism may occur after operation, and the risk of intravenous thrombolytic hemorrhage is very high. In such cases, low-molecular-weight heparin + warfarin oral bridging treatment can be chosen. During the treatment, the coagulation function should be closely monitored to avoid massive hemorrhage. The dosage should be adjusted according to the prothrombin time and international normalized ratio (INR) to maintain the INR between 2-3, and the patients should be subject to whole process management. D-dimer and INR should be reviewed regularly to monitor the complications of bleeding, and patients can benefit when they are treated properly.

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

Key Words: Blue rubber bubble nevus syndrome; Pulmonary

embolism; Gastrointestinal bleeding

Citation: Cheng FH. Blue rubber bleb nevus syndrome with massive gastrointestinal hemorrhage and pulmonary embolism: A case report. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(9): 385-388
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i9/385.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i9.385

摘要

背景

蓝色橡皮泡痣综合征(blue rubber bleb nevus syndrome, BRBNS)是一种罕见病.其死亡的主要原因是消化道大出血, 当出血同时合并肺栓塞则严重增加了患者的治疗难度.

病例简介

本例患者因反复黑便20余年, 再发加重便鲜血10 d入院, 诊断为乙状结肠、直肠蓝色疱痣破裂大出血, 予以内科止血, 输血等保守治疗后效果不佳, 失血性休克, 急诊行开腹乙状结肠、直肠全切除, 术后合并急性肺栓塞, 予以低分子肝素抗凝及后续口服华法林抗凝治疗, 患者出血停止, 肺血栓消失, 恢复良好, 目前存活.

结论

蓝色橡皮疱痣术前大出血患者, 术后第一天发生急性肺栓塞, 静脉溶栓出血风险极高, 在此情况下我们可以选择予以选择低分子肝素+华法林口服桥接治疗, 治疗期间严密监测凝血功能, 避免大出血的发生, 依据凝血酶原时间INR调整用量, 使INR维持2-3之间, 并对患者实行全程化管理, 定期复查D-二聚体, INR注意出血得并发症, 治疗得当时患者可以获益.

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

关键词: 蓝色橡皮泡痣综合征; 肺栓塞; 消化道出血

核心提要: 蓝色橡皮泡痣综合征是一种罕见病, 其死亡的主要原因是消化道大出血, 在急性消化道大出血时并发肺栓塞治疗严重棘手, 因此值得临床医生的关注和研究.

文献来源: 程发辉. 蓝色橡皮泡痣综合征消化道大出血并肺栓塞1例. 世界华人消化杂志 2023; 31(9): 385-388
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i9/385.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i9.385

0 引言

本文报道了湖南省第二人民医院收治的一例女性蓝色橡皮泡痣综合征消化道大出血并肺栓塞患者, 以提高该疾病出血时合并血栓性疾病的认识.

1 病例简介

患者女性, 53岁, 因“反复黑便20余年, 再发加重便鲜血10天”入院. 既往: 有肝硬化、门静脉高压、门静脉海绵样变”病史; 于2015-01在湖南省人民医院行“降结肠造瘘术、脾切除术、肠系膜下动脉结扎术”, 有“血管瘤、有多次血制品输注史. 查体: 贫血貌, 急性病容, 皮肤黏膜色泽苍白, 腹部可见2条相互垂直的7 cm-8 cm陈旧性瘢痕; 左侧腹部可见结肠造瘘口, 全腹柔软, 腹部无压痛, 无反跳痛, 右侧大腿上1/3及右小腿中部皮肤可见血管畸形治疗后手术疤痕, 右小腿后侧2 cm×2 cm血管瘤肿块, 右侧臀部可见3 cm×4 cm血管瘤肿块(图1). 入院后检查, 血常规: 红细胞1.77×10^{12}/L,红细胞压积16.0%, 血红蛋白49.0 g/L, 平均血红蛋白浓度306 g/L, 血小板计数216×10^{9}/L. 腹部CT: (1)降结肠、乙状结肠、直肠管壁弥漫性增厚并多发致密灶, 周围多发迂曲血管影, 右侧臀部皮下软组织密度灶同前, 符合蓝色橡皮-疱痔综合征影像改变, 请结合临床; (2)肝硬化, 门脉高压, 门静脉海绵样变; (3)降结肠造瘘术、脾脏切除术后改变, 肝脏多发血管瘤. 患者反复出血不止, 血色素下降至49 g/L, 导致失血性休克.

2 最终诊断

(1)蓝色疱痣综合征; (2)消化道大出血; (3)失血性休克; (4)急性肺栓塞; (5)肝硬化、门静脉高压、门静脉海绵样变; (6)降结肠造瘘术后.

3 治疗

患者出血原因为乙状结肠及直肠蓝色疱痣破裂, 因病变部位广泛, 出血量大,肠镜无法完成, 经内科止血药物+输血保守治疗无效, 遂急诊在全麻下行剖腹探查, 肠粘连松解, 乙状结肠+直肠全切术(图2)手术顺利. 术后第1天患者突发右侧胸痛及气促, 急查血浆D-二聚体为29.8 mg/L(图3), 考虑急性肺梗可能. 急诊行肺动脉血管造影CT示: 右侧肺动脉主干、右下肺动脉干、右上、中、下肺叶动脉及其分支栓塞(图4)确诊急性肺栓塞. 因患者术前大出血并且为术后第一天, 静脉药物溶栓风险极高, 因患者生命体征稳定, 无休克表现, 经反复权衡后决定先予以低分子肝素抗凝5000 u皮下注射Q12 h, 后予以口服华法林3.75 mg抗凝桥接3 d, 国际标准化比值(international normalized coagulation ratio, INR)达到2.53后停用肝素; 出院后继续口服华法林, 根据INR调整剂量2.5 mg, 维持INR 2-3之间(图5).

4 结果和随访

随访11 mo后患者未再次出血, 复查血常规提示: 红细胞



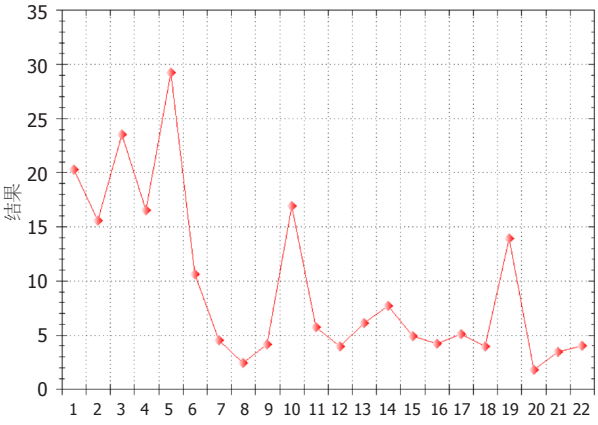
DOI: 10.11569/wcjd.v31.i9.385 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 1 臀部蓝色血管瘤.



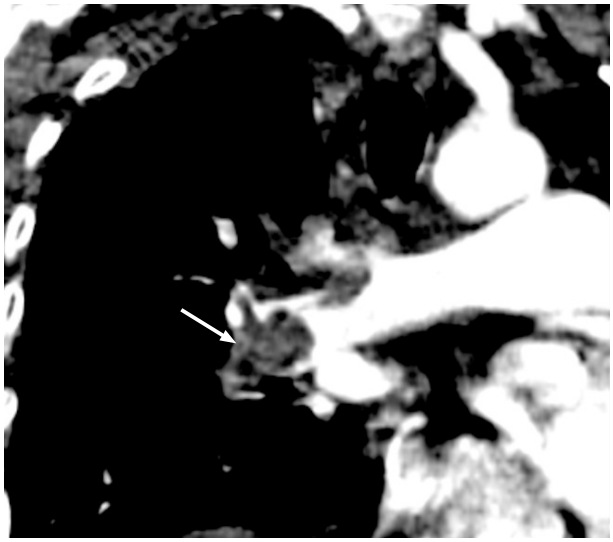
DOI: 10.11569/wcjd.v31.i9.385 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 2 术中乙状结肠、直肠呈疱痣样改变.



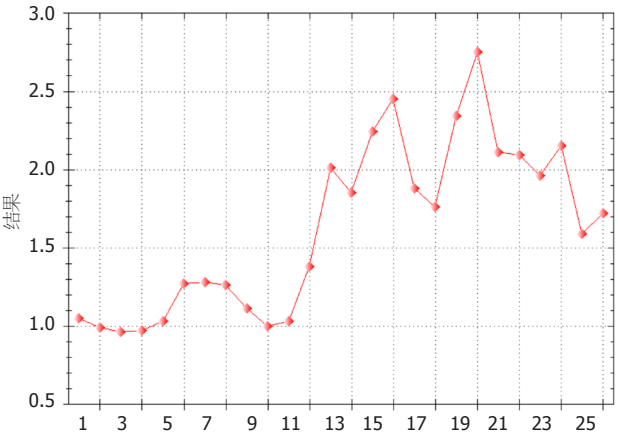
DOI: 10.11569/wcjd.v31.i9.385 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 3 血浆D-二聚体结果趋势图.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i9.385 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 4 肺动脉血管造影CT. 箭头: 肺动脉血栓.



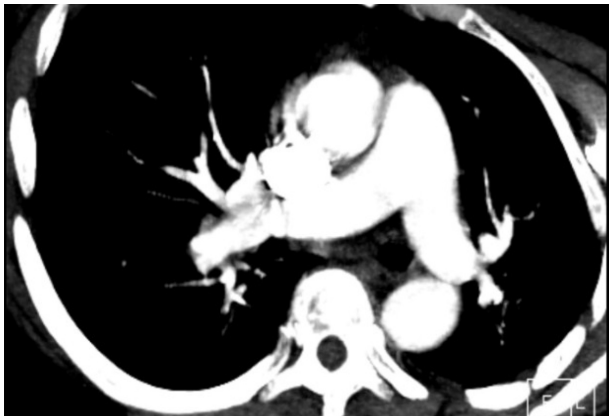
DOI: 10.11569/wcjd.v31.i9.385 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 5 INR结果趋势图. INR: 国际标准化比值.

4.86×10^{12}/L, 红细胞压积42.5%, 血红蛋白145.0 g/L, 平均血红蛋白浓度342 g/L, 血小板计数308×10^{9}/L; 复查肺动脉血管造影CT提示血栓消失(图6), 无咳嗽、胸闷、胸痛呼吸困难等表现, 预后良好, 未再次出血, 目前存活良好.

5 讨论

BRBNS属罕见病, 发病率为1:140000, 主要特征是皮肤和内脏多发血管瘤, 临床表现为消化道出血及不明原因贫血[1]. BRBNS原因不明[1], 少数与9号染色体短臂基因突变、染色体显性遗传相关[2]. BRBNS还可累及全身各个组织和脏器[3,4]. 不同脏器的血管瘤可以引起不同症状[5-9]. 消化道血管瘤是BRBNS常见表现, 常引起不同程度的消化道出血. 多数患者为少量间断的出血, 而



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i9.385 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 6　复查肺动脉血管造影CT显示血栓消失.

急性消化道大出血, 却是患者死亡的最主要原因, 需要积极抢救. 内科治疗不能控制的消化道大出血或并发肠扭转、肠套叠、肠穿孔则需要外科手术[1-3]. 该患者由于消化道大出血后不可避免的使用止血药物, 以及后来的手术创伤、禁食、卧床、高凝等综合因素的影响, 从而导致肺栓塞疾病的发生. 80%肺栓塞患者起病时无任何临床症状, 约2/3肺栓塞患者死亡在2 h内发生, 发病急骤、死亡率极高, 因此在消化道大出血及手术患者诊治过程中需注意血栓性疾病的防治[10,11], 如患者出现气促、胸痛、胸闷等症状需高度警惕肺栓塞可能, 需及时复查血浆D-二聚体, 下肢静脉彩超以及肺动脉CT血管造影. 在出血同时合并肺栓塞治疗时需权衡出血风险来选择溶栓或者抗凝治疗, 因患者术前大出血, 术后第一天发生急性肺栓塞, 静脉溶栓出血风险极高, 故未采用静脉溶栓治疗, 予以选择低分子肝素+华法林口服桥接治疗, 治疗期间严密监测凝血功能, 避免大出血的发生, 依据凝血酶原时间INR调整用量, 使INR维持2-3之间, 并对患者实行全程化管理, 定期复查D-二聚体, INR并且注意出血得并发症[12,13].

6 结论

综上所述, BRBNS临床较罕见, 但关于其并发的急性消化道大出血和肺栓塞的治疗较棘手, 因此值得临床医生的关注和研究.

7 参考文献

1 Martinez CA, Rodrigues MR, Sato DT, Silveira Júnior PP, Gama RF, Mattavelli CB, Pereira JA. Blue rubber bleb nevus syndrome as a cause of lower digestive bleeding. *Case Rep Surg* 2014; 2014: 683684 [PMID: 24653853 DOI: 10.1155/2014/683684]

2 Gallione CJ, Pasyk KA, Boon LM, Lennon F, Johnson DW, Helmbold EA, Markel DS, Vikkula M, Mulliken JB, Warman ML. A gene for familial venous malformations maps to chromosome 9p in a second large kindred. *J Med Genet* 1995; 32: 197-199 [PMID: 7783168 DOI: 10.1136/jmg.32.3.197]

3 Jin XL, Wang ZH, Xiao XB, Huang LS, Zhao XY. Blue rubber bleb nevus syndrome: a case report and literature review. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 17254-17259 [PMID: 25493043 DOI: 10.3748/wjg.v20.i45.17254]

4 McCarthy JC, Goldberg MJ, Zimbler S. Orthopaedic dysfunction in the blue rubber-bleb nevus syndrome. *J Bone Joint Surg Am* 1982; 64: 280-283 [PMID: 7056783]

5 Wynford-Thomas R, Johnston A, Halpin S, Hamandi K. Rarities in neurology: blue rubber bleb naevus syndrome. *Pract Neurol* 2014; 14: 360-362 [PMID: 24614007 DOI: 10.1136/practneurol-2013-000725]

6 Tomelleri G, Cappellari M, Di Matteo A, Zanoni T, Colato C, Bovi P, Moretto G. Blue rubber bleb nevus syndrome with late onset of central nervous system symptomatic involvement. *Neurol Sci* 2010; 31: 501-504 [PMID: 20352269 DOI: 10.1007/s10072-010-0250-4]

7 Kamat AS, Aliashkevich AF. Spinal cord compression in a patient with blue rubber bleb nevus syndrome. *J Clin Neurosci* 2013; 20: 467-469 [PMID: 23164829 DOI: 10.1016/j.jocn.2012.02.033]

8 Gilbey LK, Girod CE. Blue rubber bleb nevus syndrome: endobronchial involvement presenting as chronic cough. *Chest* 2003; 124: 760-763 [PMID: 12907572 DOI: 10.1378/chest.124.2.760]

9 Shams PN, Cugati S, Wells T, Huilgol S, Selva D. Orbital Varix Thrombosis and Review of Orbital Vascular Anomalies in Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome. Ophthalmic Plast *Reconstr Surg* 2015; 31: e82-e86 [PMID: 24879057 DOI: 10.1097/IOP.0000000000000107]

10 韩丽珠, 尹琪楠, 边原, 黄雪飞, 雷洋, 童荣生. 深静脉血栓和肺栓塞的管理与治疗: 对美国血液病学会静脉血栓栓塞管理指南的解读. 中国新药与临床杂志 2021; 40: 784-788 [DOI: 10.14109/j.cnki.xyylc.2021.11.12]

11 Kemp MT, Obi AT, Henke PK, Wakefield TW. A narrative review on the epidemiology, prevention, and treatment of venous thromboembolic events in the context of chronic venous disease. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2021; 9: 1557-1567 [PMID: 33866055 DOI: 10.1016/j.jvsv.2021.03.018]

12 卢生芳, 胡骏. 抗凝、溶栓联合方案治疗肺血栓栓塞的效果. 血栓与止血学 2022; 28: 19-20

13 Blitzer RR, Eisenstein S. Venous Thromboembolism and Pulmonary Embolism: Strategies for Prevention and Management. *Surg Clin North Am* 2021; 101: 925-938 [PMID: 34537152 DOI: 10.1016/j.suc.2021.06.015]

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5月8日; 31(9): 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、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《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 5 月 28 日　　第 31 卷　　第 10 期　　(Volume 31 Number 10)



10/2023

《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、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《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 二零二三年五月二十八日 第三十一卷 第十期

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2023年5月28日 第31卷 第10期 (总第726期)

述评

389 Hedgehog/GLI与胃癌的研究进展与现状

池肇春

基础研究

397 circCLK3通过靶向miR-654-5p促进结直肠癌细胞增殖、迁移及侵袭的机制研究

姜丽琴, 郭赟

文献综述

404 生物标志物在肝细胞癌诊断与治疗中的研究进展

徐飞麒, 张哲, 胡昂, 黄东胜

临床实践

412 CTA诊断自发性孤立性肠系膜上动脉夹层分型及评估临床症状的价值

丁伟莉, 苏玲

418 结直肠癌根治术中右美托咪定结合超声引导的腹横筋膜全麻阻滞临床观察

羊瑛, 冯定祥, 王莹

病例报告

426 Gardner综合征1例报告

张梦璇, 刘洪娜, 郑吉敏, 申安东, 徐燕燕, 苏少慧

消　　息

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

封面故事

刘金华, 大连市友谊医院科研与学科发展部科研专员, 普外科副主任医师, 医学博士, 大连医科大学和锦州医科大学硕士研究生导师, 《世界华人消化杂志》编委. 从事普外科工作十余年, 熟练掌握常规疾病的诊断、治疗及目前一些医学前沿知识, 能够处理急诊、急救; 独立完成普外科一、二级手术和部分三级手术. 承担省、市、区、局医学课题6项, 有专利10项, 获得过市科技进步奖、省自然科学学术成果奖、国家创新创业大赛入围奖等, 发表SCI及中华系列文章多篇.

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 2023-05-28
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、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《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 10 May 28, 2023

EDITORIAL

389 Hedgehog/GLI and gastric cancer: Research progress and current status
Chi ZC

BASIC RESEARCH

397 circCLK3 regulates colorectal cancer SW620 cell proliferation, migration, and invasion by targeting miR-654-5p
Jiang LQ, Guo Y

REVIEW

404 Circulating biomarkers for diagnosis and management of hepatocellular carcinoma
Xu FQ, Zhang Z, Huang DS

CLINICAL PRACTICE

412 Value of CT angiography in diagnosis and classification of spontaneous isolated superior mesenteric artery dissection and evaluation of its clinical symptoms
Ding WL, Su L

418 Application of dexmedetomidine combined with ultrasound-guided transverse abdominal fascia block during radical colorectal cancer surgery under general anesthesia
Yang Y, Feng DX, Wang Y

CASE REPORT

426 Gardner syndrome: A case report
Zhang MX, Liu HN, Zheng JM, Shen AD, Xu YY, Su SH

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 31 Number 10 May 28, 2023

COVER Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Jin-Hua Liu, Department of General Surgery, Affiliated Dalian Municipal Friendship Hospital of Dalian Medical University, No. 8 Sanba Square, Zhongshan District, Dalian 116001, Liaoning Province, China. 0408flower@163.com

Indexed/Abstracted by Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, 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 May 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5月28日; 31(10): 389-396

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i10.389

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

述评 EDITORIAL

Hedgehog/GLI与胃癌的研究进展与现状

池肇春

池肇春, 青岛市市立医院消化内科 山东省青岛市 266011

池肇春, 教授, 主任医师, 主要从事肝病与胃肠病的临床研究.

作者贡献分布: 本文由池肇春单独完成.

通讯作者: 池肇春, 教授, 主任医师, 266011, 山东省青岛市胶州路1号, 青岛市市立医院消化内科. czchow123@163.com

收稿日期: 2023-04-18
修回日期: 2023-05-08
接受日期: 2023-05-18
在线出版日期: 2023-05-28

Hedgehog/GLI and gastric cancer: Research progress and current status

Zhao-Chun Chi

Zhao-Chun Chi, Department of Gastroenterology, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao 266011, Shandong Province, China

Corresponding author: Zhao-Chun Chi, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Qingdao Municipal Hospital, No. 1 Jiaozhou Road, Quingdao 266011, Shandong Province, China. czchow123@163.com

Received: 2023-04-18
Revised: 2023-05-08
Accepted: 2023-05-18
Published online: 2023-05-28

Abstract

Hedgehog/GLI (Hh/GLI) is an important signaling pathway. It has been confirmed in various cancer studies that mutated or dysregulated Hh signals may be the behavioral phenotype of tumors, leading to the occurrence of various cancers. The abnormally activated Hh pathway endows tumor cells with a tendency to occur, proliferate, and migrate. In recent years, studies have found that the Hh signaling pathway induces gastric cancer (GC) invasion and epithelial mesenchymal transition. This article reviews the research progress and current status of Hh/GLI related to GC. Unveiling the new veil of GC occurrence will open a new approach for targeted therapy of this malignancy.

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

Key Words: Hh/GLI; Signal pathway; Gastric cancer; Stem cells; Galactose lectin; *Helicobacter pylori*

Citation: Chi ZC. Hedgehog/GLI and gastric cancer: Research progress and current status. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(10): 389-396
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i10/389.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i10.389

摘要

刺猬/胶质母细胞瘤相关蛋白(相关癌基因同源物)(hedgehog/glioblastoma-interrelated-protein, Hh/GLI)是一个重要的信号通路. 现已在多种癌症研究中得到证实, 突变或失调的Hh信号可能为干扰肿瘤行为表型, 导致多种癌症的发生. 异常激活的Hh通路赋予肿瘤细胞发生、增殖和迁移的倾向. 近几年又研究发现Hh信号通路诱导胃癌(gastric cancer, GC)侵袭和上皮间质转化. 本文就Hh/GLI与GC相关的研究进展与现状作一评述. 揭开GC发生的新面纱, 将为Hh/GIL靶向治疗GC开辟了新途径.

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

关键词: Hh/GLI; 信号通路; 胃癌; 干细胞; 半乳糖凝集素; 幽门螺杆菌

核心提要: 刺猬信号通路诱发多种癌症发生, 通过半乳糖凝集素的激活诱导胃癌(gastric cancer, GC)侵袭和上皮

间质转化. 刺猬/胶质母细胞瘤相关蛋白信号通路及其靶基因控制着GC和GC干细胞的主要特征, 包括增殖、存活、转移、血管生成和自我更新, 使该信号通路成为一个有希望的GC治疗靶点. 检测音猬因子、胶质母细胞瘤相关蛋白和半胱氨酸的血管生成诱导因子61的表达可预测GC患者的预后.

文献来源: 池肇春. Hedgehog/GLI与胃癌的研究进展与现状. 世界华人消化杂志 2023; 31(10): 389-396
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i10/389.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i10.389

0 引言

刺猬(hedgehog, Hh)信号通路在早期胚胎发育和器官和组织的形成中起着至关重要的作用, 但它在成年组织中处于休眠状态. Hh基因家族参与各种脊椎动物的神经系统、器官、软骨和性腺的形成[1]. 许多人类疾病, 包括先天畸形、阿尔茨海默病、糖尿病和恶性肿瘤与Hh蛋白活性异常有关[2,3]. 除正常生物体外, 有明确证据表明, 该途径在某些人类肿瘤中会被激活, 并与恶性细胞的起始、侵袭、迁移、凋亡细胞死亡和上皮-间质转化(epithelial mesenchymal transition, EMT)有关[4].

Hh通路信号转导子主要由Hh配体、12个跨膜受体修补蛋白(Ptch protein)、G蛋白偶联平滑受体(smoothened receptor, Smo)、胶质母细胞瘤相关蛋白(glioblastoma-interrelated-protein, GLI)和其他靶基因组成. 在脊椎动物中发现了三种具有脂质修饰的可溶性Hh配体, 包括音猬因子(sonic hedgehog, SHh)、印度刺猬(Indian hedgehog, IHh)和沙漠刺猬(desert hedgehog, DHh). 它们在不同组织中具有不同的分布, 但它们都可以与Ptch结合. 其中研究最多的SHh主要分布在神经系统、皮肤和消化道; IHh主要位于骨骼和软骨; DHh主要存在于性腺中. 此外, Hh蛋白受体在脊椎动物中具有两种同源物: Ptch1和Ptch2, 其中间充质细胞中的Ptch1起主导作用. 含有三种类型的转录因子, 包括GLI1、GLI2和GLI3, 它们在转录和转录后水平发挥积极或消极作用. 另一方面, 只有全长GLI可以进入细胞核并触发Hh靶基因表达[1](表1).

Hh/GLI途径首次在果蝇胚胎模式突变体的诱变筛选中发现[5], 是一种关键的发育调控信号, 在各个门中高度保守. 在过去几年中, Hh/GLI信号因其在多种人类恶性肿瘤中广泛的超激活和致癌活性而引起了肿瘤生物学家和肿瘤学家的极大兴趣. 研究证实, Hh/GLI信号通路及其靶基因控制着癌症和癌症干细胞的主要特征, 包括增殖、存活、转移、血管生成和自我更新, 使该信号通路成为一个有希望的治疗靶点[6].

Hh/GLI途径是一个高度复杂的信号转导过程, 涉及位于不同细胞室中的多种调节因子和控制机制. 简言之, 在非稳态期间, 典型Hh/GLI信号传导通过受到通道跨膜Hh修补蛋白受体(Ptch)的抑制. Ptch可禁止通路激活剂平滑受体(smoothed, SMO)进入初级纤毛, SMO是一种G蛋白偶联受体样蛋白. 在这种抑制状态下, 融合的负通路调节因子抑制因子间质融合抑制剂(suppressor of fused, Sufu)将一线效应蛋白胶质母细胞瘤相关蛋白2和3(GLI2、GLI3)隔离在初级纤毛底部的细胞质中. Sufu-GLI蛋白复合物的形成允许GLI蛋白被蛋白激酶A(protein kinase A, PKA)、糖原合成酶激酶-3β(glycogen synthase kinase-3β, GSK3β)和酪蛋白激酶1(casein kinase 1, CK1)顺序磷酸化[7]. 磷酸化后, GLI2和GLI3被泛素化, 并被位于初级纤毛底部的蛋白酶体部分降解[5]. 虽然GLI2的部分降解效率相当低, 但已知GLI3的转录可抑制Hh靶基因表达.

典型的Hh/GLI途径通过Hh配体与受体Ptch的结合被激活. 配体结合消除Ptch的抑制作用, 导致受体-配体复合物的内化及其在溶酶体中的降解. Hh配体结合受不同共受体的存在影响: 包括生长停滞特异性蛋白1(growth arrest-specific protein 1, GAS1)、细胞粘附分子相关/癌基因下调(cell adhesion molecule-related/down-regulated by oncogenes, CDO)和CDO的兄弟(brother of CDO, BOC)支持Hh与Ptch的结合, 而Hh相互作用蛋白(hedgehog interaction protein, HhIP)与Ptch竞争Hh配体[6]. 现已证实, Ptch的移除可触发SMO进入初级纤毛和G蛋白偶联受体161(G-protein-coupled receptor 161, GPR161)离开初级纤毛. 有证据表明[8], GPR161的去除足以防止胶质母细胞瘤相关蛋白抑制因子(glioblastoma-associated-protein repressor form, GLIR)的形成, 此很可能是由于PKA活性降低所致.

Hh/GLI信号通路在胃稳态中的作用已在最近的几项研究中确立. 刺猬家族成员 SHh的表达是形成黏膜层所必需的, SHh表达对成年小鼠胃组织修复和维持功能形态学以及调节胃腺分泌功能[9]. 有证据表明[10], 壁细胞产生和接受SHh是维持胃中胃酸和胃泌素分泌处于生理水平所必需的. 此外, 位于腺体中央区域的壁细胞建立的SHh浓度梯度支持颈部粘液细胞向产酶细胞的分化. 同时, 高浓度的分泌SHh配体限制了黏膜细胞的增殖. 由此可见SHh在细胞分化和胃组织稳态中发挥着至关重要的作用.

1 Hh信号通路与胃癌

1.1 癌症中激发Hh信号级联模式

肿瘤的特征体现在细胞生长失控、基因不稳定、自我修复能力强等方面. 目

表 1 Hh通路信号转导元件

基因	基因全名	功能
SHh, IHh, DHh	Hedgehog配体	Hh通路的正调节器
Ptch1	修补蛋白受体1	Hh通路的负调节因子
Smo	平滑受体	Hh通路的正调节因子
Sufu	抑制的融合蛋白	Hh通路的负调节因子
GLI1、GLI2、GLI3	胶质母细胞瘤相关癌基因1、2和3	Hh通路的正或负调节因子

SHh: 音猬因子; IHh: 印度刺猬; DHh: 沙漠刺猬; 上述三种为具有脂质修饰的可溶性Hh配体. Ptch: 为膜受体修补蛋白, 属一种抑癌基因, 当Ptch出现突变缺失时可导致肿瘤发生. Smo: G蛋白偶联平滑受体; Sufu: 融合抑制剂, 与GLI结合形成蛋白复合物; GLI1、GLI2、GLI3: 胶质母细胞瘤相关蛋白1、2、3, 调节Hh通路.

前, 1/3的癌症被认为与Hh信号通路的异常激活有关. 进一步的研究证明[11,12], 突变或失调的Hh信号可能会干扰肿瘤行为表型, 导致胰腺癌症、胃癌(gastric cancer, GC)、卵巢癌症、乳腺癌症、食管癌症和结直肠癌的发病、生长、转移和凋亡. 在多种癌症中有三种激发Hh信号级联的模式[13].

1型-配体非依赖性致癌Hh途径(自主的): Hh途径激活的类型1分别由Smo基因或Ptch和Sufu基因中的激活或失活突变引起, Taylor等[14]报告42例散发性基底细胞癌(basal cell carcinoma, BCC)患者的10个皮肤癌相关基因突变, 包括Smo、Ptch和Sufu. 随后, Ptch在散发性髓母细胞瘤和其他癌症中的突变也被证实. 同时, 也有一些关于散发性BCC、髓母细胞瘤和其他肿瘤中肿瘤激活剂Smo和肿瘤抑制素Sufu突变的报道. 因此, 核心调控因子Ptch、Sufu和Smo基因突变为我们提供了一些关于人类恶性肿瘤临床诊断和治疗的新见解.

2型-配体依赖性致癌Hh途径(自分泌或并列分泌): 除了Hh基因突变外, 肿瘤细胞分泌的Hh配体也是驱动Hh途径的重要因素. Hh配体据称可以通过自分泌调节(包括细胞增殖)来控制癌症的恶性行为[15], 这与最近一项研究的结果一致, 该研究证明Hh配子的存在是消化道肿瘤发生所必需的. 当然, 自分泌-并排模式在多种癌症中也很常见, 包括前列腺癌症、多发性骨髓瘤、胶质瘤、GC和结肠癌.

3型-配体依赖性致癌Hh途径(旁分泌或反向旁分泌): 肿瘤细胞释放的Hh配体也以另一种方式作用于基质细胞-旁分泌模式. 通过共培养肿瘤细胞和相邻的基质细胞, 研究表明, 肿瘤细胞产生的Hh配体可以被周围的基质细胞吸收, 这些基质细胞可以分泌一些促进肿瘤生长的旁分泌信号, 如血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、胰岛素样生长因子(insulin like growth factor, IGF)和其他因子, 旁分泌模型发生在卵巢癌症、肝细胞癌、前列腺癌症、乳腺癌症和其他癌症[16]. 在B细胞和浆细胞恶性淋巴瘤和多发性骨髓瘤中, 某些肿瘤细胞直接吸收肿瘤微环境中基质细胞分泌的Hh配体, 以维持形成和生存, 这一过程称反向旁分泌.

1.2 Hh信号在癌症干细胞中的作用 众所周知, 癌症干细胞是肿瘤起始细胞. 最近在多发性骨髓瘤、GC、大肠癌、胶质瘤和乳腺癌症中发现了癌症干细胞生物学中Hh通路的异常活性, 而通路阻断可降低癌症干细胞(cancer stem cells, CSC)的增殖、EMT[17]. 在癌症中, Hh-GLI信号驱动干细胞存活和扩增. 体内实验表明, Hh-GLI途径抑制剂环胺或Smo基因沉默可有效抑制癌症的复发和转移. 另一项研究关注三阴性乳腺癌症(triple negative breast cancer, TNBC)中的基质细胞, 以了解是否可以利用抗肿瘤治疗来开发新的癌症治疗策略[18]. 通过使用TNBC小鼠M6同种异体移植模型发现, 肿瘤细胞生成的Hh配体激活周围的癌相关成纤维细胞, 通过纤维母细胞生长因子5抗体(fibroblast growth factor 5 antibody, FGF5)激活和纤维胶原沉积促进CSC的可塑性和化疗耐药表型. 在小鼠模型和临床试验中, Smo抑制剂治疗提高了肿瘤对多西他赛的敏感性, 显著减少了转移并延长了生存期. 如前所述, 靶向CSC可能为通过Hh信号的调节逆转癌症抵抗提供新的见解[1].

1.3 幽门螺杆菌、Hh与GC

1.3.1 幽门螺杆菌直接控制SHh的表达: 在幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)介导的萎缩过程中, 与SHh表达缺失相关的壁细胞丢失表明*H. pylori*对Hh活性的间接调节作用. 然而, *H. pylori*可能会直接针对SHh表达实施调控策略. 有报告对原发性GC进行DNA甲基化的综合分析, 并鉴定出147个基因在肿瘤和匹配的肿瘤邻近胃组织中表现出显著改变的甲基化模式. 在这些基因中, 发现了同源盒A5基因(homologous box A5 gene, HOXA5)和Hh信号分子(WNT2、WNT5A、SMO、HHIP、GLI3、BMP6)[19], 表明Hh信号蛋白的

丢失也是表观遗传过程的结果. 然而, SHh和CDX2在肠化生中的相互表达不能通过甲基化来解释. CDX2是一种肠特异性的核转录因子, 是尾型同源框基因(caudal type homeobox gene, CDX)家族中的一员,表达于胃上皮细胞,能够调节胃上皮细胞的增殖和分化. 在CDX2转基因小鼠模型中, SHh被显著下调, 这不是由SHh启动子超甲基化介导的. 事实上, 观察到CDX2直接结合SHh启动子中的TATA盒(TATA box/Hogness box, 是构成真核生物启动子的元件之一), 导致SHh表达下调, 表明SHh和CDX2表达之间存在直接联系. 这些观察结果在用CDX2表达质粒转染的培养人胃腺癌细胞(human gastric adenocarcinoma cells, AGS)、低分化GC细胞45(poorly differentiated gastric cancer cells, MKN45)和MKN74细胞中得到证实, 其中SHh表达明显降低[20].

在过度表达胰腺胃泌素以研究GC的胰岛素启动子-胃泌素(insulin promoter gastrin, InsGas)小鼠中, 与正常邻近腺体相比, 未感染小鼠的前化生病变中SHh、GLI1而非GLI3的表达显著降低, 但在猫霍乱杆菌诱导的胃化生中部分重新表达. 研究表明[21], 猫胃螺杆菌(H.felis)激活的核因子κB(nuclear factor kappa-B, NF-κB)和随后的白细胞介素(interleukin, IL)-8分泌可能参与了这一途径. 这表明H.felis可以通过SHh表达细胞类型的缺失来调节SHh信号. 在感染H.felis的转基因GLI1缺陷小鼠中发现了类似的效果, 这些小鼠对胃上皮化生的发展和炎性细胞的浸润有很大抵抗力[21]. GLI1缺失阻断Th1和Th2细胞因子, 但不阻断Th17应答. 作为GLI1的靶基因, 髓样分化因子schlafen-4(Slfn4)在微阵列分析中被鉴定, 其在野生型(wild type, WT)小鼠中被诱导, 但在GLI1缺陷小鼠中没有被诱导[20]. 此外, SHh已被证明在*H. pylori*感染期间积极调节细胞因子表达. 比较WT和壁细胞特异性在SHh敲除(parietal cell-specific Shh knock-out, PC SHh KO)小鼠, 仅在感染*H. pylori*的野生型小鼠中观察到IL-12、IL-1β、IL-10、IFNγ和巨噬细胞炎性蛋白2(macrophage inflammatory protein2, Mip2)表达的增加[22].

尽管先前假设SHh表达的缺失主要由壁细胞的缺失引起, 但进一步表明SHh表达下调与壁细胞功能障碍相关, 揭示了胃酸分泌的重要作用. *H. pylori*诱导的促炎细胞因子IL-1β通过IL-1受体信号抑制壁细胞中的胃酸生成、细胞内钙释放和SHh表达, 从而导致胃萎缩[23]. 这些数据强调了酸性环境在维持人胃中SHh表达和分泌方面的重要性.

当另一份报告表明SHh可以通过增加H^+/K^+-ATP酶基因表达增加胃壁细胞的酸分泌时, SHh和胃酸的干扰变得更加复杂. 在表型上, 表达Hh抑制剂Hh相互作用蛋白1的转基因小鼠分泌的胃酸较少, 导致低氯血症. 在这些小鼠中, 生长抑素降低, 胃泌素基因表达增强, SHh mRNA下调. SHh基因表达可以通过细胞内钙的增加而激活, 然后激活钙特异性蛋白激酶Cα和β. 因此, SHh可以作为一种配体, 将胃酸的改变转化为G细胞分泌胃泌素[24].

SHh在人类GC中的过度表达可以在*H. pylori*定殖的小鼠中以不依赖于酸的方式诱导[25]. 在这些小鼠中, 感染6 mo后, *H. pylori*诱导$CD4^+$T细胞浸润, 并增加胃中IFNγ和IL-1β的水平. 巨噬细胞在胃炎的发展中至关重要,在PC Shh KO小鼠中, 巨噬细胞未被招募到导致溃疡的位置[26]. *H. pylori*增加的SHh如骨髓嵌合体实验所示主要发生在胃底徐汇膜的壁细胞中, 并可作为巨噬细胞的化学引诱剂. 因此, 建立了含有表达SHh的壁细胞的小鼠胃底区的类器官培养系统, 以研究*H. pylori*介导的SHh信号. *H. pylori*激活NF-κB, 以CagA依赖的方式诱导SHh表达. 因此, NF-κB的抑制阻断了SHh的上调. 根据这些数据, 研究得出结论, SHh是初始免疫反应的调节器. CagA阳性的*H. pylori*菌株是在培养的胃上皮细胞系AGS、MKN-28、MKN-45和Kato Ⅲ(人GC细胞)细胞中激活SHh表达. 除SHh外, PTCH和GLI也上调. 可见*H. pylori*以CagA依赖的方式诱导NF-κB活性从而激活SHh表达[27]. 在功能上, 细胞培养实验中SHh的表达导致感染*H. pylori*后对细胞凋亡的抵抗力更高, 这可以用*H. pylori*感染后的过度增殖表型来解释.

1.3.2 Hh/GLI信号在*H. pylori*感染后骨髓间充质干细胞(BM-MSC)向炎症组织募集中的作用: SHh似乎不仅是巨噬细胞的潜在化学引诱剂, 在*H. pylori*慢性感染期间, BM-MSC被招募到慢性炎症部位, 以重新填充胃上皮并促进癌症进展. 研究发现, IFNγ诱导的间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)增殖需要SHh分泌, 这是通过自分泌调节机制实现的. 只有表达SHh的MSCs最终响应IFNγ被招募到胃黏膜[28].

胃炎也会导致MSC增殖. 使用胃泌素缺乏型小鼠模型, 表现出导致炎症、壁细胞萎缩和化生表型, 骨髓间充质干细胞表现出异常增殖和Hh/GLI信号的激活, 以响应慢性胃炎症. 实验表明, *H. pylori*介导的胃炎期间释放的循环信号(例如TGFβ)诱导骨髓基质细胞内的Hh/GLI信号传导, 并使MSCs快速募集到发炎的胃[29].

Hedgehog信号在MSC募集中的意义在于当组织再生和/或癌症时*H. pylori*能够招募MSC, 使上皮细胞重新增殖, 然后转分化为上皮内癌症细胞, 因此认为胃上皮性癌症可能起源于骨髓源性细胞.

2 半乳糖凝集素-Hh与GC

2.1 半乳糖凝集素-1通过GLI信号通路促进胃腺癌血

管生成 由LGALS1编码的半乳糖凝集素-1(galectins-1, GAL-1)促进癌症组织中的血管生成拟态(vasculogenic mimicr, VM). 血管内皮生长因子受体-2拮抗剂单克隆抗体的出现有可能成为晚期GC患者的治疗方法, 尤其是对化疗无效的患者[30]. 非内皮血管系统由高度侵袭性和转移性的肿瘤细胞组成, 包括内部基底膜和内衬中缺乏内皮细胞. VM在多种恶性肿瘤中被发现, 包括骨肉瘤、膀胱癌、乳腺癌症、前列腺癌症、胶质瘤、卵巢癌症、胰腺癌症和胃腺癌[31,32]. 据报道, 在GC的情况下, VM不仅提供肿瘤血液供应, 而且促进肿瘤转移和原发性GC组织的VM. 它也是GC患者胃切除术后预后不良的指标[33].

GAL-1是一个由15个成员组成的凝集素家族, 与碳水化合物结合, 并包含一个或多个碳水化合物识别域. 最近的研究发现Galectin-1(GAL-1)在多种恶性肿瘤中高度表达, 并参与各种恶性功能, 包括肿瘤发生、发展、侵袭和转移、血管生成和免疫逃逸[34].

GAL-1可以通过上调上皮间质转化EMT信号来促进GC中VM的形成, GAL-1也可能通过激活GC中的Hh信号通路通过GLI1促进VM形成[35]. GAL-1通过上调GC中胶质瘤相关致癌基因1(GLI1)的Hh信号来诱导EMT[36].

新近研究显示GLI1在GC组织中过表达, GAL-1表达与GLI1相关, GLI1表达与VM相关, GAL-1促进GLI1在体外和体内的表达. 当高度恶性肿瘤细胞与细胞外基质相互作用形成血管系统时, VM发生, 该系统可以运输血液, 重塑肿瘤微循环, 并与宿主血管连接以获得肿瘤的血液供应. 近年来, 已经证明VM也存在于GC组织中, 它与侵袭和转移密切相关, 并且VM提示GC患者预后不良[33]. 目前, 抗血管生成靶向药物治疗被广泛视为晚期GC的抢救性治疗[37]. 已知Ras信号传导可诱导或增强SHh表达. 推测GAL-1/LGALS1(重组人半乳糖凝集素1)通过癌基因(Ras)/SHh激活Hh/GLI1信号通路所致.

总之, 研究的结果表明, GAL-1/LGALS1在GC中激活Hh/GLI信号通路成分, 并且GLI1控制GC中VM的启动. 这些发现提供了GAL-1/Hh/GLI1途径在GC中VM中发挥作用的证据. 这为VM的潜在机制提供了新的见解, 并可能有助于确定GC的治疗靶点[38].

2.2 半乳糖凝集素激活Hh信号通路诱导人GC细胞侵袭和上皮间转化 研究证实[39], 与匹配的非癌组织相比, 人类癌症组织过度表达Gal-1. 此外, Gal-1的过度表达与肿瘤浸润深度、淋巴结转移和晚期TNM分期显著相关. 此外, 观察到Gal-1、E-钙粘蛋白和波形蛋白在原发性肿瘤和相应转移淋巴结中的表达之间存在强烈的正相关. Gal-1在GC细胞中的过度表达可诱导EMT并促进体外侵袭.

相反, 在具有高转移潜能的GC细胞系中, 沉默Gal-1可以逆转这些事件. 此外, 研究证明了Gal-1与Hh通路标志物GLI-1之间的联系; GLI-1的敲除减弱了Gal-1的作用, 并且具有与Gal-1的直接沉默类似的作用. 基于这些结果, 提出了Gal-1通过调节GLI-1促进GC侵袭和EMT的模型[40].

癌症相关的EMT是一个复杂的过程, 涉及几个相关的信号通路[41]. Hh途径被认为是包括癌症在内的癌细胞EMT所必需的. 此外, Hh通路的异常激活和经历EMT的细胞的存在会对癌症患者的预后产生负面影响. 为了阐明Gal-1在癌症中促进EMT的机制, 我们证明了Hh通路在Gal-1诱导的EMT中作为一种活性信号通路发挥作用.

研究表明[42]Gal-1在人GC的侵袭和转移中起重要作用. 具体地, 研究提供了第一个证据, 表明Gal-1以自分泌的方式在体外诱导GC细胞中的EMT, 并且还增强了GC细胞在体内的致瘤和转移能力. 从机制上讲, 结果表明Gal-1和Hh/GLI通路之间的相互作用可能在GC侵袭和EMT中起重要作用. 这些发现不仅提高了我们对Gal-1在GC转移中作用的分子机制的理解, 而且为Gal-1作为与GC转移相关的重要治疗靶点提供了新的见解.

3 检测SHh、GLI-1和Gyr61的表达预测GC患者的预后

随着研究的深入GC的研究已经进展到分子水平的检测, 但仍然缺乏用于诊断、疾病进展和预后的生物标志物. 近几年的研究表明, GC的发生和发展与许多信号转导调控机制有关, 如SHh信号通路和富含半胱氨酸的血管生成诱导因子61(cysteine rich angiogenesis inducing factor 61, Cyr61). 研究人员发现[43]SHh信号通路在消化道肿瘤中被激活, 并在肿瘤进展中发挥重要作用. 如前所述SHh信号途径的激活可以促进GC细胞的增殖和肿瘤的发展[44]. Xie等[45]发现, 小脑的锌指可以通过SHh调节GC细胞的迁移和侵袭, Cyr61不仅增加肿瘤血管生成, 还参与细胞凋亡和衰老, 促进肿瘤细胞粘附、增殖和转移, 并在肿瘤发生和发展中发挥重要作用.

Quan等[46]报道对400例GC根治性胃切除术患者的GC组织标本进行免疫组化分析. SHh、GLI1和Cyr61在GC组织中的阳性表达率分别为55.5%、56.5%和64.5%. GC组织中SHh、GLI1和Cyr61的表达与肿瘤大小、浸润深度和分化程度显著相关(P<0.05). SHh蛋白的表达与GLI1蛋白的表达呈正相关(P<0.01), GLI1蛋白的表达与Cyr61蛋白的表达呈正相关(P<0.01). 单变量和多变量分析表明, SHh、GLI1和Cyr61的表达可以预测患者的预后(P<0.05). 受试者操作特征曲线分析结合TNM分期可以更好地预测患者的3年总生存率(P<0.05). 结论认为SHh、GLI1和Cyr61蛋白在癌症组织中显著表达, 是癌症

患者预后的危险因素.

GC在肿瘤发病率中居第5位, 发病人数我国最高, 约占全世界的1/2[47]. 尽管有许多有效的治疗方法, 如手术、化疗和放射治疗, 但GC患者的预后仍然很差[48,49]. 在我国, 总体5年生存率低至40%. 大多数GC在III或IV期时方被诊断, 此时超过一半的患者有转移; 因此, 预后很不理想. 由于许多GC患者在诊断时已经处于晚期, 因而即使在手术和化疗后, 仍有一些患者因转移和复发而死亡. 因此, 深入研究GC的发生和发展机制以及寻找预后生物标志物对于GC的诊断和治疗依然具有重要的现实意义.

如前所述GLI1与GC血管生成有关, GLI1促进基质金属蛋白酶14(matrix metalloproteinases 14, MMP14)和MMP2的表达, 从而导致GC进展[46].

Koh等[50]表明SHh信号传导介导GC细胞中程序性死亡配体1(programmed death ligand 1, PD-L1)的表达, 这可能是SHh高表达GC患者预后不良的原因. 当SHh基因沉默且SHh信号通路受到抑制时, SHh信号途径相关因子GLI1和波形蛋白的表达降低, E-钙黏蛋白增加, 在动物实验中, 肿瘤细胞迁移和侵袭性显著降低, 肿瘤生长显著减慢[51]. 这些发现表明SHh基因与EMT密切相关, 并且SHh导致EMT促进肿瘤进展. SHh/GLI1在GC中的表达显著增加, GLI1的表达与波形蛋白呈正相关, 与E-钙粘蛋白呈负相关, E-cadherin表达下调. 在加入GLI抑制剂GANT61(一种六氢嘧啶醛)阻断信号通路后获得了相反的结果, 表明SHh/GLI可以促进GC EMT, 减少细胞间粘附, 增强GC细胞迁移能力, 并促进肿瘤细胞侵袭导致肿瘤扩散. 在缺氧诱导的GC细胞中, 缺氧微环境导致SHh/GLI1信号通路激活并促进EMT[52]. 在靶向GLI-1的siRNA处理抑制SHh/GLI信号通路后, EMT被逆转, 波形蛋白表达显著减少, E-钙粘蛋白表达显著增加. 表明磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶B((phosphatidylinositol 3 kinase/protein kinase B, PI3K/Akt)抑制阻断了SHh诱导的EMT、MMP-9活性和淋巴管生成, 减少了GC中的肿瘤侵袭和转移[53]. 这些发现证实, SHh信号通过激活PI3K/Akt途径促进GC转移, 从而导致EMT和MMP-9激活. Liang等[54]发现, 转化生长因子-β(transforming growth factor-β, TGF-β)在人胃腺癌细胞-7901(SGC-7901)细胞中导致SHh和GLI的表达增加. 加入GLI抑制剂GANT61后, SHh的表达下调, TGF-α1诱导的EMT被阻断. 提示SHh/GLI1通路可能通过诱导上皮-间充质转化促进GC细胞的迁移和侵袭, 导致GC患者预后不良.

Cyr61在癌症中的表达与肿瘤大小和T分期有关. 此外, SHh、GLI1和Cyr61与TNM分期无关, SHh、GLI1和Cyr61的表达与N期无关. Wei等[55]报道了转移和CYR61蛋白表达之间的关系. N分期与Cyr61蛋白质无关; 然而, 它与TNM分期有关, 侵袭和转移的深度与CYR61蛋白的表达有关. SHh、GLI1和Cyr61的表达与肿瘤分化程度有关. 高分化患者中SHh、GLI1和Cyr61的高表达可能与患者的肿瘤大小密切相关.

综上所述, SHh、GLI1和Cyr61蛋白表达具有正相关. SHh、GLI1和Cyr61蛋白水平较高的GC患者预后较差. 因此认为SHh、GLI1和Cyr61蛋白是患者预后的独立危险因素.

4 结论

越来越多的证据表明, 异常激活的Hh通路赋予肿瘤细胞发生、增殖和迁移的倾向, 这为研究人员探索更好的恶性肿瘤治疗策略和药物靶点提供了新的线索. 目前尚无Hh/GLI靶向治疗GC的药物开发.

此外, Hh通路和其他通路的串扰已得到验证[56]. 如果能够同时发现针对多种途径的诊断生物标志物, 这将是给GC的早期诊治带来曙光.

*H. pylori*对SHh表达和功能的影响还存在一些争议. 然而, 仔细观察这些复杂的过程, 很明显SHh的精确调节是胃生理学的重要组成部分. 未来的研究有必要阐明胃Hh/GLI信号如何与*H. pylori*诱导的发病机制有关, 因为Hh/GIL元件的药理靶向性是建立新的癌症治疗策略的诱人途径.

深入研究GC的分子发病机制, 探讨早期诊断手段, 寻求更多的治疗方法, 一直是艰巨的任务.期待通过共同的不懈努力, 在GC的发病机制和诊治上有新的突破.

5 参考文献

1 Song J, Ge Y, Sun X, Guan Q, Gong S, Wei M, Niu J, Zhao L. Noncoding RNAs related to the hedgehog pathway in cancer: clinical implications and future perspectives. *Mol Cancer* 2022; 21: 115 [PMID: 35581586 DOI: 10.1186/s12943-022-01591-z]

2 Li XL, Wang P, Xie Y. Protease nexin-1 protects against Alzheimer's disease by regulating the sonic hedgehog signaling pathway. *Int J Neurosci* 2021; 131: 1087-1096 [PMID: 32449865 DOI: 10.1080/00207454.2020.1773821]

3 Lin AC, Hung HC, Chen YW, Cheng KP, Li CH, Lin CH, Chang CJ, Wu HT, Ou HY. Elevated Hedgehog-Interacting Protein Levels in Subjects with Prediabetes and Type 2 Diabetes. *J Clin Med* 2019; 8 [PMID: 31590446 DOI: 10.3390/jcm8101635]

4 Ahmad A, Maitah MY, Ginnebaugh KR, Li Y, Bao B, Gadgeel SM, Sarkar FH. Inhibition of Hedgehog signaling sensitizes NSCLC cells to standard therapies through modulation of EMT-regulating miRNAs. *J Hematol Oncol* 2013; 6: 77 [PMID: 24199791 DOI: 10.1186/1756-8722-6-77]

5 Wen X, Lai CK, Evangelista M, Hongo JA, de Sauvage FJ, Scales SJ. Kinetics of hedgehog-dependent full-length Gli3 accumulation in primary cilia and subsequent degradation. *Mol Cell Biol* 2010; 30: 1910-1922 [PMID: 20154143 DOI: 10.1128/MCB.01089-09]

6 Wessler S, Krisch LM, Elmer DP, Aberger F. From inflammation to gastric cancer - the importance of Hedgehog/GLI signaling

in Helicobacter pylori-induced chronic inflammatory and neoplastic diseases. *Cell Commun Signal* 2017; 15: 15 [PMID: 28427431 DOI: 10.1186/s12964-017-0171-4]
7 Tempé D, Casas M, Karaz S, Blanchet-Tournier MF, Concordet JP. Multisite protein kinase A and glycogen synthase kinase 3beta phosphorylation leads to Gli3 ubiquitination by SCFbetaTrCP. *Mol Cell Biol* 2006; 26: 4316-4326 [PMID: 16705181 DOI: 10.1128/MCB.02183-05]
8 Chong YC, Mann RK, Zhao C, Kato M, Beachy PA. Bifurcating action of Smoothened in Hedgehog signaling is mediated by Dlg5. *Genes Dev* 2015; 29: 262-276 [PMID: 25644602 DOI: 10.1101/gad.252676.114]
9 Merchant JL. Hedgehog signalling in gut development, physiology and cancer. *J Physiol* 2012; 590: 421-432 [PMID: 22144577 DOI: 10.1113/jphysiol.2011.220681]
10 Xiao C, Ogle SA, Schumacher MA, Orr-Asman MA, Miller ML, Lertkowit N, Varro A, Hollande F, Zavros Y. Loss of parietal cell expression of Sonic hedgehog induces hypergastrinemia and hyperproliferation of surface mucous cells. *Gastroenterology* 2010; 138: 550-561, 561.e1-561.e8 [PMID: 19909751 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.11.002]
11 Giroux-Leprieur E, Costantini A, Ding VW, He B. Hedgehog Signaling in Lung Cancer: From Oncogenesis to Cancer Treatment Resistance. *Int J Mol Sci* 2018; 19 [PMID: 30235830 DOI: 10.3390/ijms19092835]
12 Monkkonen T, Lewis MT. New paradigms for the Hedgehog signaling network in mammary gland development and breast Cancer. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer* 2017; 1868: 315-332 [PMID: 28624497 DOI: 10.1016/j.bbcan.2017.06.003]
13 Skoda AM, Simovic D, Karin V, Kardum V, Vranic S, Serman L. The role of the Hedgehog signaling pathway in cancer: A comprehensive review. *Bosn J Basic Med Sci* 2018; 18: 8-20 [PMID: 29274272 DOI: 10.17305/bjbms.2018.2756]
14 Taylor MD, Liu L, Raffel C, Hui CC, Mainprize TG, Zhang X, Agatep R, Chiappa S, Gao L, Lowrance A, Hao A, Goldstein AM, Stavrou T, Scherer SW, Dura WT, Wainwright B, Squire JA, Rutka JT, Hogg D. Mutations in SUFU predispose to medulloblastoma. *Nat Genet* 2002; 31: 306-310 [PMID: 12068298 DOI: 10.1038/ng916]
15 Ertao Z, Jianhui C, Chuangqi C, Changjiang Q, Sile C, Yulong H, Hui W, Shirong C. Autocrine Sonic hedgehog signaling promotes gastric cancer proliferation through induction of phospholipase Cγ1 and the ERK1/2 pathway. *J Exp Clin Cancer Res* 2016; 35: 63 [PMID: 27039174 DOI: 10.1186/s13046-016-0336-9]
16 Wei R, Lv M, Li F, Cheng T, Zhang Z, Jiang G, Zhou Y, Gao R, Wei X, Lou J, Wu X, Luo D, Ma X, Jiang J, Ma D, Xi L. Human CAFs promote lymphangiogenesis in ovarian cancer via the Hh-VEGF-C signaling axis. *Oncotarget* 2017; 8: 67315-67328 [PMID: 28978035 DOI: 10.18632/oncotarget.18621]
17 Kim BR, Na YJ, Kim JL, Jeong YA, Park SH, Jo MJ, Jeong S, Kang S, Oh SC, Lee DH. RUNX3 suppresses metastasis and stemness by inhibiting Hedgehog signaling in colorectal cancer. *Cell Death Differ* 2020; 27: 676-694 [PMID: 31278361 DOI: 10.1038/s41418-019-0379-5]
18 Cazet AS, Hui MN, Elsworth BL, Wu SZ, Roden D, Chan CL, Skhinas JN, Collot R, Yang J, Harvey K, Johan MZ, Cooper C, Nair R, Herrmann D, McFarland A, Deng N, Ruiz-Borrego M, Rojo F, Trigo JM, Bezares S, Caballero R, Lim E, Timpson P, O'Toole S, Watkins DN, Cox TR, Samuel MS, Martín M, Swarbrick A. Targeting stromal remodeling and cancer stem cell plasticity overcomes chemoresistance in triple negative breast cancer. *Nat Commun* 2018; 9: 2897 [PMID: 30042390 DOI: 10.1038/s41467-018-05220-6]
19 Loh M, Liem N, Vaithilingam A, Lim PL, Sapari NS, Elahi E, Mok ZY, Cheng CL, Yan B, Pang B, Salto-Tellez M, Yong WP, Iacopetta B, Soong R. DNA methylation subgroups and the CpG island methylator phenotype in gastric cancer: a comprehensive profiling approach. *BMC Gastroenterol* 2014; 14: 55 [PMID: 24674026 DOI: 10.1186/1471-230X-14-55]
20 Barros R, Marcos N, Reis CA, De Luca A, David L, Almeida R. CDX2 expression is induced by Helicobacter pylori in AGS cells. *Scand J Gastroenterol* 2009; 44: 124-125 [PMID: 18991163 DOI: 10.1080/00365520802530846]
21 El-Zaatari M, Kao JY, Tessier A, Bai L, Hayes MM, Fontaine C, Eaton KA, Merchant JL. Gli1 deletion prevents Helicobacter-induced gastric metaplasia and expansion of myeloid cell subsets. *PLoS One* 2013; 8: e58935 [PMID: 23520544 DOI: 10.1371/journal.pone.0058935]
22 Marwaha S, Schumacher MA, Zavros Y, Eghbalnia HR. Crosstalks between cytokines and Sonic Hedgehog in Helicobacter pylori infection: a mathematical model. *PLoS One* 2014; 9: e111338 [PMID: 25364910 DOI: 10.1371/journal.pone.0111338]
23 Waghray M, Zavros Y, Saqui-Salces M, El-Zaatari M, Alamelumangapuram CB, Todisco A, Eaton KA, Merchant JL. Interleukin-1beta promotes gastric atrophy through suppression of Sonic Hedgehog. *Gastroenterology* 2010; 138: 562-572, 572.e1-572.e2 [PMID: 19883649 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.10.043]
24 El-Zaatari M, Zavros Y, Tessier A, Waghray M, Lentz S, Gumucio D, Todisco A, Merchant JL. Intracellular calcium release and protein kinase C activation stimulate sonic hedgehog gene expression during gastric acid secretion. *Gastroenterology* 2010; 139: 2061-2071.e2 [PMID: 20816837 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.08.047]
25 Schumacher MA, Feng R, Aihara E, Engevik AC, Montrose MH, Ottemann KM, Zavros Y. Helicobacter pylori-induced Sonic Hedgehog expression is regulated by NFκB pathway activation: the use of a novel in vitro model to study epithelial response to infection. *Helicobacter* 2015; 20: 19-28 [PMID: 25495001 DOI: 10.1111/hel.12152]
26 Xiao C, Feng R, Engevik AC, Martin JR, Tritschler JA, Schumacher M, Koncar R, Roland J, Nam KT, Goldenring JR, Zavros Y. Sonic Hedgehog contributes to gastric mucosal restitution after injury. *Lab Invest* 2013; 93: 96-111 [PMID: 23090636 DOI: 10.1038/labinvest.2012.148]
27 Kim JH, Choi YJ, Lee SH, Shin HS, Lee IO, Kim YJ, Kim H, Yang WI, Kim H, Lee YC. Effect of Helicobacter pylori infection on the sonic hedgehog signaling pathway in gastric cancer cells. *Oncol Rep* 2010; 23: 1523-1528 [PMID: 20428805 DOI: 10.3892/or_00000791]
28 Donnelly JM, Chawla A, Houghton J, Zavros Y. Sonic hedgehog mediates the proliferation and recruitment of transformed mesenchymal stem cells to the stomach. *PLoS One* 2013; 8: e75225 [PMID: 24069395 DOI: 10.1371/journal.pone.0075225]
29 Donnelly JM, Engevik AC, Engevik M, Schumacher MA, Xiao C, Yang L, Worrell RT, Zavros Y. Gastritis promotes an activated bone marrow-derived mesenchymal stem cell with a phenotype reminiscent of a cancer-promoting cell. *Dig Dis Sci* 2014; 59: 569-582 [PMID: 24202649 DOI: 10.1007/s10620-013-2927-z]
30 Mawalla B, Yuan X, Luo X, Chalya PL. Treatment outcome of anti-angiogenesis through VEGF-pathway in the management of gastric cancer: a systematic review of phase II and III clinical trials. *BMC Res Notes* 2018; 11: 21 [PMID: 29329598 DOI: 10.1186/s13104-018-3137-8]
31 Yao N, Ren K, Gu XJ, Wu SJ, Shi X, Chang Q, Li YG, Gao ZX, Jin QM, Zhang J, Wang C, Zhou J. Identification of potential crucial genes associated with vasculogenic mimicry in human osteosarcoma based on gene expression profile. *Neoplasma* 2020; 67: 286-295 [PMID: 31884799 DOI: 10.4149/neo_2019_190414N329]
32 Kim HS, Won YJ, Shim JH, Kim HJ, Kim J, Hong HN, Kim BS. Morphological characteristics of vasculogenic mimicry and its

correlation with EphA2 expression in gastric adenocarcinoma. *Sci Rep* 2019; 9: 3414 [PMID: 30833656 DOI: 10.1038/s41598-019-40265-7]
33 You X, Wang Y, Wu J, Liu Q, Chen D, Tang D, Wang D. Prognostic significance of galectin-1 and vasculogenic mimicry in patients with gastric cancer. *Onco Targets Ther* 2018; 11: 3237-3244 [PMID: 29881296 DOI: 10.2147/OTT.S165899]
34 You X, Wang Y, Wu J, Liu Q, Chen D, Tang D, Wang D. Galectin-1 Promotes Metastasis in Gastric Cancer Through a Sphingosine-1-Phosphate Receptor 1-Dependent Mechanism. *Cell Physiol Biochem* 2018; 51: 11-30 [PMID: 30453284 DOI: 10.1159/000495157]
35 You X, Liu Q, Wu J, Wang Y, Dai J, Chen D, Zhou Y, Lian Y. Galectin-1 Promotes Vasculogenic Mimicry in Gastric Cancer by Upregulating EMT Signaling. *J Cancer* 2019; 10: 6286-6297 [PMID: 31772662 DOI: 10.7150/jca.33765]
36 Chong Y, Tang D, Gao J, Jiang X, Xu C, Xiong Q, Huang Y, Wang J, Zhou H, Shi Y, Wang D. Galectin-1 induces invasion and the epithelial-mesenchymal transition in human gastric cancer cells via non-canonical activation of the hedgehog signaling pathway. *Oncotarget* 2016; 7: 83611-83626 [PMID: 27835885 DOI: 10.18632/oncotarget.13201]
37 Wöll E, Thaler J, Keil F, Gruenberger B, Hejna M, Eisterer W, Fridrik MA, Ulmer H, Trommet V, Huemer F, Weiss L, Greil R. Oxaliplatin/Irinotecan/Bevacizumab Followed by Docetaxel/Bevacizumab in Inoperable Locally Advanced or Metastatic Gastric Cancer Patients - AGMT_GASTRIC-3. *Anticancer Res* 2017; 37: 5553-5558 [PMID: 28982869 DOI: 10.21873/anticanres.11987]
38 You X, Wu J, Wang Y, Liu Q, Cheng Z, Zhao X, Liu G, Huang C, Dai J, Zhou Y, Chen D, Chong Y. Galectin-1 promotes vasculogenic mimicry in gastric adenocarcinoma via the Hedgehog/GLI signaling pathway. *Aging (Albany NY)* 2020; 12: 21837-21853 [PMID: 33170154 DOI: 10.18632/aging.104000]
39 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 7-30 [PMID: 26742998 DOI: 10.3322/caac.21332]
40 Tang D, Gao J, Wang S, Ye N, Chong Y, Huang Y, Wang J, Li B, Yin W, Wang D. Cancer-associated fibroblasts promote angiogenesis in gastric cancer through galectin-1 expression. *Tumour Biol* 2016; 37: 1889-1899 [PMID: 26323258 DOI: 10.1007/s13277-015-3942-9]
41 Peng Z, Wang CX, Fang EH, Wang GB, Tong Q. Role of epithelial-mesenchymal transition in gastric cancer initiation and progression. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 5403-5410 [PMID: 24833870 DOI: 10.3748/wjg.v20.i18.5403]
42 Astorgues-Xerri L, Riveiro ME, Tijeras-Raballand A, Serova M, Neuzillet C, Albert S, Raymond E, Faivre S. Unraveling galectin-1 as a novel therapeutic target for cancer. *Cancer Treat Rev* 2014; 40: 307-319 [PMID: 23953240 DOI: 10.1016/j.ctrv.2013.07.007]
43 Zang M, Hou J, Huang Y, Wang J, Ding X, Zhang B, Wang Y, Xuan Y, Zhou Y. Crocetin suppresses angiogenesis and metastasis through inhibiting sonic hedgehog signaling pathway in gastric cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 2021; 576: 86-92 [PMID: 34482028 DOI: 10.1016/j.bbrc.2021.08.092]
44 Doheny D, Manore SG, Wong GL, Lo HW. Hedgehog Signaling and Truncated GLI1 in Cancer. *Cells* 2020; 9 [PMID: 32957513 DOI: 10.3390/cells9092114]
45 Xie L, Song X, Lin H, Chen Z, Li Q, Guo T, Xu T, Su T, Xu M, Chang X, Wang LK, Liang B, Huang D. Aberrant activation of CYR61 enhancers in colorectal cancer development. *J Exp Clin Cancer Res* 2019; 38: 213 [PMID: 31118064 DOI: 10.1186/s13046-019-1217-9]
46 Quan X, Zhang Z, Qin Y, Gai X, Tian Q, Guo Y, Qian J, Yao J. Expression of Shh, Gli1, and Cyr61 in Gastric Cancer Predicts Overall Survival of Patients: A Retrospective Study. *Cancer Control* 2022; 29: 10732748221134398 [PMID: 36346167 DOI: 10.1177/10732748221134398]
47 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]
48 Lin Y, Zheng Y, Wang HL, Wu J. Global Patterns and Trends in Gastric Cancer Incidence Rates (1988-2012) and Predictions to 2030. *Gastroenterology* 2021; 161: 116-127.e8 [PMID: 33744306 DOI: 10.1053/j.gastro.2021.03.023]
49 Thrift AP, El-Serag HB. Burden of Gastric Cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18: 534-542 [PMID: 31362118 DOI: 10.1016/j.cgh.2019.07.045]
50 Koh V, Chakrabarti J, Torvund M, Steele N, Hawkins JA, Ito Y, Wang J, Helmrath MA, Merchant JL, Ahmed SA, Shabbir A, Yan So JB, Yong WP, Zavros Y. Hedgehog transcriptional effector GLI mediates mTOR-Induced PD-L1 expression in gastric cancer organoids. *Cancer Lett* 2021; 518: 59-71 [PMID: 34126195 DOI: 10.1016/j.canlet.2021.06.007]
51 Zhang F, Ren CC, Liu L, Chen YN, Yang L, Zhang XA, Wang XM, Yu FJ. SHH gene silencing suppresses epithelial-mesenchymal transition, proliferation, invasion, and migration of cervical cancer cells by repressing the hedgehog signaling pathway. *J Cell Biochem* 2018; 119: 3829-3842 [PMID: 28941302 DOI: 10.1002/jcb.26414]
52 Xu QH, Xiao Y, Li XQ, Fan L, Zhou CC, Cheng L, Jiang ZD, Wang GH. Resveratrol Counteracts Hypoxia-Induced Gastric Cancer Invasion and EMT through Hedgehog Pathway Suppression. *Anticancer Agents Med Chem* 2020; 20: 1105-1114 [PMID: 32238142 DOI: 10.2174/1871520620666200402080034]
53 Yoo YA, Kang MH, Lee HJ, Kim BH, Park JK, Kim HK, Kim JS, Oh SC. Sonic hedgehog pathway promotes metastasis and lymphangiogenesis via activation of Akt, EMT, and MMP-9 pathway in gastric cancer. *Cancer Res* 2011; 71: 7061-7070 [PMID: 21975935 DOI: 10.1158/0008-5472]
54 Liang M, Liu XC, Liu T, Li WJ, Xiang JG, Xiao D, Zhang YL, Zheng MH, Zhai C, Chen L, Bai YH. GLI-1 facilitates the EMT induced by TGF-β1 in gastric cancer. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018; 22: 6809-6815 [PMID: 30402844 DOI: 10.26355/eurrev_201810_16148]
55 Wei J, Yu G, Shao G, Sun A, Chen M, Yang W, Lin Q. CYR61 (CCN1) is a metastatic biomarker of gastric cardia adenocarcinoma. *Oncotarget* 2016; 7: 31067-31078 [PMID: 27105510 DOI: 10.18632/oncotarget.8845]
56 Yang H, Zhu Q, Cheng J, Wu Y, Fan M, Zhang J, Wu H. Opposite regulation of Wnt/β-catenin and Shh signaling pathways by Rack1 controls mammalian cerebellar development. *Proc Natl Acad Sci USA* 2019; 116: 4661-4670 [PMID: 30765517 DOI: 10.1073/pnas.1813244116]

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5月28日; 31(10): 397-403

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i10.397

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

基础研究 BASIC RESEARCH

circCLK3通过靶向miR-654-5p促进结直肠癌细胞增殖、迁移及侵袭的机制研究

姜丽琴, 郭 赟

姜丽琴, 淳安县第二人民医院内科 浙江省杭州市 311719

郭赟, 杭州师范大学附属医院消化科 浙江省杭州市 310015

姜丽琴, 本科, 主治医师, 研究方向为消化内科.

作者贡献分布: 姜丽琴和郭赟对文所作贡献两均等; 此课题由姜丽琴和郭赟设计; 研究过程由姜丽琴和郭赟操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由姜丽琴和郭赟提供; 数据分析由姜丽琴和郭赟完成; 本论文写作由姜丽琴和郭赟完成.

通讯作者: 郭赟, 硕士, 310015, 浙江省杭州市拱墅区温州路126号, 杭州师范大学附属医院. g010124@126.com

收稿日期: 2023-04-11
修回日期: 2023-05-06
接受日期: 2023-05-18
在线出版日期: 2023-05-28

circCLK3 regulates colorectal cancer SW620 cell proliferation, migration, and invasion by targeting miR-654-5p

Li-Qin Jiang, Yun Guo

Li-Qin Jiang, Second People's Hospital of Chun'an County, Hangzhou 311719, Zhejiang Province, China

Yun Guo, Affiliated Hospital of Hangzhou Normal University, Hangzhou 310015, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Yun Guo, Master, Affiliated Hospital of Hangzhou Normal University, No. 126 Wenzhou Road, Gongshu District, Hangzhou 310015, Zhejiang Province, China. g010124@126.com

Received: 2023-04-11
Revised: 2023-05-06
Accepted: 2023-05-18
Published online: 2023-05-28

Abstract

BACKGROUND

Recent studies have investigated the role of circular RNAs (circRNAs) as significant regulatory factors in the progression of multiple cancers, containing colorectal cancer (CRC). Nevertheless, the biological functions of circCLK3 in CRC and the underlying mechanisms by which it regulates CRC progression remain unclear.

AIM

To clarify the mechanism of circCLK3 regulating colorectal cancer SW620 cell proliferation, migration, and invasion.

METHODS

CRC tissues and adjacent tissues were collected, and the expression of circCLK3 and miR-654-5p was detected by qRT-PCR. SW620 cells were cultured *in vitro* and divided into the following groups: si-circCLK3 group, pcDNA-circCLK3 group, miR-654-5p group, si-circCLK3 + anti-miR-654-5p group, and corresponding negative control groups (si-NC group, pcDNA group, miR-NC group, and si-circCLK3 + anti-miR-NC group). CCK8 assay, colony formation test, scratch test, and Transwell test were used to detect cell proliferation, migration, and invasion. The interaction between circCLK3 and miR-654-5p was confirmed by dual-luciferase reporter assay. The protein expression of MMP-2 and MMP-9 was detected by Western blot.

RESULTS

circCLK3 expression was increased ($P < 0.05$), while miR-654-5p expression was decreased ($P < 0.05$) in CRC tissues. Cell viability, scratch healing rate, the protein levels of matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) and MMP-9, the number of cell clones formed, and the number of invasive

cells were decreased ($P < 0.05$) in the si-circCLK3 group. circCLK3 could negatively regulate the expression of miR-654-5p. Cell viability, scratch healing rate, the protein levels of MMP-2 and MMP-9, the number of cell clones formed and the number of invasive cells were decreased ($P < 0.05$) in the miR-654-5p group. Cell viability, scratch healing rate, the protein levels of MMP-2 and MMP-9, the number of cell clones formed, and the number of invasive cells were increased ($P < 0.05$) in the si-circCLK3 + anti-miR-654-5p group.

CONCLUSION

circCLK3 promotes CRC cell proliferation, migration, and invasion by targeting miR-654-5p.

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

Key Words: Colorectal cancer; circCLK3; miR-654-5p; Proliferation; Migration; Invasion

Citation: Jiang LQ, Guo Y. circCLK3 regulates colorectal cancer SW620 cell proliferation, migration, and invasion by targeting miR-654-5p. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(10): 397-403
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i10/397.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i10.397

摘要

背景

最近的研究已经表明了环状RNA(circular RNA, circRNA)在包括结直肠癌在内的多种癌症进展中的重要调节因子的作用. 然而, circCLK3的生物学功能及其调控结直肠癌进展的潜在机制尚不清楚.

目的

探究circCLK3对结直肠癌SW620细胞增殖、迁移及侵袭的影响和潜在的分子机制.

方法

收集本院47例结直肠癌组织及癌旁组织, qRT-PCR法检测circCLK3、miR-654-5p的表达; 体外培养SW620细胞并分为: si-circCLK3组、pcDNA-circCLK3组、miR-654-5p组、si-circCLK3+anti-miR-654-5p组及相应的对照组(si-NC组、pcDNA组、miR-NC组、si-circCLK3+anti-miR-NC组); 采用CCK8、克隆形成实验、划痕实验与Transwell实验分析细胞增殖、迁移及侵袭; 采用双荧光素酶报告分析circCLK3与miR-654-5p的靶向关系; 采用Western blot检测基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)-2、MMP-9蛋白表达.

结果

circCLK3在结直肠癌组织中高表达($P<0.05$), 而miR-654-5p低表达($P<0.05$); si-circCLK3可以降低细胞活力、划痕愈合率、MMP-2和MMP-9蛋白表达、克隆形成数和侵袭细胞数($P<0.05$); circCLK3可负向调控miR-654-5p的表达; miR-654-5p抑制细胞活力、划痕愈合率、MMP-2和MMP-9蛋白表达、克隆形成数和侵袭细胞数($P<0.05$); 另外, si-circCLK3+anti-miR-654-5p可以促进细胞活力、划痕愈合率、MMP-2和MMP-9蛋白表达、克隆形成数和侵袭细胞数($P<0.05$).

结论

circCLK3靶向miR-654-5p促进结直肠癌细胞增殖、迁移及侵袭.

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

关键词: 结直肠癌; circCLK3; miR-654-5p; 增殖; 迁移; 侵袭

核心提要: 我们的研究展示了circCLK3在结直肠癌组织和细胞SW620中显著高表达. 功能分析表明了circCLK3下调可以抑制结直肠癌细胞SW620的增殖, 迁移, 和侵袭通过靶向miR-654-5p.

文献来源: 姜丽琴, 郭赟. circCLK3通过靶向miR-654-5p促进结直肠癌细胞增殖、迁移及侵袭的机制研究. 世界华人消化杂志 2023; 31(10): 397-403
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i10/397.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i10.397

0 引言

结直肠癌是全球癌症相关死亡的主要原因之一, 特别是远处肿瘤扩散患者的生存率较低[1,2], 因而探究影响其发展的分子机制对于结直肠癌的治疗有重要意义. 环状RNA(circular RNA, circRNA)有微小RNA(microRNA, miRNA)的反应元件并可竞争结合miRNA从而影响蛋白表达. 研究显示[3,4], 很多circRNA在结直肠癌组织中异常表达, 并参与调控了癌细胞的恶性表型. circCLK3被发现在舌鳞癌组织中高表达, 且其敲低可降低癌细胞的增殖和转移[5]. 但circCLK3在结直肠癌中表达及其可能作用机制尚未可知. StarBase预测显示circCLK3与miR-654-5p能够通过结合位点结合. 研究表明[6], miR-654-5p在结直肠癌细胞中低表达, 且其过表达可降低癌细胞的增殖和转移. 但circCLK3是否可通过竞争性结合miR-654-5p而参与结直肠癌的发展尚不清楚. 因此, 我们探究circCLK3是否靶向miR-654-5p而调控结直肠癌细胞增殖、迁移及侵袭.

1 材料和方法

1.1 材料 从本院招募47例结直肠癌患者, 患者年龄在19

岁-70岁之间, 男性28例, 女性19例, 已发生远处肿瘤转移的患者是24例. 收集癌组织及癌旁组织并保存于-80 ℃. 本研究获得了病人或其亲属的知情同意, 且符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求. 本研究经我院伦理委员会批准, 审查文件号: 2023002.

人结直肠癌细胞SW620购自美国ATCC; DMEM培养基、胎牛血清与胰蛋白酶购自美国Thermo Fisher; Lipofectamine2000、Trizol试剂、反转录、荧光定量PCR试剂盒购自美国Invitrogen; 质粒与寡核苷酸由上海吉玛合成; CCK8试剂盒与双荧光素酶检测试剂盒购自上海碧云天; Transwell小室、Matrigel基质胶购自美国BD; 兔抗人基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)-2、MMP-9、GAPDH与二抗购自美国Abcam.

1.2 方法

1.2.1 细胞转染: SW620细胞培养于含10%胎牛血清的DMEM并置于37 ℃、50 mL/L CO_2培养箱. 根据Lipofectamine2000说明书将si-circCLK3、pcDNA-circCLK3、miR-654-5p mimics、anti-miR-654-5p及相应的对照(si-NC、pcDNA、miR-NC、anti-miR-NC)转染入细胞.

1.2.2 qRT-PCR: 总RNA用Trizol试剂提取, 然后反转录合成cDNA. 以cDNA为模板进行qRT-PCR. 采用$2^{-\Delta\Delta Ct}$法计算相对表达量并以GAPDH或U6为内参.

1.2.3 CCK8: 细胞接种于96孔板培养48 h, 然后与CCK8溶液孵育. 酶标仪检测在450 nm处的光密度(OD)值.

1.2.4 克隆形成实验: 细胞接种于6孔板培养14 d. 细胞菌落用甲醇固定和结晶紫染色, 然后在显微镜下统计克隆形成数.

1.2.5 划痕实验: 细胞接种于6孔板, 待细胞长满时用20 μL枪头画出一条笔直的道痕, 然后清洗后于显微镜下拍照(0 h). 将培养板放入培养箱内继续培养24 h, 然后用ImageJ软件分析划痕愈合率.

1.2.6 Transwell: 细胞接种于预包被Matrigel基质胶的上室, 下室加入完全培养基. 48 h后, 细胞经多聚甲醛固定和结晶紫染色, 在显微镜下统计侵袭细胞数.

1.2.7 双荧光素酶报告实验: 由美国Promega公司构建完成含有circCLK3与miR-654-5p结合位点的野生型载体WT-circCLK3以及含有其突变位点的突变型载体MUT-circCLK3. SW620细胞共转染miR-NC/miR-654-5p mimics和WT-circCLK3/MUT-circCLK3, 于48 h后检测相对荧光素酶活性.

1.2.8 Western blot: 总蛋白用RIPA裂解液提取, 经SDS-PAGE电泳, 然后转移至PVDF膜上. 膜用脱脂牛奶封闭, 然后与anti-MMP-2(1:1000)、anti-MMP-9(1:1000)与anti-GAPDH(1:2000)孵育. 经二抗(1:3000)孵育后, 用ECL显示蛋白条带并用Quantity One软件进行灰度分析.

统计学处理 数据用SPSS21.0软件分析, 以(mean±SD)表示. 独立样本*t*检验及单因素方差分析进行组间比较, 以$P<0.05$为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 circCLK3和miR-654-5p的表达 分析显示circCLK3在结直肠癌组织中高表达($P<0.001$), 而miR-654-5p低表达($P<0.001$), 见图1.

2.2 circCLK3敲低影响SW620细胞增殖 结果显示, si-circCLK3可以抑制细胞活力和克隆形成数($P<0.001$), 见图2.

2.3 circCLK3敲低影响SW620细胞迁移、侵袭 si-circCLK3可以抑制划痕愈合率($P<0.001$)、MMP-2和MMP-9水平($P<0.001$)、侵袭细胞数($P=0.002$), 见图3.

2.4 circCLK3靶向miR-654-5p 软件分析结果显示circCLK3可以与miR-654-5p互补结合. 双荧光素酶分析结果显示miR-654-5p可以抑制WT-circCLK3的荧光素酶活性降低($P<0.001$)而不影响MUT-circCLK3的荧光素酶活性. 此外, pcDNA-circCLK3可以抑制miR-654-5p的表达($P<0.001$), 而si-circCLK3可以促进miR-654-5p的表达($P<0.001$), 见图4.

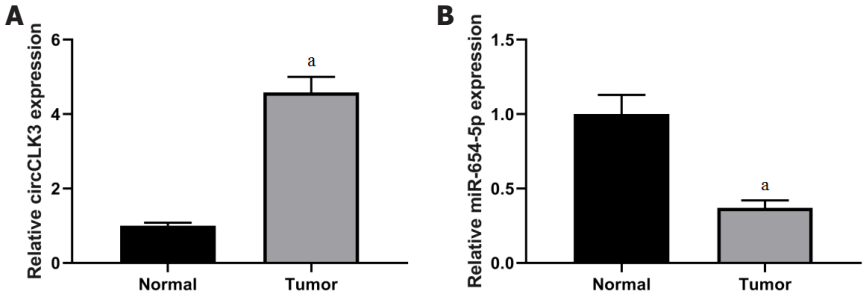
2.5 过表达miR-654-5p影响SW620细胞增殖、迁移和侵袭 miR-654-5p可以抑制细胞活力($P = 0.002$)、划痕愈合率($P = 0.001$)、MMP-2和MMP-9水平($P<0.001$)、克隆形成数($P=0.002$)和侵袭细胞数($P=0.007$), 见图5.

2.6 抑制miR-654-5p逆转了circCLK3敲低对SW620细胞进程的影响 si-circCLK3+anti-miR-654-5p可以促进细胞活力($P = 0.001$)、划痕愈合率($P = 0.001$)、MMP-2和MMP-9水平($P<0.001$)、克隆形成数($P = 0.001$)、侵袭细胞数(($P=0.002$), 见图6.

2.7 circCLK3通过靶向miR-654-5p促进结直肠癌细胞的增殖、迁移和侵袭 circCLK3在结直肠癌细胞中上调表达, miR-654-5p下调表达, miR-654-5p抑制结直肠癌细胞的增殖、迁移和侵袭, circCLK3通过海绵miR-654-5p降低miR-654-5p的水平促进结直肠癌的增殖、迁移和侵袭, 作用示意图见图7.

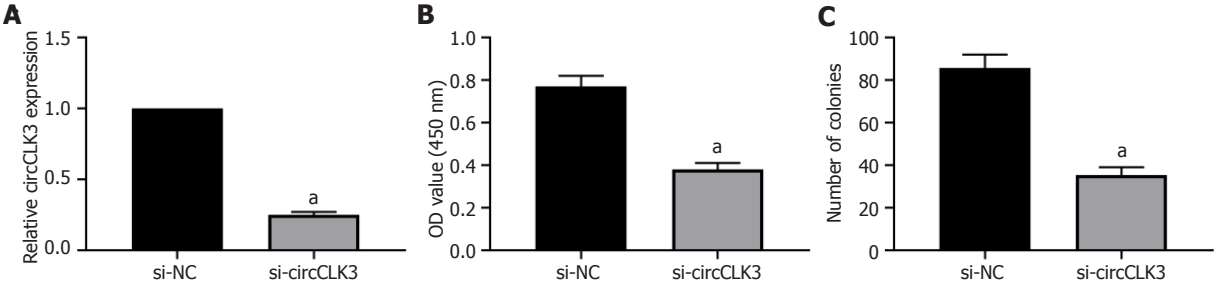
3 讨论

先前的研究已经表明circRNA是由3'端与5'端以共价键结合形成的一类闭合环状RNA分子, 并具有结构稳性与组织特异性等特点. 目前研究已证实circRNA参与了结直肠癌细胞增殖和转移的调控[7,8]. 另外, 大量的circRNA可作为结肠癌靶向治疗的相关靶点, 并通过靶向miRNA而正向调控靶基因的表达进而调控结直肠癌的发展[9,10].



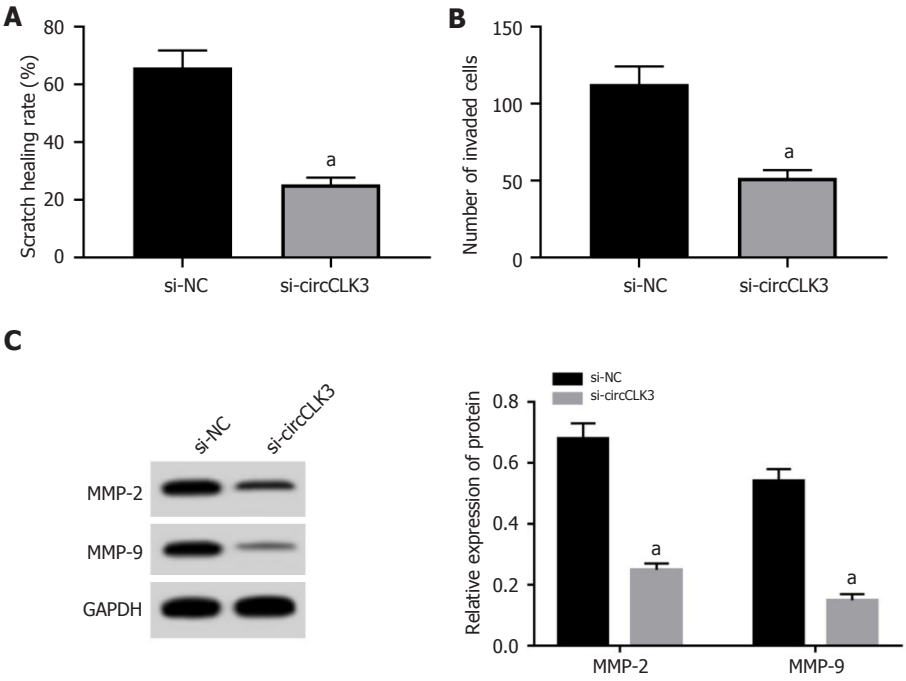
DOI: 10.11569/wcjd.v31.i10.397 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 1　circCLK3和miR-654-5p在结直肠癌组织中的表达. A: 结直肠癌中circCLK3高表达; B: 结直肠癌中miR-654-5p低表达. $^{a}P<0.05$, 与Normal组(癌旁组织)比较.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i10.397 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

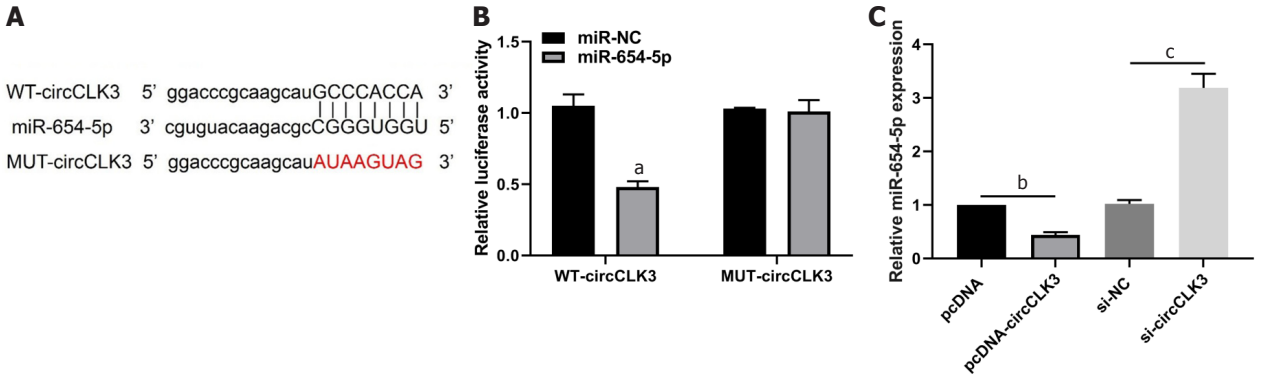
图 2　circCLK3敲低影响SW620细胞增殖. A: 干扰circCLK3转染效率的检测; B: 干扰circCLK3对结直肠癌细胞活力的影响; C: 干扰circCLK3对结直肠癌细胞克隆形成数影响. $^{a}P<0.05$, 与si-NC组比较. OD value: 光密度值.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i10.397 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

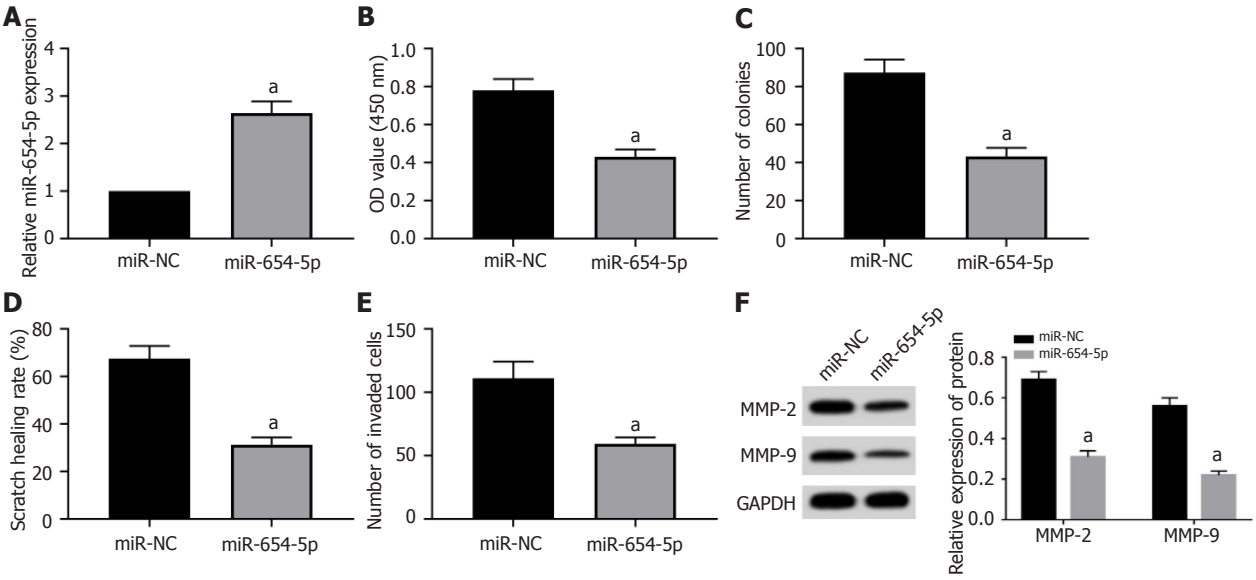
图 3　circCLK3敲低影响SW620细胞迁移、侵袭和相关蛋白表达. A: 干扰circCLK3对结直肠癌细胞迁移的影响; B: 干扰circCLK3对结直肠癌细胞侵袭的影响; C: 迁移侵袭相关蛋白表达. $^{a}P<0.05$, 与si-NC 组比较. MMP-2: 基质金属蛋白酶-2; MMP-9: 基质金属蛋白酶-9; GAPDH: 甘油醛-3-磷酸脱氢酶.

circCLK3在宫颈癌组织中高表达, 下调其表达可抑制宫颈癌细胞的增殖和转移通过靶向miR-320a/FoxM1途径[11]. circCLK3通过充当miR-455-5p的海绵分子而下调PARVA, 进而促进舌鳞状细胞癌增殖, 迁移, 和侵袭[5].



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i10.397 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 4 circCLK3靶向miR-654-5p. A: circCLK3含有miR-654-5p的互补序列; B: 双荧光素酶报告实验; C: miR-654-5p的表达被circCLK3调控. [a]P<0.05, 与miR-NC组比较; [b]P<0.05, 与pcDNA组比较; [c]P<0.05, 与si-NC组比较.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i10.397 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

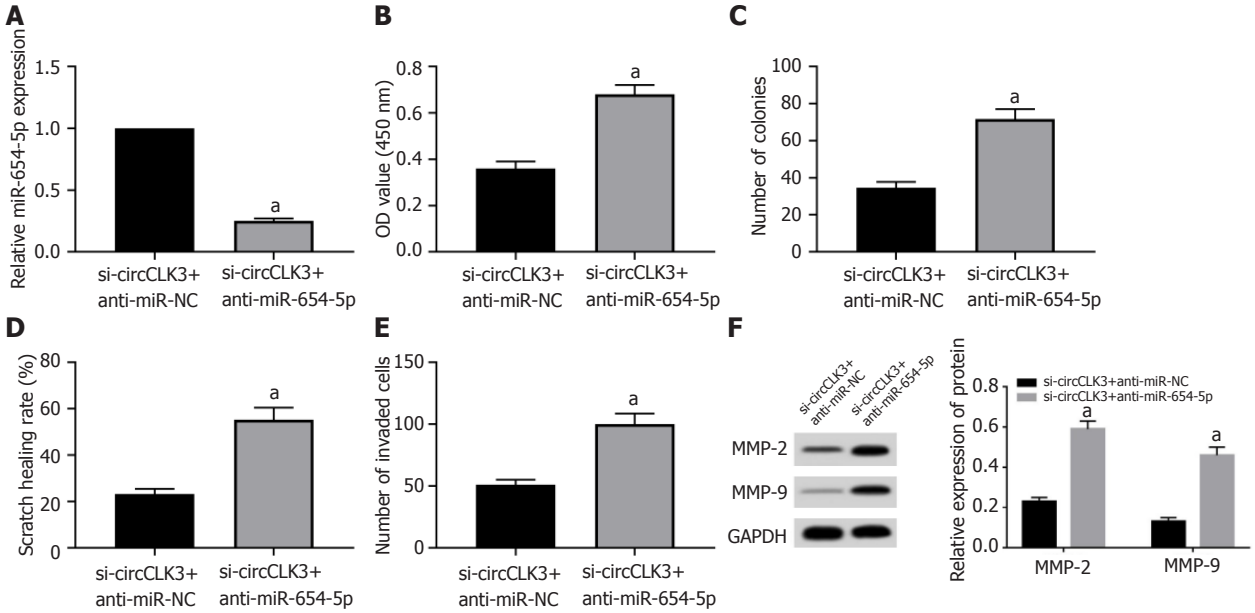
图 5 过表达miR-654-5p影响SW620细胞增殖、迁移、侵袭和相关蛋白表达. A: 过表达miR-654-5p转染效率的检测; B: 过表达miR-654-5p对结直肠癌细胞活力的影响; C: 过表达miR-654-5p对结直肠癌细胞克隆形成数影响; D: 过表达miR-654-5p对结直肠癌细胞迁移的影响; E: 过表达miR-654-5p对结直肠癌细胞侵袭的影响; F: 迁移侵袭相关蛋白表达. [a]P<0.05, 与miR-NC组比较. MMP-2: 基质金属蛋白酶-2; MMP-9: 基质金属蛋白酶-9; GAPDH: 甘油醛-3-磷酸脱氢酶.

但circCLK3在结直肠癌进程中的作用尚未研究. 本研究发现, circCLK3在结直肠癌组织中高表达, 且其敲低可抑制癌细胞增殖. 这表明circCLK3具有促进结直肠癌细胞增殖的作用. MMP-2和MMP-9是基质金属蛋白酶, 被发现在结直肠癌中表达上调并促进细胞转移[12,13]. 本研究发现, circCLK3敲低可抑制细胞迁移及侵袭, 并降低MMP-2和MMP-9表达, 表明示circCLK3可以促进结直肠癌细胞迁移及侵袭.

为进一步探究circCLK3在结直肠癌发生发展过程中的作用机制, 本研究证实circCLK3与miR-654-5p存在靶向调控作用, circCLK3可靶向结合miR-654-5p. 既往的报道显示, miR-654-5p在乳腺癌中低表达, 其过表达可降低癌细胞的生长和侵袭能力[14]. 另外, 上调miR-654-5p可抑制骨肉瘤细胞的增殖和转移[15], 并降低卵巢癌细胞的生长能力[16,17]. 此外, miR-654-5p已经被报道在结肠癌患者中是高表达, 并且它的高表达是结肠癌患者不良的预后标志物[18]. 这可能是因为肿瘤的发生事一类极其复杂的生物学过程, 一些病例可能是因子的上调, 一些病例可能就是下调. 本研究中发现, miR-654-5p在结直肠癌组织中低表达, 其过表达可抑制结直肠癌细胞增殖和转移. 另外, anti-miR-654-5p可拮抗si-circCLK3对癌细胞增殖和转移的抑制作用, 表明circCLK3靶向miR-654-5p而促进结直肠癌发展.

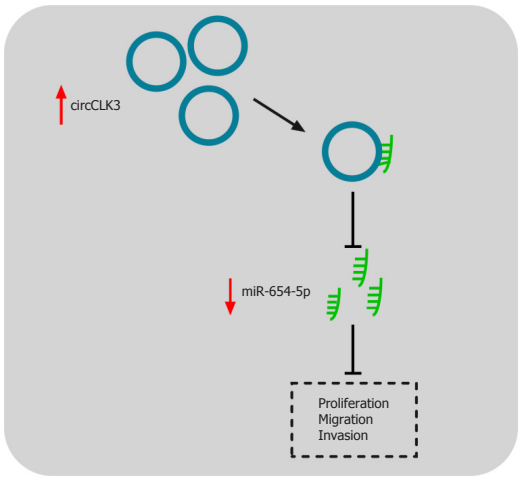
4 结论

综上所述, circCLK3在结直肠癌SW620细胞中上调, miR-



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i10.397 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 6　抑制miR-654-5p逆转了circCLK3敲低对细胞增殖、迁移、侵袭和相关蛋白表达的影响. A: miR-654-5p在结直肠癌细胞中的表达; B: 结直肠癌细胞的活力; C: 结直肠癌细胞的克隆形成数; D: 结直肠癌细胞的迁移; E: 结直肠癌细胞的侵袭; F: 迁移侵袭相关蛋白表达. $^{a}P<0.05$, 与si-circCLK3+anti-miR-NC组比较. MMP-2: 基质金属蛋白酶-2; MMP-9: 基质金属蛋白酶-9; GAPDH: 甘油醛-3-磷酸脱氢酶.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i10.397 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 7　circCLK3通过靶向miR-654-5p促进结直肠癌细胞的增殖、迁移和侵袭示意图.

654-5p表达下调, 干扰circCLK3可通过靶向miR-654-5p抑制结直肠癌细胞的增殖、迁移及侵袭. 这些结果意味着靶向抑制circCLK3可能是治疗结直肠癌的有效举措, 但这些研究只局限于体外的实验, 关于circCLK3在体内是如何作用于结直肠癌以及相关的作用机制仍有待继续研究.

文章亮点

实验背景

先前的研究证实了环状RNA在包括结直肠癌在内的多种恶性肿瘤进展中发挥了重要调节因子作用. 然而, circCLK3的功能和潜在的调控机制在结直肠癌进展尚不清楚.

实验动机

探索circCLK3是否可以调控结直肠癌的进展, 为临床治疗结直肠癌提供有效靶点.

实验目标

以miR-654-5p为切入点探索circCLK3在结直肠癌中的作用和机制, 这可能是CRC的治疗靶点.

实验方法

qRT-PCR法检测circCLK3、miR-654-5p在结直肠癌组织及癌旁组织的表达; 采用CCK8、克隆形成实验、划痕实验与Transwell实验分析细胞增殖、迁移及侵袭; 采用双荧光素酶报告分析circCLK3与miR-654-5p的靶向关系; 采用Western blot检测基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)-2、MMP-9蛋白表达.

实验结果

我们实验结果证实了circCLK3在结直肠癌中的作用和潜在的机制. 数据展示了circCLK3在结直肠癌组织中高表达, 而miR-654-5p低表达;功能实验验证 si-circCLK3可以降低细胞活力、划痕愈合率、MMP-2和MMP-9蛋白表达、克隆形成数和侵袭细胞数; circCLK3可负向调控miR-654-5p的表达; miR-654-5p抑制细胞活力、划痕愈合率、MMP-2和MMP-9蛋白表达、克隆形成数和侵袭细胞数; 另外, si-circCLK3+anti-miR-654-5p可以促进细胞活力、划痕愈合率、MMP-2和MMP-9蛋白表达、克隆形成数和侵袭细胞数.

实验结论

这次研究揭示了circCLK3在结直肠癌组织和细胞中上调, 干扰circCLK3通过促进miR-654-5p表达来抑制结直肠癌细胞增殖、迁移及侵袭. 因此, 我们认为circCLK3/miR-654-5p轴可能对调节结直肠癌进展至关重要, 并且可能是结直肠癌的治疗靶点.

展望前景

本研究了circCLK3/miR-654-5p轴可以调控结直肠癌生物恶性行为, 为临床治疗CRC提供有效靶点.

5 参考文献

1 Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin* 2023; 73: 17-48 [PMID: 36633525 DOI: 10.3322/caac.21763]

2 Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, Kasi PM, Wallace MB. Colorectal cancer. *Lancet* 2019; 394: 1467-1480 [PMID: 31631858 DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32319-0]

3 Li C, Zhou H. Circular RNA hsa_circRNA_102209 promotes the growth and metastasis of colorectal cancer through miR-761-mediated Ras and Rab interactor 1 signaling. *Cancer Med* 2020; 9: 6710-6725 [PMID: 32706154 DOI: 10.1002/cam4.3332]

4 Deng Q, Wang CJ, Hao R, Yang QY. Circ_0001982 accelerates the progression of colorectal cancer via sponging microRNA-144. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2021; 25: 2458 [PMID: 33829421 DOI: 10.26355/eurrev_202103_25394]

5 Yu H, Yu Z, Wang X, Wang D. Circular RNA circCLK3 promotes the progression of tongue squamous cell carcinoma via miR-455-5p/PARVA axis. *Biotechnol Appl Biochem* 2022; 69: 431-441 [PMID: 33655541 DOI: 10.1002/bab.2120]

6 Huang F, Wu X, Wei M, Guo H, Li H, Shao Z, Wu Y, Pu J. miR-654-5p Targets HAX-1 to Regulate the Malignancy Behaviors of Colorectal Cancer Cells. *Biomed Res Int* 2020; 2020: 4914707 [PMID: 32104694 DOI: 10.1155/2020/4914707]

7 Li Y, Zang H, Zhang X, Huang G. circ_0136666 Facilitates the Progression of Colorectal Cancer via miR-383/CREB1 Axis. *Cancer Manag Res* 2020; 12: 6795-6806 [PMID: 32821160 DOI: 10.2147/CMAR.S251952]

8 Wang X, Chen Y, Liu W, Liu T, Sun D. Hsa_circ_0128846 promotes tumorigenesis of colorectal cancer by sponging hsa-miR-1184 and releasing AJUBA and inactivating Hippo/YAP signalling. *J Cell Mol Med* 2020; 24: 9908-9924 [PMID: 32681581 DOI: 10.1111/jcmm.15590]]

9 Li H, Jin X, Liu B, Zhang P, Chen W, Li Q. CircRNA CBL.11 suppresses cell proliferation by sponging miR-6778-5p in colorectal cancer. *BMC Cancer* 2019; 19: 826 [PMID: 31438886 DOI: 10.1186/s12885-019-6017-2]

10 Li Z, Yao H, Wang S, Li G, Gu X. CircTADA2A suppresses the progression of colorectal cancer via miR-374a-3p/KLF14 axis. *J Exp Clin Cancer Res* 2020; 39: 160 [PMID: 32799891 DOI: 10.1186/s13046-020-01642-7]

11 Hong H, Zhu H, Zhao S, Wang K, Zhang N, Tian Y, Li Y, Wang Y, Lv X, Wei T, Liu Y, Fan S, Liu Y, Li Y, Cai A, Jin S, Qin Q, Li H. The novel circCLK3/miR-320a/FoxM1 axis promotes cervical cancer progression. *Cell Death Dis* 2019; 10: 950 [PMID: 31831728 DOI: 10.1038/s41419-019-2183-z]

12 Zhang L, Zhang Y, Zhu H, Sun X, Wang X, Wu P, Xu X. Overexpression of miR-301a-3p promotes colorectal cancer cell proliferation and metastasis by targeting deleted in liver cancer-1 and runt-related transcription factor 3. *J Cell Biochem* 2019; 120: 6078-6089 [PMID: 30362160 DOI: 10.1002/jcb.27894]

13 Zhou T, Wu L, Wang Q, Jiang Z, Li Y, Ma N, Chen W, Hou Z, Gan W, Chen S. MicroRNA-128 targeting RPN2 inhibits cell proliferation and migration through the Akt-p53-cyclin pathway in colorectal cancer cells. *Oncol Lett* 2018; 16: 6940-6949 [PMID: 30546426 DOI: 10.3892/ol.2018.9506]

14 Tan YY, Xu XY, Wang JF, Zhang CW, Zhang SC. MiR-654-5p attenuates breast cancer progression by targeting EPSTI1. *Am J Cancer Res* 2016; 6: 522-532 [PMID: 27186421]

15 Xu XZ, Song H, Zhao Y, Zhang L. MiR-654-5p regulated cell progression and tumor growth through targeting SIRT6 in osteosarcoma. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020; 24: 3517-3525 [PMID: 32329825 DOI: 10.26355/eurrev_202004_20811]

16 Li ZY, Wang XL, Dang Y, Zhu XZ, Zhang YH, Cai BX, Zheng L. Long non-coding RNA UCA1 promotes the progression of paclitaxel resistance in ovarian cancer by regulating the miR-654-5p/SIK2 axis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020; 24: 591-603 [PMID: 32016960 DOI: 10.26355/eurrev_202001_20035]

17 Majem B, Parrilla A, Jiménez C, Suárez-Cabrera L, Barber M, Marín A, Castellví J, Tamayo G, Moreno-Bueno G, Ponce J, Matias-Guiu X, Alameda F, Romero I, Sánchez JL, Pérez-Benavente A, Moran S, Esteller M, Reventós J, Rigau M, Gil-Moreno A, Segura MF, Santamaría A. MicroRNA-654-5p suppresses ovarian cancer development impacting on MYC, WNT and AKT pathways. *Oncogene* 2019; 38: 6035-6050 [PMID: 31278368 DOI: 10.1038/s41388-019-0860-0]

18 Li P, Cai JX, Han F, Wang J, Zhou JJ, Shen KW, Wang LH. Expression and significance of miR-654-5p and miR-376b-3p in patients with colon cancer. *World J Gastrointest Oncol* 2020; 12: 492-502 [PMID: 32368326 DOI: 10.4251/wjgo.v12.i4.492]

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5月28日; 31(10): 404-411

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i10.404

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

文献综述 REVIEW

生物标志物在肝细胞癌诊断与治疗中的研究进展

徐飞麒, 张 哲, 胡 昂, 黄东胜

徐飞麒, 张哲, 浙江中医药大学第二临床医学院 浙江省杭州市 310053

徐飞麒, 张哲, 黄东胜, 浙江省人民医院, 杭州医学院附属人民医院肝胆胰微创外科 浙江省杭州市 310014

胡昂, 杭州医学院 浙江省杭州市 310059

徐飞麒, 在读硕士研究生, 主要研究方向为肝胆胰疾病的临床与基础研究.

作者贡献分布: 本论文写作由徐飞麒、张哲和胡昂完成; 论文修改由徐飞麒、张哲、胡昂完成; 论文审校由黄东胜完成.

通讯作者: 黄东胜, 教授, 310059, 杭州市拱墅区上塘路158号, 杭州医学院附属人民医院肝胆胰微创外科. huangdongshengsj@hotmail.com

收稿日期: 2023-03-25
修回日期: 2023-04-24
接受日期: 2023-05-18
在线出版日期: 2023-05-28

Circulating biomarkers for diagnosis and management of hepatocellular carcinoma

Fei-Qi Xu, Zhe Zhang, Ang Hu, Dong-Sheng Huang

Fei-Qi Xu, Zhe Zhang, The Second School of Clinical Medicine, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, Zhejiang Province, China

Fei-Qi Xu, Zhe Zhang, Dong-Sheng Huang, Department of Hepatobiliary & Pancreatic Surgery and Minimally Invasive Surgery, Zhejiang Provincial People's Hospital, Affiliated People's Hospital of Hangzhou Medical College, Hangzhou 310014, Zhejiang Province, China

Ang Hu, School of Clinical Medicine, Hangzhou Medical College, Hangzhou 310059, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Dong-Sheng Huang, Professor, Department of Hepatobiliary & Pancreatic Surgery and Minimally Invasive Surgery, Zhejiang Provincial People's Hospital, Affiliated People's Hospital of Hangzhou Medical College, No. 158 Shangtang Road, Gongshu District, Hangzhou 310014, Zhejiang Province, China. huangdongshengsj@hotmail.com

Received: 2023-03-25
Revised: 2023-04-24
Accepted: 2023-05-18
Published online: 2023-05-28

Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common primary liver cancer, but the prognosis of HCC patients is poor due to the difficulty of early diagnosis and high recurrence rate. Therefore, it is particularly important to seek effective methods for early diagnosis and early recurrence monitoring after treatment. Circulating biomarkers play an important role in the diagnosis, progression monitoring, and prognosis evaluation of HCC. In recent years, with the discovery of a variety of new biomarkers, the development of biomarkers-related models, and the emergence of liquid biopsy technology, the diagnosis and treatment of HCC have been greatly improved. This article reviews the latest research advances of biomarkers in the diagnosis and treatment of HCC, aiming to provide new ideas for improving the prognosis of HCC patients.

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

Key Words: Hepatocellular carcinoma; Circulating biomarkers; Diagnosis; Prognosis; Liquid biopsy

Citation: Xu FQ, Zhang Z, Huang DS. Circulating biomarkers for diagnosis and management of hepatocellular carcinoma. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(10): 404-411
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i10/404.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i10.404

摘要

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是最常见的原发性肝恶性肿瘤, 但因其早期诊断的困难、复发率较高等特点, 患者预后仍较差. 因此寻求有效的早期

诊断以及治疗后早期复发监测的方法显得尤为重要. 生物标志物在HCC的诊断、进展监测以及预后评估方面都有非常重要的作用, 近年来随着多种新型生物标志物的发现、血清标志物相关模型的构建以及液体活检技术的出现, HCC的诊疗现状得到了极大改善. 本文就近年来生物标志物在HCC的诊断与治疗中的最新研究进展进行综述, 旨在为改善患者的预后提供新思路.

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

关键词: 肝细胞癌; 生物标志物; 诊断; 预后; 液体活检

核心提要: 肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)早期诊断困难, 治疗后复发率高, 患者预后较差. 近年来随着各种新型生物标志物的出现, 基于生物标志物构建的数理统计模型的运用, 以及液体活检技术的发展, HCC患者的诊疗现状得到了极大改善.

文献来源: 徐飞麒, 张哲, 胡昆, 黄东胜. 生物标志物在肝细胞癌诊断与治疗中的研究进展. 世界华人消化杂志 2023; 31(10): 404-411
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i10/404.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i10.404

0 引言

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是最常见的原发性肝恶性肿瘤, 其严重威胁人类的生命和健康, 有文献报道[1-3], 预计到2030年将会有超过100万人死于HCC. HCC的发病非常隐匿, 早期诊断困难, 超过80%的HCC患者在确诊时就已经处于进展期, 甚至失去手术根治的机会. 早期诊断困难导致患者不能及时得到有效的治疗, 是HCC患者预后较差的主要原因之一[4,5]. 另外, HCC患者术后5年内的复发率高达70%, 患者在接受根治性治疗后未能对肿瘤进展进行准确监测, 而错过最佳治疗时机, 也是导致HCC患者不良预后的重要原因[6].

目前多个指南建议对于乙型肝炎病毒感染、肝硬化等HCC发病的高危患者, 采取超声联合甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)的检测进行HCC的早期筛查与诊断, 但其敏感性和特异性并不理想, 且有超过1/3的小肝癌患者存在AFP阴性的情况[7]. 另外, 近年来非酒精性脂肪性肝硬化相关的HCC患者数量逐年增加, 这一类患者的肝脏脂肪性病变严重, 严重的脂肪性病变大大降低了超声检查对小肝癌诊断的敏感性[8,9]. 而在HCC患者的治疗后随访过程中, 我们主要采用影像学检查包括超声、增强CT、磁共振等方法联合血清标志物的检测来进行肿瘤治疗后的疗效评价及复发监测, 而这一方法对早期肿瘤复发的监测敏感性和特异性仍不能令人满意, 且检查繁琐、花费巨大. 因此, 我们亟需找到能提高HCC早期诊断的敏感性及特异性, 以及能在HCC的治疗后随访过程中及时准确地对肿瘤进展进行监测的有效方法, 以便对存在早期复发迹象的患者采取及时有效的治疗干预措施, 从而改善HCC患者的预后.

生物标志物在HCC的诊断、进展监测以及预后评估方面都有非常重要的作用. 近年来, 越来越多的新型生物标志物的出现, 以及一些基于AFP等多个HCC预后相关变量的统计模型的出现, 都极大地改善了HCC的诊疗现状[10]. 另外, 随着对肝癌细胞研究的深入以及生物学技术的提高, 液体活检技术成为HCC诊断与治疗相关领域的另一个热点. 在此, 本文就近年来生物标志物在HCC的诊断与治疗中的最新研究进展进行综述, 旨在为HCC的早期诊断、治疗后疗效评价、复发监测提供文献及数据支持, 为改善HCC患者的预后提供新思路.

1 血清标志物

1.1 AFP AFP是一种结构与人血清白蛋白类似的生物活性蛋白, 其分子量大约为70 kDa. 1964年Tatarinov首先证实了原发性肝癌患者血清中存在大量AFP, 近几十年来, AFP是最广泛的运用于HCC诊断与预后评估等方面的生物标志物. 但其不管在诊断HCC的敏感性还是特异性方面都不理想. 并且血清AFP值不仅仅只在HCC患者中会升高, 在一些慢性肝病、生殖系统肿瘤患者中同样可能存在AFP的升高, 从而导致AFP诊断HCC的假阳性率上升[11]. 如果将AFP作为一个独立的筛查指标应用于HCC的诊断显然是不可取的, 但是将AFP与超声检查相结合, 能大大提高对早期HCC的检出率. 近年来一项荟萃分析显示, 超声检查单独用于HCC诊断的敏感性仅为45%, 而将AFP与超声相结合后的敏感性可达到63%[12]. 此外, AFP在药物疗效预测方面也发挥着重要作用[13]. 最近一项对565例接受索拉非尼治疗失败的HCC患者的随机对照试验显示, 在AFP水平高的亚组里应用雷莫芦单抗治疗能给患者带来更好的长期预后[14]. 另外一项来自中国的多中心、大样本的回顾性分析显示, 对于术前AFP>400 ng/mL的HCC患者, 结合其术后AFP水平联合评估可以有效预测肿瘤的复发以及长期预后[15]. 总之, AFP作为目前在HCC领域运用最广泛的生物标志物, 在HCC的诊断、疗效评估、复发监测等方面都发挥着重要作用. 将AFP与其他检查手段结合, 或者将它与其他指标联合运用于统计模型, 能大大提高AFP在HCC的诊断与治疗方面的价值.

1.2 AFP异质体 AFP异质体是甲胎蛋白异常糖基化的产物. 1970年Purves对HCC患者血清作凝胶电泳时发现

AFP有不同的迁移率, 首先提出了甲胎蛋白异质体这一概念, 随后Taketa等[16,17]发现原发性肝癌患者血清中AFP与小扁豆素结合后, 电泳分成三带, 并将其依次命名为AFP-L1、AFP-L2、AFP-L3, AFP-L3被认为是诊断早期HCC可靠的生物标志物. 不同研究报道AFP-L3在诊断早期HCC的敏感性范围在49%-60%之间[18-20], 最近一项来自美国共纳入534例患者的III期独立队列研究表明, 当AFP-L3的截断值为40%时, 其诊断早期HCC的敏感性为40%, 假阳性率为10%[21]. 总之, 单独应用AFP-L3对HCC的诊断敏感性仍然较低, 但近几年它被纳入多个模型中与其他生物标志物联合应用, 其联合检测的效能得到较大提升. 另外, 有研究表明术前AFP-L3水平有助于监测肝癌术后早期复发, 且术后AFP-L3水平≥5%是影响肝癌患者术后较差预后的独立危险因素[风险比(hazard ratio, HR): 1.63, 95%置信区间(95% confidence interval, 95%CI): 1.18-2.26, $P=0.003$][22].

1.3 异常凝血酶原 异常凝血酶原, 即维生素K缺乏或拮抗诱导的蛋白-Ⅱ(protein induced by vitamin K absence or antagonist-Ⅱ, PIVKA-Ⅱ), 又称脱-γ-羧基凝血酶原(des-γ-carboxy-prothrombin, DCP), 是一种在肝癌细胞中凝血酶原前体羧化不足产生的蛋白质, 由Liebman等[23]于1984年首次报道. 有研究表明[24,25], PIVKA-Ⅱ对HCC的诊断的灵敏度和特异度分别达到了80%和89%. 在一项对131例早期HCC患者的Ⅱ期研究中, 单独使用PIVKA-Ⅱ诊断HCC的曲线下面积(area under the receiver operating characteristic, AUROC)为0.72[20]. 一项国内的多中心、大样本回顾性研究表明, 使用PIVKA-Ⅱ单独诊断丙型病毒性肝炎相关肝癌(HCV-HCC)以及非酒精性脂肪性肝病相关肝癌(NAFLD-HCC)的AUROC均高于单独使用AFP以及AFP-L3(PIVKA-Ⅱ 0.90 *vs* AFP 0.80 *vs* AFP-L3 0.69; PIVKA-Ⅱ 0.869 *vs* AFP 0.76 *vs* AFP-L3 0.689), 另外, 将PIVKA-Ⅱ、AFP以及AFP-L3三者联合用于诊断可大大提升其诊断效能[26,27]. 同时有研究指出PIVKA-Ⅱ在肝癌细胞的增值、血管浸润和转移过程中发挥着作用, 这意味着它是HCC患者预后判断的潜在标志物[28,29]. 另有研究表明[30], 术前PIVKA-Ⅱ阳性是预测HCC切除术后早期复发的独立危险因素(HR: 2.384, 95%CI: 1.735-3.276, $P<0.001$).

1.4 血清磷脂酰肌醇蛋白聚糖-3 血清磷脂酰肌醇蛋白聚糖-3(glypican-3, GPC3)是一类锚定在细胞膜上的癌胚蛋白, Zhou等[31]和Anatelli等[32]在2008年首次报道了其在HCC患者中存在特异性高表达. 近年来, GPC3被认为是一种新的HCC血清标志物, 该蛋白通过激活Wnt信号通路促进肝癌细胞的生长[33,34]. 虽然有不少研究报道了GPC3用于诊断HCC的敏感度和特异度, 但其结果存在较大差异, 一项荟萃分析显示其诊断HCC的合并敏感度和合并特异度分别为56%和89%[35]. 另外, 最新的一项荟萃分析表明, 单独使用GPC3诊断HCC的AUROC为0.7793[36]. 此外, 近期的一项研究发现GPC3是肝癌患者术后复发的独立危险因素, 并将其联合其他影像学指标纳入术后复发监测的预测模型, 该模型展现出了不错的预测效能(AUROC: 0.931)[37].

1.5 Dickkopf-1 Dickkopf-1(DKK-1)蛋白属于富含半胱氨酸蛋白家族, 于1998年在非洲蟾蜍胚胎细胞中发现[38]. 尽管该蛋白被认为是Wnt/β-catenin信号通路的抑制剂, 但其确切的功能尚未完全阐明[39,40]. 一项荟萃分析显示[41], DKK-1诊断HCC的合并敏感度和特异度达到了64%和94%. 另外一项共纳入831名肝癌患者的多中心研究发现[42], DKK-1在诊断AFP阴性肝癌患者方面的AUROC达到了0.841(95%CI: 0.815-0.923), 并且在诊断早期肝癌患者方面也展现出了不错的效能(AUROC: 0.870, 95%CI: 0.829-0.911). 另有学者研究指出将DKK-1、AFP、PIVKA-Ⅱ三者联合用于诊断肝癌的AUROC可以达到0.952, 诊断效能优于任何单独与组合的模式[43]. 对于DKK-1在肝癌的复发监测及预后评估方面的研究较少, 有学者报道DKK-1在评价肝癌患者接受经导管动脉化疗栓塞治疗(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)后的疗效中具有一定的预测价值[44].

2 血清标志物相关模型

AFP作为HCC诊断及肿瘤进展、疗效监测的基础标志物已经是无可争议的, 近年来研究者们以AFP为基础, 将它与多种新型标志物结合纳入统计模型, 可大大提高其敏感度和特异度.

2.1 GALAD模型 GALAD模型是基于性别、年龄、AFP-L3、AFP、DCP这五个变量所构建的统计模型, 用于HCC的早期诊断, 由Johnson等[45]于2014年首次提出. 该模型在诊断早期HCC的敏感性和特异性分别达到了85.6%和93.3%, AUROC为0.9662, 特别有助于AFP阴性HCC的早期诊断[45,46]. GALAD模型的计算形式为: Z = -10.08+0.09×年龄(岁)+1.67×性别+2.34×log[AFP(ng/mL)]+0.04×AFP-L3 (ng/mL)+1.33×log[DCP(ng/mL)], 其中男性赋值为1, 女性赋值为0. 该模型的效能在一项由梅奥诊所牵头的北美国际队列(一共291名参与者)中得到了独立验证[46-49]. 然而, 该模型暂缺乏更多大型的前瞻性队列研究来进行检验证明, 目前, 亚洲和中东地区正在进行相关大型前瞻性的队列研究[50].

2.2 ASAP模型 争对中国乙型病毒性肝炎感染相关HCC为主的特点, 2019年在一项国内多中心的前瞻性研究中基于性别、年龄、AFP、DCP四个变量构

建了ASAP模型, 用于HCC的早期诊断[51]. ASAP模型的计算形式为: [p/(1-p)] = -7.57711770+0.04666357×年龄(岁)-0.57611693×性别+0.42243533×ln[AFP(ng/mL)]+1.10518910×ln[DCP(ng/mL)], 其中男性赋值为0, 女性赋值为1. 该模型较GALAD模型少了一个变量AFP-L3, 这大大降低了检测成本, 并且针对中国人群, 其用于诊断HCC的效能优于GALAD模型(AUROC: 0.935 *vs* 0.921, P<0.006)[51]. 另外, 最近的研究显示, ASAP用于诊断早期HCV-HCC的效能同样优于GALAD模型(AUROC: 0.917 *vs* 0.894), 并且在AFP阴性患者亚组中的分析也得到了同样的结论[52].

2.3 BALAD模型 BALAD模型最初由Toyoda等[53]于2006年构建, 由胆红素、白蛋白、AFP-L3、AFP、DCP五个变量组成, 现在也称BALAD-2模型, 用于协助评估HCC患者的预后. 该模型的变量由肿瘤负荷(AFP、DCP、AFP-L3)以及肝功能(胆红素、白蛋白)两方面构成, 用于HCC患者预后的评估显然是合理的. 一项来自欧美的多中心研究证明BALAD-2模型可评估不同分级患者的生存率, 另外一项来自日本的纳入24029例HCC患者的全国性调查也发现, BALAD-2模型有助于对肝细胞癌的分期和预后进行评估[54-56].

2.4 Doylestown算法/Doylestown plus算法 Doylestown算法最初由Wang等[57]于2016年构建, 该算法模型由log(AFP)、年龄、性别、碱性磷酸酶、丙氨酸氨基转移酶五个指标组成. 随后他们在一项涉及69例早期HCC(T1或T2期)患者和93例肝硬化对照的Ⅱ期研究中, 将岩藻糖基化激肽原添加到算法中, 构建Doylestown plus算法, 其诊断早期HCC的AUROC达到了0.97, 分别高于单独使用Doylestown算法和AFP(0.93和0.80)[58]. 另外在一项包含29例HCC患者)和58例对照组的巢式病例对照研究表明, Doylestown plus算法的敏感性为63.2%[59]. 目前针对Doylestown plus算法的效能检验有更大的Ⅱ期队列研究正在进行(NCT03878550)[60].

3 液体活检

液体活检是指从人体的体液(尤其是血液)中提取具有肿瘤或基因特征信息的微小成分, 主要包括循环游离DNA、循环游离RNA、细胞外囊泡等; 近年来随着对肝癌细胞研究的深入以及生物学技术的提高, 液体活检技术成为HCC诊断与治疗相关领域的另一个热点[61,62].

3.1 循环游离DNA 循环游离DNA(cell-free DNA, cfDNA)是细胞通过凋亡、坏死和活性分泌释放到包括血液、尿液和脑脊液在内的体液中的DNA分子[63], 包括循环肿瘤DNA(circulating tumor DNA, ctDNA)、游离线粒体DNA、游离病毒DNA等. 其中, ctDNA主要来源于坏死的肿瘤细胞, 因此这部分的DNA突变与其来源的肿瘤细胞是相同的, 所以可以通过对其突变基因、甲基化等的检测, 来预测早期肿瘤的发生[64]. 近年来, ctDNA在HCC的早期诊断以及疗效监测方面的突出表现得到了学者的肯定. 在一项Ⅱ期病例对照研究中, Chalasani等[65]构建的一种名为多靶点HCC血液检测(mt-HBT)的算法模型, 将三种甲基化ctDNA标记物、AFP、性别组合纳入模型, 对早期HCC的诊断敏感性为82%, 特异性为87%, AUROC为0.91. Qu等[66]通过联合检测ctDNA突变(TP53、CTNNB1等)、AFP、PIVKA-Ⅱ, 对社区中乙肝表面抗原阳性患者进行早期HCC的筛查, 交叉验证显示这个联合检测方法诊断HCC的灵敏度和特异度分别达到了83%和93%. 另外, ctDNA在检测HCC治疗期间或缓解期患者体内残留的癌细胞方面具有一定效能, 从而监测肿瘤早期复发. 一项研究表明[67], 通过对ctDNA进行相关检测可以在MRI发现复发灶之前预测复发, 其性能似乎优于血清生物标志物AFP、AFP-L3和DCP. 另外一项纳入258例接受肝切除手术的肝癌患者的前瞻性队列研究发现[68], 术前患者ctDNA中基因突变的总数与肝癌术后的早期复发独立相关(HR = 2.2, P<0.001), 这表明通过术前对肝癌患者的ctDNA进行相关检测可以预测其术后的早期复发.

除了ctDNA外, 另外一项巢式病例对照研究发现[69], 游离线粒体DNA含量较低的慢性乙肝患者较含量高的患者发生肝癌的风险更高(OR: 2.21, 95%CI: 1.28-3.72, P = 0.004), 这也预示了循环游离线粒体DNA在诊断早期肝癌方面的潜在作用. 此外, 循环游离线粒体DNA还可以用于评价TACE联合中药治疗后的肝癌患者的疗效[70]. 除此之外, 也有相关研究证实了游离病毒DNA在诊断早期肝癌方面的价值[71]. 一项观察性研究报道了游离病毒DNA在监测乙肝相关肝癌术后肿瘤残留以及早期复发方面的价值[72].

3.2 循环游离RNA 循环游离RNA(cell-free RNA, cfRNA)是液体活检另一个获取肿瘤信息的来源, 这是一个非常庞大的家族, 种类繁多, 包括长链非编码RNA(long noncoding RNA, LncRNA)、微小RNAs(microRNAs, miRNAs)、circRNA等. 已有许多研究证实了LncRNA和miRNAs在HCC诊断以及预后判断方面的价值[73-75]. 有研究表明[76]LncRNA如LINC00462、HOTAIR和MALAT1, 在肝癌组织中显著上调, 预示其在诊断肝癌方面的潜在作用. 有研究报道[77], LncRNA在HCC的发生发展过程中起着重要的作用, 在发生转移的HCC患者中LncRNA-ATB上调预示不良的预后; 抑制转移的Lnc RNA miR503HG上调预示良好的预后. 一项纳入50项研究, 总计3423例肝癌患者和2403例慢性肝病患者的荟萃分析

研究表明[78], miRNA用于诊断肝癌的AUROC为0.82, 敏感性为75.8%, 特异性为75%. circRNA作为一种共价闭合环结构的非编码RNA, 可被分泌到人体循环血液中, 作为疾病诊断的生物标志物[79]. Zhang等[80]的研究发现HCC患者血浆中的多种circRNA水平低于肝硬化患者、乙肝患者和健康对照组患者(均P<0.001), 通过ROC分析可以发现其对诊断HCC良好的敏感度和特异度, 并且其在血浆中的水平与TNM分期以及肿瘤大小呈正相关.

3.3 细胞外囊泡 细胞外囊泡(extracellular vesicles, EV)是细胞排出的包含各种生物信息的封闭结构, 可以在人血浆中被检测到, 对细胞外囊泡的分析是液体活检的另一种形式. Sun等[81]将36例早期HCC患者的血浆与26例肝硬化患者的血浆进行比较, 运用EV芯片对EV进行检测, 以此来诊断HCC的敏感性达到了94.4%, 特异性为88.5%. 之后有待更加准确的EV检测芯片的开发以及在更大的队列中对其检测效能进行验证.

4 结论

当前, 由于HCC早期诊断困难以及治疗后较高的复发率, HCC患者的预后仍然较差, 寻求有效的早期诊断以及治疗后早期复发监测的方法显得尤为重要. 近年来各种新型生物标志物的出现, 基于各种生物标志物构建的数理统计模型的运用, 以及液体活检技术的出现与推广都大大提高了HCC早期诊断以及复发监测的敏感度与特异度. 未来通过对更多新型生物标志物的探索以及更高敏感度与特异度的统计模型的构建, 同时随着二代测序技术的发展, 寻找提高液体活检敏感度的方法并尽可能减少其费用, 以此探索HCC的早期诊断、肿瘤进展、疗效评估、早期复发监测、生存期预测更有效的方法工具, 从而改善HCC患者预后.

5 参考文献

1 Villanueva A. Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* 2019; 380: 1450-1462 [PMID: 30970190 DOI: 10.1056/NEJMra1713263]
2 Anstee QM, Reeves HL, Kotsiliti E, Govaere O, Heikenwalder M. From NASH to HCC: current concepts and future challenges. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019; 16: 411-428 [PMID: 31028350 DOI: 10.1038/s41575-019-0145-7]
3 Toh MR, Wong EYT, Wong SH, Ng AWT, Loo LH, Chow PK, Ngeow J. Global Epidemiology and Genetics of Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology* 2023; 164: 766-782 [PMID: 36738977 DOI: 10.1053/j.gastro.2023.01.033]
4 郑荣寿, 孙可欣, 张思维, 曾红梅, 邹小农, 陈茹, 顾秀琰, 魏文强, 赫捷. 2015年中国恶性肿瘤流行情况分析. 中华肿瘤杂志 2019; 41: 19-28 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2019.01.008]
5 Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71: 209-249 [PMID: 33538338 DOI: 10.3322/caac.21660]
6 Maluccio M, Covey A. Recent progress in understanding, diagnosing, and treating hepatocellular carcinoma. *CA Cancer J Clin* 2012; 62: 394-399 [PMID: 23070690 DOI: 10.3322/caac.21161]
7 Gan W, Huang JL, Zhang MX, Fu YP, Yi Y, Jing CY, Fan J, Zhou J, Qiu SJ. New nomogram predicts the recurrence of hepatocellular carcinoma in patients with negative preoperative serum AFP subjected to curative resection. *J Surg Oncol* 2018; 117: 1540-1547 [PMID: 29572833 DOI: 10.1002/jso.25046]
8 Simmons O, Fetzer DT, Yokoo T, Marrero JA, Yopp A, Kono Y, Parikh ND, Browning T, Singal AG. Predictors of adequate ultrasound quality for hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 45: 169-177 [PMID: 27862091 DOI: 10.1111/apt.13841]
9 Shah PA, Patil R, Harrison SA. NAFLD-related hepatocellular carcinoma: The growing challenge. *Hepatology* 2023; 77: 323-338 [PMID: 35478412 DOI: 10.1002/hep.32542]
10 Johnson P, Zhou Q, Dao DY, Lo YMD. Circulating biomarkers in the diagnosis and management of hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2022; 19: 670-681 [PMID: 35676420 DOI: 10.1038/s41575-022-00620-y]
11 Tzartzeva K, Obi J, Rich NE, Parikh ND, Marrero JA, Yopp A, Waljee AK, Singal AG. Surveillance Imaging and Alpha Fetoprotein for Early Detection of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Cirrhosis: A Meta-analysis. *Gastroenterology* 2018; 154: 1706-1718.e1 [PMID: 29425931 DOI: 10.1053/j.gastro.2018.01.064]
12 Yang JD, Dai J, Singal AG, Gopal P, Addissie BD, Nguyen MH, Befeler AS, Reddy KR, Schwartz M, Harnois DM, Yamada H, Gores GJ, Feng Z, Marrero JA, Roberts LR. Improved Performance of Serum Alpha-Fetoprotein for Hepatocellular Carcinoma Diagnosis in HCV Cirrhosis with Normal Alanine Transaminase. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2017; 26: 1085-1092 [PMID: 28258053 DOI: 10.1158/1055-9965.Epi-16-0747]
13 Montironi C, Montal R, Llovet JM. New Drugs Effective in the Systemic Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *Clin Liver Dis (Hoboken)* 2019; 14: 56-61 [PMID: 31508221 DOI: 10.1002/cld.796]
14 Kudo M, Okusaka T, Motomura K, Ohno I, Morimoto M, Seo S, Wada Y, Sato S, Yamashita T, Furukawa M, Aramaki T, Nadano S, Ohkawa K, Fujii H, Kudo T, Furuse J, Takai H, Homma G, Yoshikawa R, Zhu AX. Ramucirumab after prior sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and elevated alpha-fetoprotein: Japanese subgroup analysis of the REACH-2 trial. *J Gastroenterol* 2020; 55: 627-639 [PMID: 32107609 DOI: 10.1007/s00535-020-01668-w]
15 Liang L, Wang MD, Zhang YM, Zhang WG, Zhang CW, Lau WY, Shen F, Pawlik TM, Huang DS, Yang T. Association of Postoperative Biomarker Response with Recurrence and Survival in Patients with Hepatocellular Carcinoma and High Alpha-Fetoprotein Expressions (>400 ng/ml). *J Hepatocell Carcinoma* 2021; 8: 103-118 [PMID: 33748017 DOI: 10.2147/jhc.S289840]
16 Taketa K, Endo Y, Sekiya C, Tanikawa K, Koji T, Taga H, Satomura S, Matsuura S, Kawai T, Hirai H. A collaborative study for the evaluation of lectin-reactive alpha-fetoproteins in early detection of hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 1993; 53: 5419-5423 [PMID: 7693340]
17 Taketa K, Ichikawa E, Sakuda H, Iwamasa T, Hayakawa M, Taga H, Hirai H. Lectin reactivity of alpha-fetoprotein in a case of renal cell carcinoma. *Tumour Biol* 1989; 10: 275-280 [PMID: 2479080 DOI: 10.1159/000217625]
18 Li D, Mallory T, Satomura S. AFP-L3: a new generation of tumor marker for hepatocellular carcinoma. *Clin Chim Acta* 2001; 313: 15-19 [PMID: 11694234 DOI: 10.1016/s0009-8981(01)00644-1]
19 Sassa T, Kumada T, Nakano S, Uematsu T. Clinical utility of simultaneous measurement of serum high-sensitivity des-gamma-carboxy prothrombin and Lens culinaris agglutinin A-reactive alpha-fetoprotein in patients with small hepatocellular carcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 1387-1392 [PMID: 10654799 DOI: 10.1097/00042737-199912000-00008]
20 Marrero JA, Feng Z, Wang Y, Nguyen MH, Befeler AS, Roberts

LR, Reddy KR, Harnois D, Llovet JM, Normolle D, Dalhgren J, Chia D, Lok AS, Wagner PD, Srivastava S, Schwartz M. Alpha-fetoprotein, des-gamma carboxyprothrombin, and lectin-bound alpha-fetoprotein in early hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2009; 137: 110-118 [PMID: 19362088 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.04.005]

21 Tayob N, Kanwal F, Alsarraj A, Hernaez R, El-Serag HB. The Performance of AFP, AFP-3, DCP as Biomarkers for Detection of Hepatocellular Carcinoma (HCC): A Phase 3 Biomarker Study in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2023; 21: 415-423.e4 [PMID: 35124267 DOI: 10.1016/j.cgh.2022.01.047]

22 Kobayashi M, Hosaka T, Ikeda K, Seko Y, Kawamura Y, Sezaki H, Akuta N, Suzuki F, Suzuki Y, Saitoh S, Arase Y, Kumada H. Highly sensitive AFP-L3% assay is useful for predicting recurrence of hepatocellular carcinoma after curative treatment pre- and postoperatively. *Hepatol Res* 2011; 41: 1036-1045 [PMID: 21883741 DOI: 10.1111/j.1872-034X.2011.00858.x]

23 Liebman HA, Furie BC, Tong MJ, Blanchard RA, Lo KJ, Lee SD, Coleman MS, Furie B. Des-gamma-carboxy (abnormal) prothrombin as a serum marker of primary hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 1984; 310: 1427-1431 [PMID: 6201741 DOI: 10.1056/nejm198405313102204]

24 纪文斌, 肖年军, 罗英, 刘哲, 张宁, 孔哲, 卢实春. 甲胎蛋白与异常凝血酶原在鉴别诊断肝细胞癌中的价值. 中华肝胆外科杂志 2016; 22: 145-149 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2016.03.001]

25 Huang S, Jiang F, Wang Y, Yu Y, Ren S, Wang X, Yin P, Lou J. Diagnostic performance of tumor markers AFP and PIVKA-II in Chinese hepatocellular carcinoma patients. *Tumour Biol* 2017; 39: 1010428317705763 [PMID: 28621228 DOI: 10.1177/1010428317705763]

26 Guan MC, Ouyang W, Liu SY, Sun LY, Chen WY, Tong XM, Zhu H, Yang T. Alpha-fetoprotein, protein induced by vitamin K absence or antagonist-II, lens culinaris agglutinin-reactive fraction of alpha-fetoprotein alone and in combination for early detection of hepatocellular carcinoma from nonalcoholic fatty liver disease: A multicenter analysis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2022; 21: 559-568 [PMID: 35643910 DOI: 10.1016/j.hbpd.2022.05.003]

27 Liu S, Sun L, Yao L, Zhu H, Diao Y, Wang M, Xing H, Lau WY, Guan M, Pawlik TM, Shen F, Xu M, Tong X, Yang T. Diagnostic Performance of AFP, AFP-L3, or PIVKA-II for Hepatitis C Virus-Associated Hepatocellular Carcinoma: A Multicenter Analysis. *J Clin Med* 2022; 11 [PMID: 36079006 DOI: 10.3390/jcm11175075]

28 Kiriyama S, Uchiyama K, Ueno M, Ozawa S, Hayami S, Tani M, Yamaue H. Triple positive tumor markers for hepatocellular carcinoma are useful predictors of poor survival. *Ann Surg* 2011; 254: 984-991 [PMID: 21606837 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3182215016]

29 Inagaki Y, Tang W, Makuuchi M, Hasegawa K, Sugawara Y, Kokudo N. Clinical and molecular insights into the hepatocellular carcinoma tumour marker des-γ-carboxyprothrombin. *Liver Int* 2011; 31: 22-35 [PMID: 20874725 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2010.02348.x]

30 Wang MD, Sun LY, Qian GJ, Li C, Gu LH, Yao LQ, Diao YK, Pawlik TM, Lau WY, Huang DS, Shen F, Yang T. Prothrombin induced by vitamin K Absence-II versus alpha-fetoprotein in detection of both resectable hepatocellular carcinoma and early recurrence after curative liver resection: A retrospective cohort study. *Int J Surg* 2022; 105: 106843 [PMID: 35995351 DOI: 10.1016/j.ijsu.2022.106843]

31 Zhou F, Shang W, Yu X, Tian J. Glypican-3: A promising biomarker for hepatocellular carcinoma diagnosis and treatment. *Med Res Rev* 2018; 38: 741-767 [PMID: 28621802 DOI: 10.1002/med.21455]

32 Anatelli F, Chuang ST, Yang XJ, Wang HL. Value of glypican 3 immunostaining in the diagnosis of hepatocellular carcinoma on needle biopsy. *Am J Clin Pathol* 2008; 130: 219-223 [PMID: 18628090 DOI: 10.1309/wmb5px57y4p8qcty]

33 Capurro MI, Xiang YY, Lobe C, Filmus J. Glypican-3 promotes the growth of hepatocellular carcinoma by stimulating canonical Wnt signaling. *Cancer Res* 2005; 65: 6245-6254 [PMID: 16024626 DOI: 10.1158/0008-5472.Can-04-4244]

34 Capurro M, Wanless IR, Sherman M, Deboer G, Shi W, Miyoshi E, Filmus J. Glypican-3: a novel serum and histochemical marker for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2003; 125: 89-97 [PMID: 12851874 DOI: 10.1016/s0016-5085(03)00689-9]

35 Liu JW, Zuo XL, Wang S. Diagnosis accuracy of serum Glypican-3 level in patients with hepatocellular carcinoma and liver cirrhosis: a meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015; 19: 3655-3673 [PMID: 26502856]

36 Xu D, Su C, Sun L, Gao Y, Li Y. Performance of Serum Glypican 3 in Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma: A meta-analysis. *Ann Hepatol* 2019; 18: 58-67 [PMID: 31113610 DOI: 10.5604/01.3001.0012.7863]

37 Chong H, Gong Y, Zhang Y, Dai Y, Sheng R, Zeng M. Radiomics on Gadoxetate Disodium-enhanced MRI: Non-invasively Identifying Glypican 3-Positive Hepatocellular Carcinoma and Postoperative Recurrence. *Acad Radiol* 2023; 30: 49-63 [PMID: 35562264 DOI: 10.1016/j.acra.2022.04.006]

38 Glinka A, Wu W, Delius H, Monaghan AP, Blumenstock C, Niehrs C. Dickkopf-1 is a member of a new family of secreted proteins and functions in head induction. *Nature* 1998; 391: 357-362 [PMID: 9450748 DOI: 10.1038/34848]

39 Wang J, Shou J, Chen X. Dickkopf-1, an inhibitor of the Wnt signaling pathway, is induced by p53. *Oncogene* 2000; 19: 1843-1848 [PMID: 10777218 DOI: 10.1038/sj.onc.1203503]

40 Fatima S, Lee NP, Luk JM. Dickkopfs and Wnt/β-catenin signalling in liver cancer. *World J Clin Oncol* 2011; 2: 311-325 [PMID: 21876852 DOI: 10.5306/wjco.v2.i8.311]

41 Zhang J, Zhao Y, Yang Q. Sensitivity and specificity of Dickkopf-1 protein in serum for diagnosing hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Int J Biol Markers* 2014; 29: e403-e410 [PMID: 24980448 DOI: 10.5301/jbm.5000101]

42 Shen Q, Fan J, Yang XR, Tan Y, Zhao W, Xu Y, Wang N, Niu Y, Wu Z, Zhou J, Qiu SJ, Shi YH, Yu B, Tang N, Chu W, Wang M, Wu J, Zhang Z, Yang S, Gu J, Wang H, Qin W. Serum DKK1 as a protein biomarker for the diagnosis of hepatocellular carcinoma: a large-scale, multicentre study. *Lancet Oncol* 2012; 13: 817-826 [PMID: 22738799 DOI: 10.1016/s1470-2045(12)70233-4]

43 Kim SU, Park JH, Kim HS, Lee JM, Lee HG, Kim H, Choi SH, Baek S, Kim BK, Park JY, Kim DY, Ahn SH, Lee JD, Han KH. Serum Dickkopf-1 as a Biomarker for the Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma. *Yonsei Med J* 2015; 56: 1296-1306 [PMID: 26256972 DOI: 10.3349/ymj.2015.56.5.1296]

44 Wu X, Yang C, Yu H, Cao F, Shan Y, Zhao W. The predictive values of serum dickkopf-1 and circulating tumor cells in evaluating the efficacy of transcatheter arterial chemoembolization treatment on hepatocellular carcinoma. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98: e16579 [PMID: 31348291 DOI: 10.1097/md.0000000000016579]

45 Johnson PJ, Pirrie SJ, Cox TF, Berhane S, Teng M, Palmer D, Morse J, Hull D, Patman G, Kagebayashi C, Hussain S, Graham J, Reeves H, Satomura S. The detection of hepatocellular carcinoma using a prospectively developed and validated model based on serological biomarkers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014; 23: 144-153 [PMID: 24220911 DOI: 10.1158/1055-9965.Epi-13-0870]

46 Best J, Bechmann LP, Sowa JP, Sydor S, Dechêne A, Pflanz K, Bedreli S, Schotten C, Geier A, Berg T, Fischer J, Vogel A, Bantel H, Weinmann A, Schattenberg JM, Huber Y, Wege H, von Felden J, Schulze K, Bettinger D, Thimme R, Sinner F, Schütte K, Weiss KH, Toyoda H, Yasuda S, Kumada T, Berhane S, Wichert M, Heider D, Gerken G, Johnson P, Canbay A. GALAD Score Detects Early Hepatocellular Carcinoma in an International

Cohort of Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18: 728-735.e4 [PMID: 31712073 DOI: 10.1016/j.cgh.2019.11.012]
47 Yang JD, Addissie BD, Mara KC, Harmsen WS, Dai J, Zhang N, Wongjarupong N, Ali HM, Ali HA, Hassan FA, Lavu S, Cvinar JL, Giama NH, Moser CD, Miyabe K, Allotey LK, Algeciras-Schimnich A, Theobald JP, Ward MM, Nguyen MH, Befeler AS, Reddy KR, Schwartz M, Harnois DM, Yamada H, Srivastava S, Rinaudo JA, Gores GJ, Feng Z, Marrero JA, Roberts LR. GALAD Score for Hepatocellular Carcinoma Detection in Comparison with Liver Ultrasound and Proposal of GALADUS Score. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2019; 28: 531-538 [PMID: 30464023 DOI: 10.1158/1055-9965.Epi-18-0281]
48 Caviglia GP, Abate ML, Petrini E, Gaia S, Rizzetto M, Smedile A. Highly sensitive alpha-fetoprotein, Lens culinaris agglutinin-reactive fraction of alpha-fetoprotein and des-gamma-carboxyprothrombin for hepatocellular carcinoma detection. *Hepatol Res* 2016; 46: E130-E135 [PMID: 26082262 DOI: 10.1111/hepr.12544]
49 Best J, Bilgi H, Heider D, Schotten C, Manka P, Bedreli S, Gorray M, Ertle J, van Grunsven LA, Dechêne A. The GALAD scoring algorithm based on AFP, AFP-L3, and DCP significantly improves detection of BCLC early stage hepatocellular carcinoma. *Z Gastroenterol* 2016; 54: 1296-1305 [PMID: 27936479 DOI: 10.1055/s-0042-119529]
50 US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05342350
51 Yang T, Xing H, Wang G, Wang N, Liu M, Yan C, Li H, Wei L, Li S, Fan Z, Shi M, Chen W, Cai S, Pawlik TM, Soh A, Beshiri A, Lau WY, Wu M, Zheng Y, Shen F. A Novel Online Calculator Based on Serum Biomarkers to Detect Hepatocellular Carcinoma among Patients with Hepatitis B. *Clin Chem* 2019; 65: 1543-1553 [PMID: 31672853 DOI: 10.1373/clinchem.2019.308965]
52 52 Liu SY, Li C, Sun LY, Guan MC, Gu LH, Yin DX, Yao LQ, Liang L, Wang MD, Xing H, Zhu H, Pawlik TM, Lau WY, Shen F, Tong XM, Yang T. ASAP Score versus GALAD Score for detection of hepatitis C-related hepatocellular carcinoma: A multicenter case-control analysis. *Front Oncol* 2022; 12: 1018396 [PMID: 36263214 DOI: 10.3389/fonc.2022.1018396]
53 Toyoda H, Kumada T, Osaki Y, Oka H, Urano F, Kudo M, Matsunaga T. Staging hepatocellular carcinoma by a novel scoring system (BALAD score) based on serum markers. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1528-1536 [PMID: 17162244 DOI: 10.1016/j.cgh.2006.09.021]
54 Berhane S, Toyoda H, Tada T, Kumada T, Kagebayashi C, Satomura S, Schweitzer N, Vogel A, Manns MP, Benckert J, Berg T, Ebker M, Best J, Dechêne A, Gerken G, Schlaak JF, Weinmann A, Wörns MA, Galle P, Yeo W, Mo F, Chan SL, Reeves H, Cox T, Johnson P. Role of the GALAD and BALAD-2 Serologic Models in Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma and Prediction of Survival in Patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 875-886.e6 [PMID: 26775025 DOI: 10.1016/j.cgh.2015.12.042]
55 Johnson PJ. The BALAD-2 and GALAD Biomarker Models for Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterol Hepatol (NY)* 2017; 13: 231-233 [PMID: 28546794]
56 Toyoda H, Tada T, Johnson PJ, Izumi N, Kadoya M, Kaneko S, Kokudo N, Ku Y, Kubo S, Kumada T, Matsuyama Y, Nakashima O, Sakamoto M, Takayama T, Kudo M; Liver Cancer Study Group of Japan. Validation of serological models for staging and prognostication of HCC in patients from a Japanese nationwide survey. *J Gastroenterol* 2017; 52: 1112-1121 [PMID: 28224228 DOI: 10.1007/s00535-017-1321-6]
57 Wang M, Devarajan K, Singal AG, Marrero JA, Dai J, Feng Z, Rinaudo JA, Srivastava S, Evans A, Hann HW, Lai Y, Yang H, Block TM, Mehta A. The Doylestown Algorithm: A Test to Improve the Performance of AFP in the Detection of Hepatocellular Carcinoma. *Cancer Prev Res (Phila)* 2016; 9: 172-179 [PMID: 26712941 DOI: 10.1158/1940-6207.Capr-15-0186]
58 Wang M, Sanda M, Comunale MA, Herrera H, Swindell C, Kono Y, Singal AG, Marrero J, Block T, Goldman R, Mehta A. Changes in the Glycosylation of Kininogen and the Development of a Kininogen-Based Algorithm for the Early Detection of HCC. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2017; 26: 795-803 [PMID: 28223431 DOI: 10.1158/1055-9965.Epi-16-0974]
59 Singal AG, Tayob N, Mehta A, Marrero JA, Jin Q, Lau J, Parikh ND. Doylestown Plus and GALAD Demonstrate High Sensitivity for HCC Detection in Patients With Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022; 20: 953-955.e2 [PMID: 33864933 DOI: 10.1016/j.cgh.2021.04.018]
60 US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03878550
61 von Felden J, Garcia-Lezana T, Schulze K, Losic B, Villanueva A. Liquid biopsy in the clinical management of hepatocellular carcinoma. *Gut* 2020; 69: 2025-2034 [PMID: 32883873 DOI: 10.1136/gutjnl-2019-320282]
62 Grinspan LT, Villanueva A. Biomarker Development Using Liquid Biopsy in Hepatocellular Carcinoma. *Semin Liver Dis* 2022; 42: 188-201 [PMID: 35738257 DOI: 10.1055/s-0042-1748924]
63 Schwarzenbach H, Hoon DS, Pantel K. Cell-free nucleic acids as biomarkers in cancer patients. *Nat Rev Cancer* 2011; 11: 426-437 [PMID: 21562580 DOI: 10.1038/nrc3066]
64 Ye Q, Ling S, Zheng S, Xu X. Liquid biopsy in hepatocellular carcinoma: circulating tumor cells and circulating tumor DNA. *Mol Cancer* 2019; 18: 114 [PMID: 31269959 DOI: 10.1186/s12943-019-1043-x]
65 Chalasani NP, Porter K, Bhattacharya A, Book AJ, Neis BM, Xiong KM, Ramasubramanian TS, Edwards DK 5th, Chen I, Johnson S, Roberts LR, Kisiel JB, Reddy KR, Singal AG, Olson MC, Bruinsma JJ. Validation of a Novel Multitarget Blood Test Shows High Sensitivity to Detect Early Stage Hepatocellular Carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022; 20: 173-182.e7 [PMID: 34391922 DOI: 10.1016/j.cgh.2021.08.010]
66 Qu C, Wang Y, Wang P, Chen K, Wang M, Zeng H, Lu J, Song Q, Diplas BH, Tan D, Fan C, Guo Q, Zhu Z, Yin H, Jiang L, Chen X, Zhao H, He H, Wang Y, Li G, Bi X, Zhao X, Chen T, Tang H, Lv C, Wang D, Chen W, Zhou J, Zhao H, Cai J, Wang X, Wang S, Yan H, Zeng YX, Cavenee WK, Jiao Y. Detection of early-stage hepatocellular carcinoma in asymptomatic HBsAg-seropositive individuals by liquid biopsy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2019; 116: 6308-6312 [PMID: 30858324 DOI: 10.1073/pnas.1819799116]
67 Cai Z, Chen G, Zeng Y, Dong X, Li Z, Huang Y, Xin F, Qiu L, Xu H, Zhang W, Su X, Liu X, Liu J. Comprehensive Liquid Profiling of Circulating Tumor DNA and Protein Biomarkers in Long-Term Follow-Up Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Clin Cancer Res* 2019; 25: 5284-5294 [PMID: 31217202 DOI: 10.1158/1078-0432.Ccr-18-3477]
68 Fu Y, Yang Z, Hu Z, Yang Z, Pan Y, Chen J, Wang J, Hu D, Zhou Z, Xu L, Chen M, Zhang Y. Preoperative serum ctDNA predicts early hepatocellular carcinoma recurrence and response to systemic therapies. *Hepatol Int* 2022; 16: 868-878 [PMID: 35674872 DOI: 10.1007/s12072-022-10348-1]
69 Li L, Hann HW, Wan S, Hann RS, Wang C, Lai Y, Ye X, Evans A, Myers RE, Ye Z, Li B, Xing J, Yang H. Cell-free circulating mitochondrial DNA content and risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic HBV infection. *Sci Rep* 2016; 6: 23992 [PMID: 27063412 DOI: 10.1038/srep23992]
70 Zhou G, Li Y, Li S, Liu H, Xu F, Lai X, Zhang Q, Xu J, Wan S. Circulating Cell-Free mtDNA Content as a Non-invasive Prognostic Biomarker in HCC Patients Receiving TACE and Traditional Chinese Medicine. *Front Genet* 2021; 12: 719451 [PMID: 34603382 DOI: 10.3389/fgene.2021.719451]
71 Chen W, Zhang K, Dong P, Fanning G, Tao C, Zhang H, Guo S, Wang Z, Hong Y, Yang X, Lai S, Ding H, Zhao H, Zeng C,

Protzer U, Zhang D. Noninvasive chimeric DNA profiling identifies tumor-originated HBV integrants contributing to viral antigen expression in liver cancer. *Hepatol Int* 2020; 14: 326-337 [PMID: 32100258 DOI: 10.1007/s12072-020-10016-2]

72 Li CL, Ho MC, Lin YY, Tzeng ST, Chen YJ, Pai HY, Wang YC, Chen CL, Lee YH, Chen DS, Yeh SH, Chen PJ. Cell-Free Virus-Host Chimera DNA From Hepatitis B Virus Integration Sites as a Circulating Biomarker of Hepatocellular Cancer. *Hepatology* 2020; 72: 2063-2076 [PMID: 32171027 DOI: 10.1002/hep.31230]

73 Tan C, Cao J, Chen L, Xi X, Wang S, Zhu Y, Yang L, Ma L, Wang D, Yin J, Zhang T, John Lu Z. Noncoding RNAs Serve as Diagnosis and Prognosis Biomarkers for Hepatocellular Carcinoma. *Clin Chem* 2019; 65: 905-915 [PMID: 30996051 DOI: 10.1373/clinchem.2018.301150]

74 Köberle V, Kronenberger B, Pleli T, Trojan J, Imelmann E, Peveling-Oberhag J, Welker MW, Elhendawy M, Zeuzem S, Piiper A, Waidmann O. Serum microRNA-1 and microRNA-122 are prognostic markers in patients with hepatocellular carcinoma. *Eur J Cancer* 2013; 49: 3442-3449 [PMID: 23810247 DOI: 10.1016/j.ejca.2013.06.002]

75 Jin Y, Wong YS, Goh BKP, Chan CY, Cheow PC, Chow PKH, Lim TKH, Goh GBB, Krishnamoorthy TL, Kumar R, Ng TP, Chong SS, Tan HH, Chung AYF, Ooi LLPJ, Chang JPE, Tan CK, Lee CGL. Circulating microRNAs as Potential Diagnostic and Prognostic Biomarkers in Hepatocellular Carcinoma. *Sci Rep* 2019; 9: 10464 [PMID: 31320713 DOI: 10.1038/s41598-019-46872-8]

76 Yao Z, Jia C, Tai Y, Liang H, Zhong Z, Xiong Z, Deng M, Zhang Q. Serum exosomal long noncoding RNAs lnc-FAM72D-3 and lnc-EPC1-4 as diagnostic biomarkers for hepatocellular carcinoma. *Aging (Albany NY)* 2020; 12: 11843-11863 [PMID: 32554864 DOI: 10.18632/aging.103355]

77 Huang Z, Zhou JK, Peng Y, He W, Huang C. The role of long noncoding RNAs in hepatocellular carcinoma. *Mol Cancer* 2020; 19: 77 [PMID: 32295598 DOI: 10.1186/s12943-020-01188-4]

78 Huang JT, Liu SM, Ma H, Yang Y, Zhang X, Sun H, Zhang X, Xu J, Wang J. Systematic Review and Meta-Analysis: Circulating miRNAs for Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma. *J Cell Physiol* 2016; 231: 328-335 [PMID: 26291451 DOI: 10.1002/jcp.25135]

79 Szabo L, Salzman J. Detecting circular RNAs: bioinformatic and experimental challenges. *Nat Rev Genet* 2016; 17: 679-692 [PMID: 27739534 DOI: 10.1038/nrg.2016.114]

80 Zhang X, Zhou H, Jing W, Luo P, Qiu S, Liu X, Zhu M, Liang C, Yu M, Tu J. The Circular RNA hsa_circ_0001445 Regulates the Proliferation and Migration of Hepatocellular Carcinoma and May Serve as a Diagnostic Biomarker. *Dis Markers* 2018; 2018: 3073467 [PMID: 29785229 DOI: 10.1155/2018/3073467]

81 Sun N, Lee YT, Zhang RY, Kao R, Teng PC, Yang Y, Yang P, Wang JJ, Smalley M, Chen PJ, Kim M, Chou SJ, Bao L, Wang J, Zhang X, Qi D, Palomique J, Nissen N, Han SB, Sadeghi S, Finn RS, Saab S, Busuttil RW, Markovic D, Elashoff D, Yu HH, Li H, Heaney AP, Posadas E, You S, Yang JD, Pei R, Agopian VG, Tseng HR, Zhu Y. Purification of HCC-specific extracellular vesicles on nanosubstrates for early HCC detection by digital scoring. *Nat Commun* 2020; 11: 4489 [PMID: 32895384 DOI: 10.1038/s41467-020-18311-0]

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5月28日; 31(10): 412-417

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i10.412

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

临床实践 CLINICAL PRACTICE

CTA诊断自发性孤立性肠系膜上动脉夹层分型及评估临床症状的价值

丁伟莉, 苏 玲

丁伟莉, 苏玲, 义乌市中心医院放射科 浙江省义乌市 322000

丁伟莉, 住院医师, 研究方向为腹部.

作者贡献分布: 丁伟莉负责课题的设计、方案的实施和文章的撰写; 苏玲负责仪器和试剂的供给.

通讯作者: 丁伟莉, 住院医师, 322000, 浙江省义乌市江东中路699号, 义乌市中心医院放射科. dingweili2022@163.com

收稿日期: 2023-04-11
修回日期: 2023-04-20
接受日期: 2023-05-18
在线出版日期: 2023-05-28

Value of CT angiography in diagnosis and classification of spontaneous isolated superior mesenteric artery dissection and evaluation of its clinical symptoms

Wei-Li Ding, Ling Su

Wei-Li Ding, Ling Su, Radiology Department of Yiwu Central Hospital, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Wei-Li Ding, Resident Physician, Radiology Department of Yiwu Central Hospital, No. 699 Jiangdong Middle Road, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China. dingweili2022@163.com

Received: 2023-04-11
Revised: 2023-04-20
Accepted: 2023-05-18
Published online: 2023-05-28

Abstract

BACKGROUND

CT angiography (CTA) is a non-invasive, rapid imaging technology and can accurately examine and evaluate the degree and range of stenosis of diseased vessels and lumens. CTA has been routinely used for early screening of spontaneous isolated superior mesenteric artery dissection (SISMAD). This study further explored the diagnostic value of CTA in the classification of SISMAD and the evaluation of clinical symptoms.

AIM

To assess the value of CTA in the diagnosis of SISMAD and the evaluation of its clinical symptoms.

METHODS

Ninety-five suspected SISMAD patients in our hospital from October 2019 to January 2022 were selected for CTA examination. Clinical results (digital subtraction angiography or surgical results) were used as the "gold standard" to analyze the value of CTA in diagnosing SISMAD, and to compare the measurement parameters of CTA in SISMAD patients with and without clinical symptoms. The correlation between the measurement parameters of CTA and the clinical symptoms of SISMAD patients was analyzed, and the consistency between the classification of SISMAD by CTA and the clinical results was assessed by kappa test.

RESULTS

The area under the curve (AUC) of CTA for the diagnosis of SISMAD was 0.953 (95% confidence interval [CI]: 0.889-0.986), the diagnostic sensitivity and specificity were 90.63% and 100.00%, respectively, and the Yoden index was 0.906. The interlayer length and the degree of true cavity stenosis were greater and the diameter of true cavity was smaller in patients with clinical symptoms than in those without ($P < 0.05$). The interlayer length and the degree of true cavity stenosis were positively correlated with clinical symptoms, while true cavity diameter was negatively correlated with clinical symptoms ($P < 0.05$).

The consistency between SISMAD classification by CTA and the clinical results was 0.784 (95%CI: 0.577-0.991), and the accuracy was 84.38% ($P < 0.05$).

CONCLUSION

CTA has high accuracy in the diagnosis and classification evaluation of SISMAD, and the interlayer length, diameter of true cavity, and degree of true cavity stenosis as the measured parameters of CTA are helpful to evaluate the clinical symptoms of patients.

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

Key Words: Spontaneous isolated superior mesenteric artery dissection; CT angiography; Sakamoto typing; Diagnosis

Citation: Ding WL, Su L. Value of CT angiography in diagnosis and classification of spontaneous isolated superior mesenteric artery dissection and evaluation of its clinical symptoms. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(10): 412-417
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i10/412.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i10.412

摘要

背景

CT血管成像(CT angiography, CTA)技术无创、快速, 能准确检查、评估病变血管和管腔狭窄程度、范围等, 已常规应用于自发性孤立性肠系膜上动脉夹层(spontaneous isolated superior mesenteric artery dissection, SISMAD)早期筛查. 本研究进一步探究CTA诊断SISMAD分型及评估临床症状的价值.

目的

探究CTA诊断SISMAD分型及评估临床症状的价值.

方法

选取2019-10/2022-01我院95例疑似SISMAD患者, 均行CTA检查, 以临床结果[数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)或手术结果]作为“金标准”, 分析CTA诊断SISMAD的价值, 比较有临床症状、无临床症状SISMAD患者的CTA测量参数, 分析CTA测量参数与SISMAD患者临床症状的相关性, 采用Kappa检验CTA诊断SISMAD分型与临床结果的一致性.

结果

CTA诊断SISMAD的曲线下面积为0.953(95%CI: 0.889-0.986), 诊断敏感度、特异度分别为90.63%、100.00%, 约登指数为0.906; 有临床症状者CTA测量参数中夹层长度、真腔狭窄程度均大于无临床症状者, 真腔直径小于无临床症状者($P<0.05$); CTA测量参数中夹层长度、真腔狭窄程度与临床症状呈正相关, 真腔直径与临床症状呈负相关($P<0.05$); CTA诊断SISMAD分型与临床结果的一致性Kappa值为0.784(95%CI: 0.577-0.991), 准确度为84.38%($P<0.05$).

结论

CTA在SISMAD诊断及分型评估方面均具有较高准确度, 且CTA测量参数中夹层长度、真腔直径、真腔狭窄程度有助于评估患者临床症状.

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

关键词: 自发性孤立性肠系膜上动脉夹层; CT血管成像; Sakamoto分型; 诊断

核心提要: CT血管成像在自发性孤立性肠系膜上动脉夹层的分型诊断中特异度和准确度均较高, 具有一定的临床诊断意义.

文献来源: 丁伟莉, 苏玲. CTA诊断自发性孤立性肠系膜上动脉夹层分型及评估临床症状的价值. 世界华人消化杂志 2023; 31(10): 412–417
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i10/412.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i10.412

0 引言

自发性孤立性肠系膜上动脉夹层(spontaneous isolated superior mesenteric artery dissection, SISMAD)是一种临床较少见的急性血管病变, 可引起突发的上腹部疼痛、脐周疼痛, 若处置不当可进展为急性肠坏死、腹膜炎, 严重者可危及患者生命[1]. 临床报道的SISMAD很少, 近年来随着影像学检查技术的提高, 特别是增强CT, SISMAD的检出率明显提高[2,3]. 影像学检查技术中, 数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)被认为是诊断SISMAD的“金标准”, 但其属于有创检查, 且操作复杂、价格较高, 临床应用存在一定局限性[4]. 超声虽为诊断SISMAD的便捷方法, 但其误诊、漏诊率较高[5]. 多层螺旋CT操作便捷、无创, 是急腹症病因筛查的首选, 特别是CT血管成像(CT angiography, CTA)能无创且快速对患者病变血管以及管腔的狭窄程度、范围等进行观察与分析, 已逐渐应用于SISMAD早期筛查中[6,7]. 但临床关于CTA诊断SISMAD的研究较少, 本研究重点探究CTA诊断SISMAD分型及评估临床症状的价值, 旨在为临床诊治SISMAD提供参考.

1 材料和方法

1.1 材料 经我院伦理委员会审批通过, 选取2019-10/2022-01我院95例疑似SISMAD患者, 其中男62例, 女33例; 年龄38岁-76岁, 平均(56.17±8.91); 因腹痛等原因就诊者53例, 体检者42例. 纳入标准: (1)因腹痛、腹部不

适岁于我院就诊, 或于我院行健康体检, 超声检查怀疑为SISMAD: 肠系膜上动脉可见系列内膜片和真假两腔, 部分伴有真腔或假腔血栓形成; (2)既往无肠道手术史; (3)入院后2 d内完成CT、CTA检查, 需要行DSA检查者于CTA检查次日完成DSA检查; (4)能配合完成相关检查; (5)患者已签署同意书. 排除标准: (1)神经系统疾病者; (2)伴有主动脉夹层或其他内脏动脉夹层者; (3)医源性或创伤性肠系膜上动脉夹层者; (4)血液系统疾病患者.

1.2 方法 仪器为美国GE optima CT680 Quantum CT机器, 患者平躺, 扫描膈顶至耻骨联合下缘, 扫描参数: 管电流250 mA, 管电压120 kV, 螺距1.0, 准直器宽度5 mm-10 mm, 矩阵512×512, 转速0.5 s/转, 层厚0.5 mm, 重建间隔0.4 mm. 经肘静脉采用高压注射器以4.5 mL/s速度注射70 mL-80 mL对比剂(350 mg/mL碘海醇), 采用20 mL生理盐水冲管, 预设定增强扫描智能触发软件, 获取全腹部动脉期CTA图像. 扫描图像上传至后处理工作中, 根据原始图像和重建图像测量参数, 包括入口直径、入口位置、夹层长度、真腔直径、真腔狭窄程度. 参照Sakamoto分型分为Ⅰ型、Ⅱ型、Ⅲ型、Ⅳ型[8].

1.3 观察指标 (1)CTA诊断结果及临床结果(DSA或手术结果); (2)以临床结果作为“金标准”, 分析CTA诊断SISMAD的价值; (3)有临床症状、无临床症状SISMAD患者的CTA测量参数(入口直径、入口位置、夹层长度、真腔直径、真腔狭窄程度), 临床症状包括腹痛、腹部不适、不全性肠梗阻、急性腹膜炎、血便, 有其中一项或多项临床症状即判定为有临床症状.

统计学处理 数据处理采用SPSS 22.0软件, 计数资料以例数描述, 采用χ^2检验. 计量资料以平均数±标准差描述, 采用t检验. CTA诊断SISMAD的价值采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评估. 采用Spearman相关系数模型分析CTA测量参数与SISMAD患者临床症状的相关性. CTA诊断SISMAD分型与临床结果的一致性采用Kappa检验, Kappa值<0.4为弱一致性, 0.4≤Kappa值<0.7为中度一致性, Kappa值≥0.7为高度一致性. P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 CTA诊断及临床结果 本研究共纳入95例疑似SISMAD患者, 70例以DSA为金标准, 25例以手术结果为金标准. 其中32例临床结果确诊为SISMAD. CTA检出SISMAD患者29例, 漏诊3例, 检出非SISMAD患者66例, 误诊3例. SISMAD典型病例CTA图像见图1和2.

2.2 CTA诊断SISMAD的价值 绘制CTA诊断SISMAD的ROC曲线, 结果显示, CTA诊断SISMAD的曲线下面积(area under the curve, AUC)为0.953(95%CI: 0.889-0.986), 诊断敏感度、特异度分别为90.63%、100.00%, 约登指数为0.906. 见图3.

2.3 有无临床症状SISMAD患者的CTA测量参数 确诊的32例SISMAD患者中, 有临床症状者22例, 无临床症状者10例; 有临床症状者CTA测量参数入口直径、入口位置与无临床症状者比较, 差异无统计学意义; 有临床症状者夹层长度、真腔狭窄程度均较无临床症状者大, 真腔直径较无临床症状者小(P<0.05). 见表1.

2.4 CTA测量参数与SISMAD患者临床症状的相关性 经Spearman相关性分析显示, CTA测量参数中入口直径、入口位置与SISMAD患者临床症状无明显相关性, 夹层长度、真腔狭窄程度与临床症状呈正相关, 真腔直径与临床症状呈负相关(P<0.05). 见表2.

2.5 CTA诊断SISMAD分型与临床结果的一致性 确诊的32例SISMAD患者中, Sakamoto分型Ⅰ型5例, Ⅱ型6例, Ⅲ型11例, Ⅳ型10例. CTA诊断SISMAD分型与临床结果的一致性Kappa值为0.784, 准确度为84.38%(P<0.05). 见表3.

2.6 随访情况 22例有临床症状者, 15例经保守治疗(禁食、控制血压、抗凝、肠外营养或溶栓)缓解, 5例接受腔内介入手术, 2例接受外科手术. 10例无临床症状者均定期复查随访, 1例行抗凝、控制血压治疗, 1例接受腔内介入手.

3 讨论

SISMAD由动脉血液从肠系膜上动脉内膜裂口进入动脉中膜所致, 尽早诊断并准确评估患者病情对临床制定治疗策略具有重要指导意义[9,10].

CT是临床诊断、评估SISMAD的首选方法, 但常规CT扫描仅能提示SISMAD管腔形态、血管周围情况, 不能进行诊断, 而CTA能清晰显示夹层撕裂内膜片情况、真腔大小, 可为临床诊断及治疗提供准确参考[11,12]. 相关研究显示, CTA诊断SISMAD的敏感度为96.4%, 特异度为100%[13]. 本研究通过ROC曲线分析CTA诊断SISMAD的价值, 结果显示其诊断的AUC为0.953, 敏感度、特异度分别为90.63%、100.00%, 与上述报道相近, 进一步说明CTA能快速、准确诊断SISMAD, 具有较高诊断价值.

本研究发现, CTA图像能清楚显示SISMAD患者病变部狭窄的管腔, 及病变部管壁增厚等征象, 据此推测CTA不仅能诊断SISMAD, 还能判断病变部位、病变范围及病情程度, 从而评估真、假腔大小、通畅情况, 以及肠缺血情况、腹壁血栓情况等, 有助于临床明确患者病情, 制定合理有效的治疗方案. 本研究中, 有临床症状SISMAD患者占68.75%, 无临床症状者占31.25%, 与国内王丽娟等[14]报道的症状性SISMAD占71.2%、无症状性SISMAD占28.8%相近. 本研究进一步通过对比研究发现, 有临床症状者CTA测量参数中夹层长度、真腔狭窄程度均大于无临床症状者, 真腔直径小于无临床症状

表 1　有无临床症状SISMAD患者的CTA测量参数(mean ± SD)

临床症状	*n*	入口直径(mm)	入口位置(mm)	夹层长度(mm)	真腔直径(mm)	真腔狭窄程度(%)
有	22	5.67 ± 1.54	23.15 ± 5.78	69.48 ± 18.37	3.51 ± 1.13	74.29 ± 18.67
无	10	4.78 ± 1.33	26.51 ± 6.25	37.29 ± 11.06	4.53 ± 1.22	49.68 ± 12.39
t		1.577	1.487	5.109	2.310	3.789
P		0.125	0.148	<0.001	0.028	0.001

SISMAD: 自发性孤立性肠系膜上动脉夹层; CTA: CT血管成像.

表 2　CTA测量参数与SISMAD患者临床症状的相关性

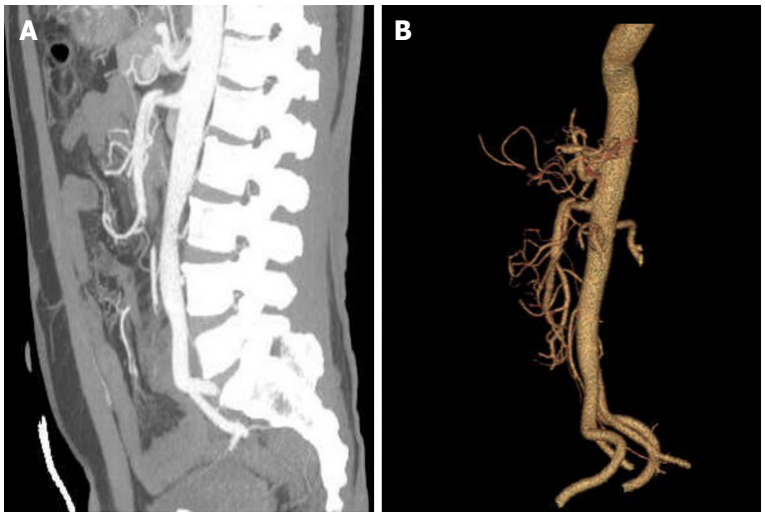
指标		入口直径	入口位置	夹层长度	真腔直径	真腔狭窄程度
SISMAD	*r*	0.183	−0.179	0.615	−0.339	0.452
	P	0.675	0.724	<0.001	0.016	<0.001

SISMAD: 自发性孤立性肠系膜上动脉夹层; CTA: CT血管成像.

表 3　CTA诊断SISMAD分型与临床结果的一致性

临床结果	CTA诊断				合计	Kappa值	准确度	*P*	95%CI
	Ⅰ型	Ⅱ型	Ⅲ型	Ⅳ型					
Ⅰ型	4	1	0	0	5				
Ⅱ型	1	4	1	0	6				
Ⅲ型	0	1	10	0	11	0.784	84.38%	<0.001	0.577−0.991
Ⅳ型	0	0	1	9	10				
合计	5	6	12	9	32				

SISMAD: 自发性孤立性肠系膜上动脉夹层; CTA: CT血管成像.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i10.412 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

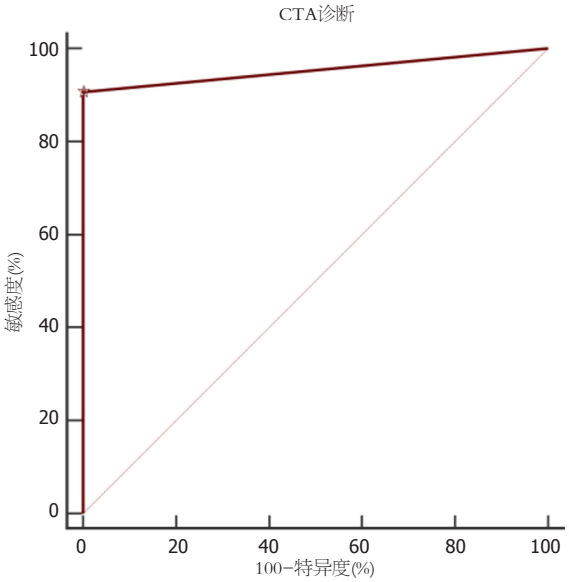
图 1　SISMAD患者, 性别男, 年龄55岁, 因急性剧烈腹痛于我院就诊, CTA检查可见肠系膜上动脉血管扩张, 可清晰观察到管壁破口及内膜线. A: CPR处理结果; B: VR处理结果. SISMAD: 自发性孤立性肠系膜上动脉夹层; CTA: CT血管成像.

者. 说明夹层长度、真腔狭窄程度增大, 真腔直径减小可能会增加患者存在临床症状的可能性. 夹层长度是反映肠系膜上动脉夹层范围的参数, 其值越大提示肠系膜上动脉夹层范围越大, 引起的临床症状越明显. 而真腔



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i10.412 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 2　SISMAD患者, 性别女, 年龄49岁, 无临床症状, 体检时行腹部CT检查, CT平扫可见肠系膜上动脉增粗, 直径大于伴行静脉, 进一步行CTA检查可观察到真假双腔及撕裂的内膜片. A: CPR处理结果; B: CPR处理结果; C: VR处理结果. SISMAD: 自发性孤立性肠系膜上动脉夹层; CTA: CT血管成像.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i10.412 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 3　CTA诊断SISMAD的ROC曲线. SISMAD: 自发性孤立性肠系膜上动脉夹层; CTA: CT血管成像; ROC: 受试者工作特征.

直径、真腔狭窄程度可反映真腔通畅情况, 真腔直径越小、真腔狭窄程度越大提示真腔通畅度越低, 导致肠系膜血供降低, 造成肠缺血甚至坏死, 随着缺血的严重程度增加, 患者腹痛症状越严重[15,16].

本研究相关性分析发现, 中夹层长度、真腔狭窄程度及真腔直径均与SISMAD临床症状存在密切相关性, 进一步说明通过CTA测量中夹层长度、真腔狭窄程及真腔直径可反映SISMAD临床症状, 有助于临床评估患者病情. 且CTA测量参数中夹层长度、真腔直径、真腔狭窄程度获取便捷、简单, 具有良好可行性. 但本研究并未明确夹层长度、真腔直径、真腔狭窄程度评估SISMAD临床症状的具体价值, 未来工作中仍需进一步深入探讨. 此外, 本研究还发现, CTA诊断SISMAD分型的准确度为84.38%, 与临床结果具有较高一致性. 黎艳等[17]研究也指出根据CTA特征可评估SISMAD分型. 支持本研究结果, 说明CTA能准确对SISMAD进行分型, 更有利于临床治疗方案的选择, 根据CTA评估结果选择治疗方法, 有临床症状者病情得到有效缓解, 同时能作为随访方法. 但本研究关于SISMAD分型采用的是常规的Sakamoto分型方法, 有报道指出[18]Yoo分型法对SISMAD治疗选择的指导性更强. 因此未来工作中有必要进一步对比分析不同影像学分型方法在指导SISMAD治疗方法选择中的差异, 以更好服务于临床治疗.

4 结论

综上可知, CTA可快速准确诊断SISMAD, 同时能准确进行分型评估, 且CTA测量参数中夹层长度、真腔直径、真腔狭窄程度有助于评估患者临床症状, 指导临床制订处理策略.

文章亮点

实验背景

自发性孤立性肠系膜上动脉夹层(spontaneous isolated

superior mesenteric artery dissection, SISMAD)是一种较为罕见急性血管病变, 除了引起患者不良反应外, 易转为急性肠坏死、腹膜炎, 严重者危及生命.

实验动机

SISMAD虽然发病率不高, 但是不容易及时发现, 为治疗带来极大麻烦. 目前对于SISMAD的诊断以数字减影血管造影为主, 但是其操作复杂, 且有创, 同时价格较高, 临床应用存在一定局限性.

实验目标

CT血管成像(CT angiography, CTA)技术充分利用CT的诊断优势, 能够清晰显示夹层撕裂内膜片情况、真腔大小. 因此本研究应用CTA技术对SISMAD进行诊断分析, 为临床诊断提供借鉴意义.

实验方法

通过将CTA技术分析结果与临床金标准结果进行对比, 观察相关指标, 进行统计学分析, 得出CTA在诊断SISMAD中的价值.

实验结果

CTA诊断SISMAD的诊断敏感度、特异度分别为90.63%、100.00%, 约登指数为0.906, 夹层长度、真腔狭窄程度与临床症状呈正相关, 真腔直径与临床症状呈负相关. CTA诊断SISMAD分型与临床结果的一致性Kappa值为0.784, 准确度为84.38%.

实验结论

CTA能够通过准确诊断SISMAD的相关特征参数, 从而进行准确地分型,为临床无创诊断该疾病提供了依据.

展望前景

本研究证实了CTA在诊断SISMAD中的临床诊断价值, 但是基于统计学的分析结果依赖于样本量的大小, 因此更大的样本量能够更加验证结论的可靠性. 同时高技术是否受不同机型、不同判定人员的影响仍需进一步验证.

5 参考文献

1 Choke E, Tay JS. SISMAD: Leave Alone or Stent? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2020; 60: 872 [PMID: 32962918 DOI: 10.1016/j.ejvs.2020.08.041]
2 李洪生, 王世知. 自发性孤立性肠系膜上动脉夹层的临床治疗. 实用临床医药杂志 2020; 24: 39-42 [DOI: 10.7619/jcmp.202016011]
3 严肃, 单海荣, 刘怡文, 闵志刚, 吉爱兵. MSCT血管造影在自发性孤立性肠系膜上动脉夹层中的应用价值. 中国临床医学影像杂志 2018; 29: 341-344
4 Lei Y, Liu J, Lin Y, Li H, Song W, Li Z, Huang W, Chen S. Clinical characteristics and misdiagnosis of spontaneous isolated superior mesenteric artery dissection. *BMC Cardiovasc Disord* 2022; 22: 239 [PMID: 35610570 DOI: 10.1186/s12872-022-02676-9]
5 Bao S, Wang T, Jin X, Zhang S, Qi H, Dong D, Mou X, Zhang X, Li C. Diagnostic value of color Doppler sonography for spontaneous isolated superior mesenteric artery dissection. *Exp Ther Med* 2019; 17: 3489-3494 [PMID: 30988728 DOI: 10.3892/etm.2019.7399]
6 Ogawa Y, Watkins AC, Lee A, Iwakoshi S, Dua A, Pedroza AJ, Dake MD, Lee JT. Acute Type A Dissection Causing Impending Rupture of Abdominal Aortic Aneurysm Previously Treated with EVAR. *Ann Vasc Surg* 2020; 65: 289.e7-289.e11 [PMID: 31863952 DOI: 10.1016/j.avsg.2019.11.047]
7 张辉, 于天池, 汪骁, 乔彤. 50例孤立性肠系膜上动脉夹层患者CTA特征及治疗效果分析. 山东医药 2019; 59: 61-63 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2019.23.014]
8 凌建民. 自发性孤立性肠系膜上动脉夹层的临床特点及腔内治疗经验. 山东大学 2018
9 Yan W, Huang R, Shi Q, Shan H, Zhu Y, Cheng G, Quan X. Multidetector computed tomography in the diagnosis of spontaneous isolated superior mesenteric artery dissection: changes in diameter on nonenhanced scan and stent treatment follow-up. *J Int Med Res* 2019; 47: 6139-6148 [PMID: 31345078 DOI: 10.1177/0300060519860328]
10 Tan Z, Jin Q, Fan W, Han P, Li X. Clinical implications of perivascular fat stranding surrounding spontaneous isolated superior mesenteric artery dissection on computed tomography. *Exp Ther Med* 2021; 21: 34 [PMID: 33262820 DOI: 10.3892/etm.2020.9466]
11 李松, 王琨, 袁辉. 症状性孤立性肠系膜上动脉夹层的CT血管成像及影像表现. 现代医用影像学 2021; 30: 1833-1837 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-7035.2021.10.011]
12 祁冬, 乔晓春, 姚木子, 沈艳, 胡淑敏, 施彪. CTA与DSA在自发性孤立性肠系膜上动脉夹层中诊断中的价值对比. CT理论与应用研究 2020; 29: 606-613 [DOI: 10.15953/j.1004-4140.2020.29.05.12]
13 陈望, 马竹青. MSCT血管成像在孤立性肠系膜上动脉夹层诊断中的价值. 河南医学研究 2020; 29: 3673-3676 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-437X.2020.20.007]
14 王丽娟, 刘慧, 徐燕, 杜志琴, 周忠春, 孙桂芳, 赵锐, 徐艺铭. 自发性孤立性肠系膜上动脉夹层多层螺旋CT征象与临床特点相关性研究. 实用放射学杂志 2019; 35: 1944-1947 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-1671.2019.12.014]
15 Ghodasara N, Liddell R, Fishman EK, Johnson PT. High-Value Multidetector CT Angiography of the Superior Mesenteric Artery: What Emergency Medicine Physicians and Interventional Radiologists Need to Know. *Radiographics* 2019; 39: 559-577 [PMID: 30844348 DOI: 10.1148/rg.2019180131]
16 Acosta S, Gonçalves FB. Management of Spontaneous Isolated Mesenteric Artery Dissection: A Systematic Review. *Scand J Surg* 2021; 110: 130-138 [PMID: 33724090 DOI: 10.1177/14574969211000546]
17 黎艳, 李玉民, 刘向华, 黄志明. MSCT在自发性孤立性肠系膜上动脉夹层诊断中的应用. 国际医学放射学杂志 2021; 44: 471-475 [DOI: 10.19300/j.2021.L18363]
18 Yoo J, Lee JB, Park HJ, Lee ES, Park SB, Kim YS, Choi BI. Classification of spontaneous isolated superior mesenteric artery dissection: correlation with multi-detector CT features and clinical presentation. *Abdom Radiol (NY)* 2018; 43: 3157-3165 [PMID: 29550960 DOI: 10.1007/s00261-018-1556-6]

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5月28日; 31(10): 418-425

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i10.418

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

临床实践 CLINICAL PRACTICE

结直肠癌根治术中右美托咪定结合超声引导的腹横筋膜全麻阻滞临床观察

羊 瑛, 冯定祥, 王 莹

羊瑛, 冯定祥, 王莹, 浙江省磐安县人民医院麻醉科 浙江省金华市 322300

羊瑛, 本科, 副主任医师, 研究方向为临床麻醉.

作者贡献分布: 羊瑛负责立题和写文章; 冯定祥负责搜集资料; 王莹负责部分修改.

通讯作者: 羊瑛, 本科, 副主任医师, 322300, 浙江省磐安县安文镇螺山路1号, 浙江省磐安县人民医院麻醉科. caodonghang2022@163.com

收稿日期: 2023-03-09
修回日期: 2023-04-20
接受日期: 2023-05-18
在线出版日期: 2023-05-28

Application of dexmedetomidine combined with ultrasound-guided transverse abdominal fascia block during radical colorectal cancer surgery under general anesthesia

Ying Yang, Ding-Xiang Feng, Ying Wang

Ying Yang, Ding-Xiang Feng, Ying Wang, Anesthesiology Department, Panan County People's Hospital, Jinhua 322300, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Ying Yang, Undergraduate, Deputy Chief Physician, Anesthesia Department, Panan County People's Hospital, No. 1 Luoshan Road, Anwen Town, Pan'an County, Jinhua 322300, Zhejiang Province, China. caodonghang2022@163.com

Received: 2023-03-09
Revised: 2023-04-20
Accepted: 2023-05-18
Published online: 2023-05-28

Abstract

BACKGROUND

Radical surgery is the main treatment for colorectal cancer, and effective anaesthesia is required in the perioperative period to ensure a smooth operation. Dexmedetomidine is a commonly used anaesthetic drug, but the optimal dose for general anaesthesia in radical colorectal cancer surgery is still unknown.

AIM

To investigate the application of different doses of dexmedetomidine combined with ultrasound-guided transverse abdominal fascial block in radical colorectal cancer surgery under general anesthesia.

METHODS

Two hundred patients proposed for radical colorectal cancer surgery under general anesthesia at our hospital from October 2017 to September 2022 were selected and divided into three groups (A, B, and C) using the random number table method. Sixty-seven patients in group A were given 0.5 μg/kg dexmedetomidine, 67 patients in group B were given 0.25 μg/kg dexmedetomidine, and 66 patients in group C were given an equal dose of saline. The vital signs [heart rate (HR), oxygen saturation (SaO_2), and mean arterial pressure (MAP)] before induction of anesthesia (T0), after dexmedetomidine injection (T1), 1 h after the start of surgery (T2), and immediately after the end of surgery (T3), the visual analog scale (VAS) scores at 6 h, 12 h, and 24 h after surgery, the number of analgesic pump compressions at 24 h after surgery, the number of times of remedial analgesia, the levels of immune cytokines [tumor necrosis factor-α (TNF-α), interleukin-2 (IL-2), and interleukin-10 (IL-10)], serum neurotransmitter [serum S100B protein (S100B), serum neuron-specific enolase (NSE), and serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF)] before surgery and 12 h and 24 h after surgery, and adverse effects were recorded.

RESULTS

There was no statistically significant difference in SaO_2

among the three groups from T0 to T3 ($P > 0.05$), and HR and MAP at T1 and T2 were lower in group A than in groups B and C, and in group B than in group C ($P < 0.05$). VAS scores in group A were lower than those in groups B and C at 6 h, 12 h, and 24 h postoperatively, and the number of analgesic pump compressions and times of remedial analgesia at 24 h postoperatively were less in group A than in groups B and C ($P < 0.05$), and in group B than in group C ($P < 0.05$). Serum TNF-α and IL-10 at 12 h and 24 h postoperatively were lower in group A than in groups B and C, and IL-2 was higher than in groups B and C; these indexes in group B were superior to those in group C ($P < 0.05$). Serum S100B and NSE at 12 h postoperatively were lower in group A than in groups B and C, and BDNF was higher than in groups B and C; these indexes in group B were superior to those in group C ($P < 0.05$). The differences in the incidence of adverse reactions were not statistically significant among the three groups ($P > 0.05$).

CONCLUSION

Compared with 0.25 μg/kg dexmedetomidine, 0.5 μg/kg dexmedetomidine combined with ultrasound-guided transverse abdominal fascial block for radical colorectal cancer surgery under general anesthesia can more effectively maintain the stability of patients' vital signs, with less impact on patients' immune function and neurological function, and better postoperative analgesia without increasing the risk of adverse effects.

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

Key Words: Dexmedetomidine; Ultrasound guidance; Transverse abdominal fascial block; Radical colorectal cancer surgery; Neurotransmitters

Citation: Yang Y, Feng DX, Wang Y. Application of dexmedetomidine combined with ultrasound-guided transverse abdominal fascia block during radical colorectal cancer surgery under general anesthesia. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(10): 418-425
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i10/418.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i10.418

摘要

背景

结直肠癌根治术是结直肠癌主要治疗手段, 围术期需给予有效的麻醉方案, 保障手术顺利进行. 右美托咪定是常用麻醉药物, 但其在全麻结直肠癌根治术中的最佳剂量尚不明确.

目的

探讨不同剂量右美托咪定结合超声引导下腹横筋膜阻滞用于全麻结直肠癌根治术的应用效果.

方法

选取2017-10/2022-09我院200例拟行全麻结直肠癌根治术患者, 随机数字表法分为3组. 3组均采取超声引导下横筋膜阻滞, A组67例给予0.5 μg/kg右美托咪定, B组67例给予0.25 μg/kg右美托咪定, C组66例给予等剂量生理盐水. 统计比较3组麻醉诱导前(T0)、右美托咪定注射后(T1)、手术开始1小时(T2)、手术结束即刻(T3)生命体征[心率(heart rate, HR)、血氧饱和度(oxygen saturation, SaO_2)、平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)], 术后6 h、12 h、24 h视觉模拟量表(visual analogue scale, VAS)评分、术后24 h镇痛泵按压次数、补救性镇痛次数, 术前、术后12 h、24 h免疫细胞因子[肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、白介素-2(interleukin-2, IL-2)、白介素-10(interleukin-10, IL-10)]、血清神经递质[血清S100B蛋白(serum S100B protein, S100B)、血清神经元特异性烯醇化酶(serum neuron-specific enolase, NSE)、血清脑源性神经营养因子(brain derived neurophic factor, BDNF)]水平及不良反应.

结果

(1)T0-T3时3组SaO_2比较差异无统计学意义, T1、T2时A组HR、MAP低于B组、C组, 且B组小于C组($P<0.05$); (2)A组术后6 h、12 h、24 h VAS评分低于B组、C组, 术后24 h镇痛泵按压次数、补救性镇痛次数少于B组、C组, 且B组优于C组($P<0.05$); (3)术后12 h、24 h A组血清TNF-α、IL-10低于B组、C组, IL-2高于B组、C组, 且B组优于C组($P<0.05$); (4)术后12 h A组血清S100B、NSE低于B组、C组, BDNF高于B组、C组, 且B组优于C组($P<0.05$); (5)3组不良反应发生率比较差异无统计学意义.

结论

相比0.25 μg/kg右美托咪定, 0.5 μg/kg右美托咪定结合超声引导下腹横筋膜阻滞用于全麻结直肠癌根治术中可更有效维持患者生命体征稳定, 对患者免疫功能、神经功能影响较小, 术后镇痛效果更好, 且不会增加不良反应发生风险.

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

关键词: 右美托咪定; 超声引导; 腹横筋膜阻滞; 结直肠癌根治术; 神经递质

核心提要: 0.5 μg/kg右美托咪定结合超声引导下腹横筋膜阻滞用于全麻结直肠癌根治术中对患者免疫功能、神经功能影响较小, 可维持患者生命体征稳定, 且术后镇痛效果更好, 安全性高.

文献来源: 羊瑛, 冯定祥, 王莹. 结直肠癌根治术中右美托咪定结合超声引导的腹横筋膜全麻阻滞临床观察. 世界华人消化杂志 2023; 31(10): 418-425
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i10/418.htm

DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i10.418

0 引言

结直肠癌是临床常见恶性肿瘤, 结直肠癌根治术是其主要治疗手段[1,2]. 研究显示, 外科手术造成的创伤易引发机体应激反应, 造成神经内分泌、交感神经系统紊乱, 影响机体免疫反应及病情恢复[3,4]. 另有研究指出, 围术期有效的麻醉方案可在一定程度减轻手术应激损伤[5,6]. 因而探讨全麻结直肠癌根治术中麻醉方案具有重要意义. 腹横筋膜阻滞是一种新型区域阻滞方法, 通过将局部麻醉药物注射入腹横肌平面, 阻滞腹壁感觉神经信号传导, 有效发挥镇痛效果[7,8]. 右美托咪定具有镇痛镇静作用, 还可在一定程度减轻机体应激反应[9,10]. 但目前其在全麻结直肠癌根治术中的最佳剂量尚不明确, 且针对右美托咪定联合腹横筋膜阻滞对患者免疫细胞因子、血清神经递质影响的研究较少. 基于此, 本研究采取对照实验原则, 旨在探讨不同剂量右美托咪定结合超声引导下腹横筋膜阻滞的应用效果. 报告如下.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 研究对象: 本研究经我院伦理委员会审核批准, 审批号为: 2017-18; 选取2017-10/2022-09我院200例拟行全麻结直肠癌根治术患者, 随机数字表法分为3组. 纳入标准: 符合结直肠癌诊断标准[11]; 均经内镜检查、影像学检查等确诊为结直肠癌; 年龄>18岁; 符合结直肠癌根治术手术指征; 均自愿接受结直肠癌根治术手术; 无明显麻醉禁忌; 患者及家属均签署知情同意书; 排除标准: 精神病史; 凝血功能障碍; 免疫系统疾病; 对本研究药物过敏; 严重肝、肾、心功能不全; 镇痛、镇静药物长期使用史; 合并其它恶性肿瘤.

1.1.2 一般资料: 两组性别、年龄、术前病理分期、美国麻醉师协会(ASA)分级、疾病类型等一般资料比较, 差异无统计学意义(P<0.05). 见表1.

1.2 方法 3组均接受全麻结直肠癌根治术, 术前禁食8 h、禁饮6 h. 入室后开放上肢静脉通路, 静脉注射500 mL乳酸林格氏液, 密切监测患者心率(heart rate, HR)、血氧饱和度(oxygen saturation, SaO_2)、平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)等生命体征. A组、B组于麻醉诱导前15 min静脉泵注右美托咪定0.5 μg/kg, 麻醉诱导后A组右美托咪定泵注剂量维持在0.5 μg/kg/h, B组泵注剂量调整为0.25 μg/kg/h, C组泵注A组等剂量生理盐水. 3组均于关腹即刻停止泵注药物. 麻醉诱导时依次给予丙泊酚1.5 mg/kg-2.5 mg/kg、顺式阿曲库胺0.2 mg/kg-0.3 mg/kg、舒芬太尼0.3 μg/kg-0.5 μg/kg, 麻醉诱导后患者取仰卧位, 于髂嵴上方与肋弓下缘之间, 将背阔肌前缘、腹外斜肌后缘、髂嵴形成的三角区作为穿刺区, 常规消毒, 采用超声诊断仪(深圳迈瑞, 型号UMT-400)明确穿刺部位, 将穿刺针刺入腹横筋膜上, 在回抽无血无气时, 注入生理盐水(2 mL), 若生理盐水在筋膜层扩散, 表明穿刺部位正确, 再注入0.25%罗哌卡因20 mL, 以相同方式注入腹部对侧, 超声显示腹横筋膜无回声梭形信号, 即表明阻滞成功. 术毕, 采用静脉自控镇痛, 待患者生命体征稳定后可送至病房.

1.3 观察指标

1.3.1 组生命体征: 于麻醉诱导前(T0)、右美托咪定注射后(T1)、手术开始1h(T2)、手术结束即刻(T3), 测定3组HR、SaO_2、MAP.

1.3.2 镇痛效果: 于术后6 h、12 h、24 h采用视觉模拟量表(visual analogue scale, VAS)评分评估3组疼痛程度, 总分0 min-10 min, 得分与疼痛程度呈正相关. 比较3组术后24 h镇痛泵按压次数、补救性镇痛次数.

1.3.3 免疫细胞因子、血清神经递质: 于术前、术后12 h、24 h抽取3组晨空腹静脉血5 mL, 常规分离取血清, 以酶联免疫吸附法测定血清S100B蛋白(serum s100b protein, S100B)、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、血清脑源性神经营养因子(brain derived neurophic factor, BDNF)、白介素-2(interleukin-2, IL-2)、白介素-10(interleukin-10, IL-10), 以双抗体夹心化学发光法测定血清神经元特异性烯醇化酶(serum neuron-specific enolase, NSE). S100B、BDNF检测试剂盒分别由深圳市科润达生物工程有限公司、上海通蔚实业有限公司提供, TNF-α、NSE检测试剂盒分别由上海拜力生物科技有限公司、上海晶抗生物工程有限公司提供, IL-2、IL-10检测试剂盒均由上海嵘崴达实业有限公司提供.

1.3.4 不良反应: 记录三组呛咳、心动过缓、躁动、寒战、恶心呕吐等不良反应发生情况.

统计学处理 采用SPSS 22.0对数据进行分析, 用EXCEL软件建立数据库, 常规进行逻辑检错, 计量资料满足正态性和方差齐性用(mean±SD)表示, 采用t检验比较两组间差异, 采用单因素方差分析比较多组间差异, 进一步多重比较采用SNK-q检验. 计数资料以n(%)表示, χ^2检验, P<0.05表示差异有统计学意义.

2 结果

2.1 3组生命体征 T0-T3时3组SaO_2比较差异无统计学意义; T0、T3时3组HR、MAP比较差异无统计学意义, T1、T2时A组HR、MAP低于B组、C组, 且B组小于C组(P<0.05). 见表2.

表 1　3组一般资料比较

项目	A组(n = 67)	B组(n = 67)	C组(n = 66)	t/χ^2	P
性别(男/女)	38/29	40/27	37/29	0.206	0.902
年龄(岁)	37–76(62.52 ± 5.36)	40–75(63.17 ± 5.68)	38–72(61.89 ± 5.02)	0.948	0.389
术前病理分期				1.102	0.894
Ⅰ期	15(22.39)	13(19.40)	13(19.70)		
Ⅱ期	34(50.75)	32(47.76)	30(45.45)		
Ⅲ期	18(26.87)	22(32.84)	23(34.85)		
ASA分级				0.570	0.966
Ⅰ级	12(17.91)	10(14.93)	10(15.15)		
Ⅱ级	34(50.75)	33(49.25)	35(53.03)		
Ⅲ级	21(31.34)	24(35.82)	21(31.82)		
疾病类型				0.765	0.943
乙状结肠癌	24(35.82)	22(32.84)	25(37.88)		
横结肠癌	20(29.85)	19(28.36)	20(30.30)		
直肠癌	23(34.33)	26(38.81)	21(31.82)		

表 2　对比3组生命体征(mean ± SD)

项目	组别	T0	T1	T2	T3
HR(次/min)	A组/67例	67.81 ± 5.56	69.03 ± 4.89	68.33 ± 4.89	71.92 ± 5.01
	B组/67例	68.84 ± 4.87	80.25 ± 4.06	79.78 ± 3.91	72.24 ± 4.88
	C组/66例	69.00 ± 4.11	90.67 ± 5.67	88.88 ± 5.43	72.86 ± 5.12
	F	1.166	322.688	308.610	0.606
	P	0.314	<0.001	<0.001	0.547
MAP(mmHg)	A组/67例	82.57 ± 4.59	84.91 ± 4.37	83.62 ± 4.66	82.28 ± 4.89
	B组/67例	81.99 ± 5.18	90.44 ± 5.59	88.55 ± 3.98	81.56 ± 5.24
	C组/66例	83.33 ± 4.11	100.08 ± 6.16	98.44 ± 5.03	82.66 ± 4.17
	F	1.388	133.209	180.701	0.906
	P	0.252	<0.001	<0.001	0.406
SaO_2(%)	A组/67例	97.54 ± 4.31	96.64 ± 4.65	95.88 ± 4.87	96.31 ± 4.55
	B组/67例	96.88 ± 5.22	97.01 ± 4.01	96.48 ± 4.03	95.99 ± 5.01
	C组/66例	97.56 ± 4.36	95.88 ± 5.03	97.11 ± 3.76	96.58 ± 4.95
	F	0.463	1.051	1.393	0.248
	P	0.630	0.352	0.251	0.781

HR: 心率; MAP: 平均动脉压; SaO_2: 血氧饱和度.

2.2 3组镇痛效果 A组术后6 h、12 h、24 h VAS评分低于B组、C组, 术后24 h镇痛泵按压次数、补救性镇痛次数少于B组、C组, 且B组优于C组(P<0.05). 见表3.

2.3 3组免疫细胞因子 术前3组免疫细胞因子比较差异无统计学意义; 术后12 h、24 h A组血清TNF-α、IL-10低于B组、C组, IL-2高于B组、C组, 且B组优于C组(P<0.05). 见表4.

2.4 3组血清神经递质 术前、术后24 h 3组血清神经递质比较差异无统计学意义; 术后12 h A组血清S100B、NSE低于B组、C组, BDNF高于B组、C组, 且B组优于C组(P<0.05). 见表5.

2.5 3组不良反应 3组不良反应发生率比较差异无统计学意义. 见表6.

3 讨论

麻醉期间循环系统血流动力学不稳定, 可导致血压、心率等急剧升高, 引发机体缺血缺氧, 增加机体应激反应, 影响术后恢复[12]. 因此, 维持麻醉期间患者生命体征稳定是临床关注重点. 右美托咪定是一种高选择性α2-肾上腺素能受体激动剂, 可通过作用于外周神经系统、中枢神经系统的α2受体发挥镇痛、镇静效果, 减轻机体应激反应, 目前已被广泛应用于麻醉手术过程中. 但研究

表 3　对比3组镇痛效果(mean ± SD)

组别	VAS评分(分)			术后24 h镇痛泵按压次数(次)	补救性镇痛次数(次)
	术后6 h	12 h	24 h		
A组/67例	3.02 ± 0.46	2.11 ± 0.33	1.65 ± 0.31	3.20 ± 0.33	2.60 ± 0.29
B组/67例	3.48 ± 0.55	2.87 ± 0.39	1.93 ± 0.35	3.89 ± 0.41	3.01 ± 0.34
C组/66例	4.26 ± 0.59	3.39 ± 0.46	2.24 ± 0.38	4.55 ± 0.55	3.26 ± 0.43
F	90.907	175.404	47.902	157.344	57.797
P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

VAS: 视觉模拟量表评分.

表 4　对比3组免疫细胞因子(mean ± SD)

组别	TNF-α(ng/L)			IL-2(pg/mL)			IL-10(pg/mL)		
	术前	术后12 h	24 h	术前	术后12 h	24 h	术前	术后12 h	24 h
A组/67例	20.22 ± 3.88	23.38 ± 4.12	20.18 ± 3.78	10.73 ± 3.21	8.18 ± 1.67	10.68 ± 3.19	8.38 ± 1.43	10.17 ± 1.87	8.59 ± 1.36
B组/67例	18.91 ± 4.36	27.75 ± 4.73	23.81 ± 4.12	11.05 ± 1.98	6.46 ± 1.38	8.99 ± 1.56	7.96 ± 1.88	14.49 ± 2.25	12.24 ± 1.88
C组/66例	19.34 ± 4.01	33.18 ± 4.98	25.76 ± 4.89	11.89 ± 3.08	4.39 ± 1.01	7.54 ± 1.38	8.17 ± 1.51	17.78 ± 3.17	14.18 ± 2.13
F	1.786	74.981	29.086	3.018	125.391	33.855	1.127	156.765	162.560
P	0.170	<0.001	<0.001	0.051	<0.001	<0.001	0.326	<0.001	<0.001

TNF-α: 肿瘤坏死因子-α; IL-2: 白介素-2; IL-10: 白介素-10.

表 5　对比3组血清神经递质(mean ± SD)

组别	S100B			NSE(ng/mL)			BDNF(pg/mL)		
	术前	术后12 h	24 h	术前	术后12 h	24 h	术前	术后12 h	24 h
A组/67例	1.30 ± 0.45	1.56 ± 0.51	1.33 ± 0.41	6.80 ± 1.41	9.31 ± 1.98	6.85 ± 1.34	30.83 ± 4.37	26.26 ± 2.88	30.37 ± 4.38
B组/67例	1.41 ± 0.37	1.87 ± 0.67	1.38 ± 0.39	6.77 ± 1.22	11.48 ± 2.23	6.80 ± 1.27	32.24 ± 3.01	23.38 ± 1.34	31.89 ± 4.47
C组/66例	1.35 ± 0.41	2.46 ± 0.85	1.40 ± 0.44	6.91 ± 1.18	13.38 ± 2.87	6.86 ± 1.31	31.78 ± 3.39	20.21 ± 1.11	31.31 ± 4.62
F	1.201	29.167	0.506	0.222	48.423	0.040	2.618	160.767	1.955
P	0.303	<0.001	0.604	0.801	<0.001	0.960	0.076	<0.001	0.144

S100B: 血清S100B蛋白; NSE: 血清神经元特异性烯醇化酶; BDNF: 血清脑源性神经营养因子.

表 6　对比3组不良反应*n*(%)

组别	呛咳	心动过缓	躁动	寒战	恶心呕吐	总发生率
A组/67例	0(0.00)	1(1.49)	1(1.49)	1(1.49)	2(2.99)	5(7.46)
B组/67例	1(1.49)	1(1.49)	1(1.49)	2(2.99)	2(2.99)	7(10.45)
C组/66例	0(0.00)	0(0.00)	5(7.58)	2(3.03)	3(4.55)	10(15.15)
χ^2						2.039
P						0.361

指出右美托咪定剂量过低对减轻应激反应、维持生命体征的效果欠佳; 若短时间内给予剂量过高的右美托咪定则会导致血压升高, 麻醉苏醒时间延长[13]. 因此, 本研究尝试探讨不同剂量右美托咪定对接受全麻结直肠癌根治术患者的影响, 结果显示, 麻醉诱导前15 min予以右美托咪定0.5 μg/kg的负荷剂量, 再以0.5 μg/kg/h持续泵注, 维持心率、平均动脉压稳定及术后镇痛效果最好. 此外, 研究指出, 术中麻醉方式也可影响麻醉效果[14]. 腹横筋

膜阻滞可通过阻滞腹部组织神经, 发挥理想的镇痛效果, 已被广泛应用于胆囊切除术、剖宫产等腹部手术中[15-17]. 基于此, 本研究将腹横筋膜阻滞运用于全麻结直肠癌根治术中, 通过将麻醉药物注射于腹横肌平面, 阻滞支配腹部感觉的下胸部六对胸神经及第一对腰神经, 发挥良好的镇痛效果, 从而进一步减轻机体应激反应, 维持生命体征的稳定. 且腹横筋膜阻滞在超声引导下进行定位可及时显示解剖结构的异常情况, 确保穿刺的安全性, 并能将麻醉药物送至最准确部位, 从而发挥最优阻滞效果.

此外, 患者术后常常伴随着剧烈的疼痛, 可激活交感神经, 引发神经内分泌紊乱, 刺激炎症因子释放, 造成机体免疫损伤, 影响手术治疗效果[18]. 但既往研究指标主要集中于生命体征、不良反应、疼痛程度等方面, 鲜见对免疫细胞因子、血清神经递质的影响, 本文创新性对细胞因子、血清神经递质进行研究分析. TNF-α是一种促炎细胞因子, 在机体发生炎症反应时, 其水平异常升高, 并可参与炎性级联反应, 加剧机体炎性损伤, 影响疾病预后. IL-2是一种免疫调节因子, 可促进T细胞、NK细胞的成熟, 其水平降低会抑制机体免疫功能[19]. IL-10则会抑制T细胞增殖分化, 其水平过高会影响机体免疫功能. 乔晓利等[20]学者指出静脉泵注右美托咪定可改善患者围手术期免疫功能, 本研究结果显示, 术中持续泵注0.5 μg/kg/h及0.25 μg/kg/h的右美托咪定均可调节术后免疫功能, 与上述研究结果一致. 且进一步研究发现, 泵注剂量为0.5 μg/kg/h时免疫功能改善效果最佳, 可能与A组术后镇痛效果最好有关. 此外, 研究显示, 外科手术不可避免会造成组织损伤, 激活中枢神经系统炎性反应, 引发神经功能紊乱, 影响疾病预后[21]. 其中当脑组织缺氧缺血后, 机体会释放大量S100B, 损伤机体神经功能. BDNF与机体认知功能密切相关, 对多种类型神经元具有分化、增殖作用. 另有研究指出, NSE水平可用以评估神经元损伤程度, 其水平与脑损伤程度呈正相关[22]. 而右美托咪定则可通过抑制炎性因子分泌, 减轻机体应激反应等多种方式发挥脑保护作用[23]. 近年来已有研究发现右美托咪定的围术期脑保护作用, 李炜等[24]学者研究显示心脏瓣膜置换术中辅助应用右美托咪定可更好地保护脑组织. 罗康等[25]报道提出右美托咪定对老年胸腰椎内固定术患者术后脑保护效应明显. 桂亚利[13]、马燕[26]等学者曾将右美托咪定辅助应用结直肠癌根治术, 但其用药剂量不同. 在此基础上, 本研究创新性探讨不同剂量右美托咪定对超声引导的腹横筋膜全麻阻滞结直肠癌根治术患者的血清神经递质的影响, 结果显示, 术后12 h A组血清S100B、NSE低于B组、C组, 可见术中持续泵注0.5 μg/kg/h右美托咪定对机体神经功能影响最小. 本研究结果还显示, 3组不良反应发生率比较差异无统计学意义, 可见增加右美托咪定泵注剂量不会增加不良反应发生风险.

4 结论

综上所述, 与0.25 μg/kg右美托咪定比较, 0.5 μg/kg右美托咪定结合超声引导下腹横筋膜阻滞用于全麻结直肠癌根治术中可更有效维持患者生命体征稳定, 术后镇痛效果更好, 对患者免疫功能、神经功能影响较小, 且不会增加不良反应发生风险. 但本研究仍存在些许不足, 本研究样本量较少, 临床还应多渠道、多中心取样, 以作进一步研究探讨.

文章亮点

实验背景

结直肠癌根治术是结直肠癌主要治疗手段, 围术期需给予有效的麻醉方案, 保障手术顺利进行. 右美托咪定具有镇痛镇静作用, 还可在一定程度减轻机体应激反应. 但目前其在全麻结直肠癌根治术中的最佳剂量尚不明确, 且针对右美托咪定联合腹横筋膜阻滞对患者免疫细胞因子、血清神经递质影响的研究较少.

实验动机

本研究采取对照实验原则, 旨在探讨不同剂量右美托咪定结合超声引导下腹横筋膜阻滞的应用效果.

实验目标

探讨不同剂量(0.5 μg/kg/h、0.25 μg/kg/h)右美托咪定结合超声引导下腹横筋膜阻滞对全麻结直肠癌根治术患者免疫功能、神经功能、术后镇痛及不良反应的影响.

实验方法

选取2017-10/2022-09我院200例拟行全麻结直肠癌根治术患者, 随机数字表法分为 A组67例给予0.5 μg/kg右美托咪定, B组67例给予0.25 μg/kg右美托咪定, C组66例给予等剂量生理盐水. 统计比较3组围手术期生命体征、视觉模拟量表评分、术后24 h镇痛泵按压次数、补救性镇痛次数, 免疫细胞因子、血清神经递质、血清神经元特异性烯醇化酶、血清脑源性神经营养因子水平的影响及不良反应.

实验结果

结直肠癌根治术中右美托咪定结合超声引导的腹横筋膜全麻阻滞从临床和实验证明是有效的, 更有效维持患者生命体征稳定, 而且通过免疫功能、神经功能探讨了

作用机制, 设计合理, 数据详实.

实验结论

相比0.25 μg/kg右美托咪定, 0.5 μg/kg右美托咪定结合超声引导下腹横筋膜阻滞用于全麻结直肠癌根治术中可更有效维持患者生命体征稳定, 对患者免疫功能、神经功能影响较小, 术后镇痛效果更好, 且不会增加不良反应发生风险.

展望前景

应用0.5 μg/kg右美托咪定结合超声引导下腹横筋膜阻滞于结直肠癌根治术, 从临床和实验证明是有效的, 而且通过免疫功能、神经功能探讨了作用机制, 设计合理, 数据详实, 尤其临床经验用药剂量0.5 μg/kg切合实际, 值得推广继承和研究. 对临床具有指导意义, 对全麻结直肠癌根治手术麻醉的研究具有借鉴意义.

5 参考文献

1 Baidoun F, Elshiwy K, Elkeraie Y, Merjaneh Z, Khoudari G, Sarmini MT, Gad M, Al-Husseini M, Saad A. Colorectal Cancer Epidemiology: Recent Trends and Impact on Outcomes. *Curr Drug Targets* 2021; 22: 998-1009 [PMID: 33208072 DOI: 10.2174/1389450121999201117115717]

2 Liu B, Yao C, Li H. Laparoscopic Radical Resection of Colorectal Cancer in the Treatment of Elderly Colorectal Cancer and Its Effect on Gastrointestinal Function. *Front Surg* 2022; 9: 840461 [PMID: 35284487 DOI: 10.3389/fsurg.2022.840461]

3 Wan Z, Chu C, Zhou R, Que B. Effects of Oxycodone Combined With Flurbiprofen Axetil on Postoperative Analgesia and Immune Function in Patients Undergoing Radical Resection of Colorectal Cancer. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2021; 10: 251-259 [PMID: 32567233 DOI: 10.1002/cpdd.818]

4 Wang Q, Wei S, Li S, Yu J, Zhang G, Ni C, Sun L, Zheng H. Comparison of the analgesic effect of ultrasound-guided paravertebral block and ultrasound-guided retrolaminar block in Uniportal video-assisted Thoracoscopic surgery: a prospective, randomized study. *BMC Cancer* 2021; 21: 1229 [PMID: 34784889 DOI: 10.1186/s12885-021-08938-7]

5 Yao ZY, Jia Z, Xie YH, Zhang LL, Zhang HS, Wu WQ, Zhang CK, Gan LJ. Analgesic effect of dezocine in different doses on elderly patients undergoing abdominal operation under general anesthesia and its influence on stress response to postoperative tracheal extubation. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017; 21: 5223-5229 [PMID: 29228438 DOI: 10.26355/eurrev_201711_13845]

6 Xu Z, Tang Z, Yao J, Liang D, Jin F, Liu Y, Guo K, Yang X. Comparison of low-dose morphine intrathecal analgesia and sufentanil PCIA in elderly patients with hip fracture undergoing single spinal anesthesia - a randomized clinical trial. *BMC Anesthesiol* 2022; 22: 124 [PMID: 35477377 DOI: 10.1186/s12871-022-01677-7]

7 Alsharari AF, Abuadas FH, Alnassrallah YS, Salihu D. Transversus Abdominis Plane Block as a Strategy for Effective Pain Management in Patients with Pain during Laparoscopic Cholecystectomy: A Systematic Review. *J Clin Med* 2022; 11 [PMID: 36498471 DOI: 10.3390/jcm11236896]

8 Hamid HK, Emile SH, Saber AA, Ruiz-Tovar J, Minas V, Cataldo TE. Laparoscopic-Guided Transversus Abdominis Plane Block for Postoperative Pain Management in Minimally Invasive Surgery: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Surg* 2020; 231: 376-386.e15 [PMID: 32502615 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg]

9 Kaye AD, Chernobylsky DJ, Thakur P, Siddaiah H, Kaye RJ, Eng LK, Harbell MW, Lajaunie J, Cornett EM. Dexmedetomidine in Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Protocols for Postoperative Pain. *Curr Pain Headache Rep* 2020; 24: 21 [PMID: 32240402 DOI: 10.1007/s11916-020-00853-z]

10 Wang K, Wu M, Xu J, Wu C, Zhang B, Wang G, Ma D. Effects of dexmedetomidine on perioperative stress, inflammation, and immune function: systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2019; 123: 777-794 [PMID: 31668347 DOI: 10.1016/j.bja.2019.07.027]

11 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局, 中华医学会肿瘤学分会.中国结直肠癌诊疗规范(2017年版). 中华外科杂志 2018; 56: 241-258 [DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2018.10.01]

12 张应涛, 张庆, 田杰利, 陈帝豪, 王子成, 解浩然. 七氟烷联合右美托咪定对腹腔镜下子宫肌瘤切除术患者生命体征、血清炎性因子和疼痛介质P物质、前列腺素E2的影响. 现代生物医学进展 2022; 22: 3573-3576+3600 [DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.18.033]

13 桂亚利, 孙晓迪, 吴霞. 不同负荷剂量右美托咪定在腹腔镜结直肠癌根治手术中的应用比较. 齐齐哈尔医学院学报 2019; 40: 2018-2020 [DOI:10.3969/j.issn.1002-1256.2019.16.012]

14 王君婷, 刘山业, 袁维秀. 不同麻醉方式对老年髋部骨折患者术中生命体征和术后恢复的影响. 中华老年多器官疾病杂志 2020; 9: 904-909 [DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2020.12.208]

15 Dai L, Ling X, Qian Y. Effect of Ultrasound-Guided Transversus Abdominis Plane Block Combined with Patient-Controlled Intravenous Analgesia on Postoperative Analgesia After Laparoscopic Cholecystectomy: a Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *J Gastrointest Surg* 2022; 26: 2542-2550 [PMID: 36100826 DOI: 10.1007/s11605-022-05450-6]

16 Liang M, Xv X, Ren C, Yao Y, Gao X. Effect of ultrasound-guided transversus abdominis plane block with rectus sheath block on patients undergoing laparoscopy-assisted radical resection of rectal cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *BMC Anesthesiol* 2021; 21: 89 [PMID: 33761901 DOI: 10.1186/s12871-021-01295-9]

17 Xue M, Guo C, Han K, Bai R, An R, Shen X. Analgesia Effect of Ultrasound-Guided Transversus Abdominis Plane Block Combined with Intravenous Analgesia After Cesarean Section: A Double-Blind Controlled Trial. *Pain Ther* 2022; 11: 1287-1298 [PMID: 35980557 DOI: 10.1007/s40122-022-00425-6]

18 张郭亮, 张睿. 右美托咪定对需单侧肺通气的肺癌根治术患者术中应激反应和术后免疫功能的影响. 检验医学与临床 2022; 19: 2207-2210 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2022.16.012]

19 张爽, 杨保仲, 郝丽兵, 崔明圆, 弓利豪. 静吸复合麻醉联合硬膜外麻醉对卵巢癌患者术后机体免疫功能及IL-2影响. 实用癌症杂志 2020; 35: 292-295 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5930.2020.02.033]

20 乔晓利, 尹超, 张澎波. 静脉泵注右美托咪定对腹腔镜结肠癌患者围手术期免疫功能的改善作用研究. 癌症进展 2021; 19: 2432-2435 [DOI: 10.11877/j.issn.1672-1535.2021.19.23.16]

21 尹健, 张宏燕, 王晓娜, 孙宝峰, 赵艳春, 高金贵, 杨青. 右美托咪定联合利多卡因对颅脑肿瘤手术患者神经功能、认知功能的影响. 河北医药 2020; 42: 3293-3296 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2020.21.024]

22 付慧, 熊虹, 康文清, 许邦礼, 卢瑞存. S100B蛋白、NSE与HIE患儿病情严重程度及神经行为功能相关性分析. 检验医学 2020; 35: 300-303 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-8640.2020.04.003]

23 Unchiti K, Leurcharusmee P, Samerchua A, Pipanmekaporn T, Chattipakorn N, Chattipakorn SC. The potential role of dexmedetomidine on neuroprotection and its possible mechanisms: Evidence from in vitro and in vivo studies. *Eur J Neurosci* 2021; 54: 7006-7047 [PMID: 34561931 DOI: 10.1111/ejn.15474]

24 李炜, 李立英, 赵广平, 侯俊德, 陈永学. 右美托咪定对心脏瓣膜置换术病人血流动力学、肾功能的影响及其脑保护作用的研究. 中西医结合心脑血管病杂志 2022; 20: 2041-2046 [DOI: 10.12102/

j.issn.1672-1349.2022.11.026]
25 罗康, 王永胜, 雷马文, 周波. 右美托咪定对老年胸腰椎骨折内固定手术患者术后脑保护效应. 老年医学与保健 2021; 27: 834-837 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-8296.2021.04.037]
26 马燕, 李仲然, 马开喜, 雷勇静. 右美托咪定复合罗哌卡因腹横肌平面阻滞对老年患者结直肠癌根治术后早期恢复质量的影响. 临床麻醉学杂志 2020; 36: 148-151 [DOI: 10.12089/jca.2020.02.010]

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5月28日; 31(10): 426-430

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i10.426

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

病例报告 CASE REPORT

Gardner综合征1例报告

张梦璇, 刘洪娜, 郑吉敏, 申安东, 徐燕燕, 苏少慧

张梦璇, 刘洪娜, 郑吉敏, 申安东, 徐燕燕, 苏少慧, 河北省人民医院老年消化科 河北省石家庄 050001

张梦璇, 河北北方学院研究生院 河北省张家口 075000

张梦璇, 研究生在读, 主要研究方向为消化内科学.

基金项目: 河北省医学科学研究重点课题计划, No. 20180026.

作者贡献分布: 张梦璇负责资料分析, 撰写论文; 苏少慧、郑吉敏负责拟定写作思路, 指导撰写文章并最后定稿; 刘洪娜、申安东、徐燕燕参与收集数据, 修改论文.

通讯作者: 苏少慧, 主任医师, 050001, 河北省石家庄市新华区和平西路348号, 河北省人民医院老年消化科. 13613116257@163.com

收稿日期: 2023-02-27
修回日期: 2023-03-26
接受日期: 2023-05-18
在线出版日期: 2023-05-28

Gardner syndrome: A case report

Meng-Xuan Zhang, Hong-Na Liu, Ji-Min Zheng, An-Dong Shen, Yan-Yan Xu, Shao-Hui Su

Meng-Xuan Zhang, Hong-Na Liu, Ji-Min Zheng, An-Dong Shen, Yan-Yan Xu, Shao-Hui Su, Department of Geriatric Gastroenterology, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050001, Hebei Province, China

Meng-Xuan Zhang, Graduate School of Hebei North University, Zhangjiakou 075000, Hebei Province, China

Supported by: Key Program of Medical Sciences of Hebei Province, No. 20180026.

Corresponding author: Shao-Hui Su, Chief Physician, Department of Geriatric Gastroenterology, Hebei General Hospital, No. 348 Heping West Road, Xinhua District, Shijiazhuang 050001, Hebei Province, China. 13613116257@163.com

Received: 2023-02-27
Revised: 2023-03-26
Accepted: 2023-05-18
Published online: 2023-05-28

Abstract

BACKGROUND

Gardner syndrome (GS) is a rare autosomal dominant hereditary disorder. Since GS often has multi-system involvement with diverse clinical manifestations, misdiagnosis is common. Herein we report a case of GS.

CASE SUMMARY

A 38 year-old women presented with intermittent abdominal distension, nausea, and vomiting for 15 mo, which was aggravated for 1 wk. Related tests showed gastrointestinal adenoma and multiple desmoid tumors in the abdominal wall and abdominal cavity, and gene sequencing confirmed the diagnosis of GS. The patient underwent endoscopic intestinal polypectomy and symptomatic treatment, and her symptoms were relieved. Later, the patient's symptoms recurred and became worse than before. Gastrointestinal anastomosis was performed, and the patient had no postoperative discomfort. Finally, her condition improved.

CONCLUSION

The clinical manifestations of GS are varied, and the appearance of extraenteral manifestations before intestinal polyps is very important for the early identification of such patients, so as to achieve early treatment and improve the prognosis.

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

Key Words: Gardner syndrome; Desmoid fibromatosis; Familial adenomatous polyposis; Soft tissue tumors; Colonic polyps

Citation: Zhang MX, Liu HN, Zheng JM, Shen AD, Xu YY, Su SH. Gardner syndrome: A case report. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(10): 426-430
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i10/426.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i10.426

摘要

背景

Gardner综合征(gardner syndrome, GS)是一种罕见的常染色体显性遗传性疾病, 累及多个系统, 临床表现多样, 容易漏诊误诊. 本文总结了该例患者的临床特点、诊疗经验, 以期加强临床医师对GS的认识.

病例简介

本文报道1例38岁的女性GS患者, 因间断腹胀、恶心、呕吐15 mo, 加重1 wk来院, 相关检查示肠道腺瘤、腹壁及腹腔多发硬纤维瘤, 基因测序证实该疾病诊断. 对其行内镜下肠息肉切除及对症治疗, 患者上述症状缓解. 后患者上述症状复发, 并较前加重, 至外院行胃肠吻合术, 术后恢复良好, 目前无恶心、呕吐等症状.

结论

GS临床变现多样, 肠外表现多早于肠息肉出现, 对于患者的早期识别至关重要, 从而尽早治疗, 提高预后.

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

关键词: Gardner综合征; 硬纤维瘤; 家族性遗传性腺瘤病; 软组织肿瘤; 结肠息肉

核心提要: Gardner综合征临床病变主要为结直肠腺瘤性息肉合并多发骨瘤、牙齿异常、皮肤和软组织肿瘤等肠外表现. 该病起病隐匿, 肠外表现常在肠道病变之前出现, 容易误诊, 因此对于该病的早期识别至关重要.

文献来源: 张梦璇, 刘洪娜, 郑吉敏, 申安东, 徐燕燕, 苏少慧. Gardner综合征1例报告. 世界华人消化杂志 2023; 31(10): 426-430
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i10/426.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i10.426

0 引言

Gardner综合征(gardner syndrome, GS)是一种非常罕见的常染色体显性遗传性疾病, 累及多个系统, 临床表现多样, 肠外表现常早于肠内病变出现, 容易漏诊误诊, 如何早期正确识别GS, 对其预后有重要意义.

1 病例简介

患者女, 38岁, 因“间断腹胀、恶心、呕吐15 mo, 加重1 wk”入院. 患者15 mo前无明显诱因间断出现上腹部饱胀, 餐后加重, 偶有恶心、呕吐, 呕吐物为胃内容物, 进食量较前减少. 于当地医院查胃镜示胃多发息肉, 予以抑酸、促动力等药物治疗, 症状稍好转. 8 mo前复查胃镜: 胃潴留、胃多发息肉, 幽门螺杆菌检测阳性, 四联疗法根除治疗后转阴. 5 mo前患者发现腹部包块, 于当地医院行腹部CT示中腹部占位, 口服中草药治疗效果欠佳. 1 wk前患者腹胀加重, 伴恶心、呕吐, 呕吐物为胃内容物, 为进一步诊治收入我科. 患者自发病以来精神、睡眠可, 进食量逐渐减少, 小便正常, 大便3 d-5 d/次, 颜色正常. 体重下降5 kg. 既往史: 既往分别于2010年及2016年行剖宫产手术两次. 家族史: 奶奶因食管癌去世, 母亲因结肠癌去世, 姐姐因“腹部肿物”(具体不详)去世, 父亲及子女因无消化道症状未行胃肠镜等检查. 入院查体: T36.6 ℃, P77次/分, R20次/分, BP109/80 mmHg. 神清, 精神可, 心肺查体未见明显异常. 腹软, 脐周压之不适, 上腹可触及大小约4 cm×5 cm包块, 形状不规则, 边界较清, 无触痛, 右下腹似可触及包块, 界限不清. 辅助检查: 血、尿、便常规、C反应蛋白、结核感染T细胞检测、肿瘤标志物均未见明显异常. 胃镜: 胃多发息肉(图1A)、十二指肠水平部狭窄(考虑外压所致)(图1B). 胃息肉病理(图2A): 胃底腺息肉. 结肠镜(图1C和D): 结肠多发息肉. 行内镜下肠息肉电切术, 息肉病理示(图2B): (横结肠)管状腺瘤. 腹盆CT(图3): 腹腔内及左侧腹直肌、右外侧腹壁多发占位, 考虑纤维来源肿瘤可能性大; 其中腹腔内病变可见气体影且局部与肠管分界欠清, 不除外内瘘形成. 行超声引导下左侧腹直肌肿物活检, 病理回报(图4A): 梭形细胞肿瘤. 免疫组化染色(图4B-D): CKpan(-), Vimentin(+), Desmin(部分弱+), SMA(部分+), Calponin(部分+), CD34(血管+), S100(-), B-catenin(+), Ki-67(约3%+), P53(+). 符合韧带样纤维瘤病. 外周血腺瘤性结肠息肉病(adenomatous polyposis coli, *APC*)基因测序: 检测到*APC*基因杂合突变, 突变命名为NM_000038.6:c.7932_7935del(p.Y2645fs*14). 颅脑和胸部CT未见明显占位性病变.

2 最终诊断

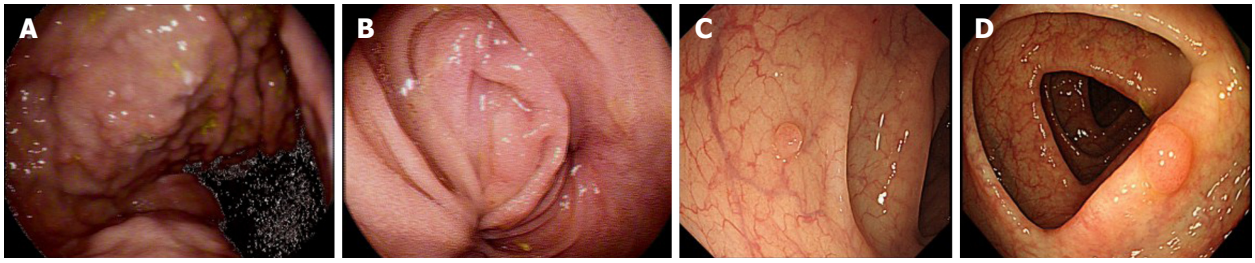
(1)GS; (2)十二指肠梗阻; (3)结肠多发管状腺瘤; (4)胃多发胃底腺息肉; (5)慢性非萎缩性胃炎; (6)剖宫产术后.

3 治疗

入院后向患者交代病情及治疗方案, 患者因手术风险大且复发率高及化疗等治疗方法存在副作用, 表示暂不行特殊治疗, 考虑患者多发胃底腺息肉可能与既往应用质子泵抑制剂和幽门螺杆菌根除治疗相关, 息肉较小, 癌变风险低, 暂不予切除; 予以肠息肉切除及对症处理后患者腹胀、呕吐症状好转出院.

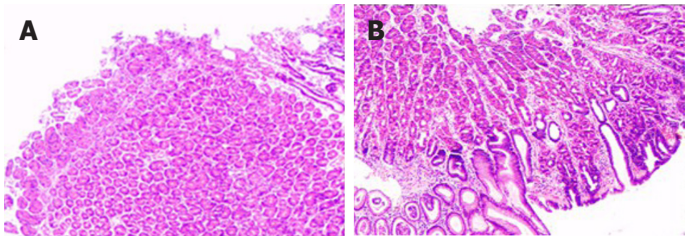
4 结果和随访

2022-01患者为求进一步诊治就诊于北京肿瘤医院, 同



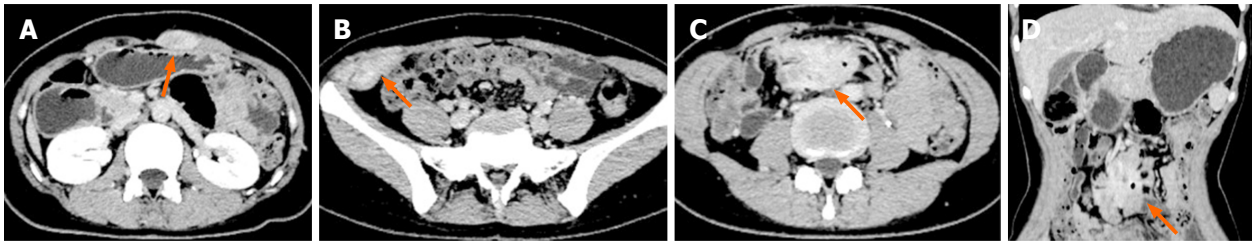
DOI: 10.11569/wcjd.v31.i10.426 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 1　胃肠镜结果(2021-12-20). A: 胃镜: 胃底及胃体见多发直径在0.3 cm-0.6 cm山田Ⅰ型及Ⅱ型息肉, 表面光滑; B: 十二指肠水平部似有外压, 腔狭窄, 内镜不能通过, 粘膜尚光滑; C: 肠镜: 横结肠见0.5 cm×0.5 cm山田Ⅱ型息肉, 表面光滑, i-scan观察呈NICE分型2型; D: 乙状结肠结肠见0.4 cm×0.4 cm山田Ⅱ型息肉, 表面光滑, i-scan观察呈NICE分型2型.



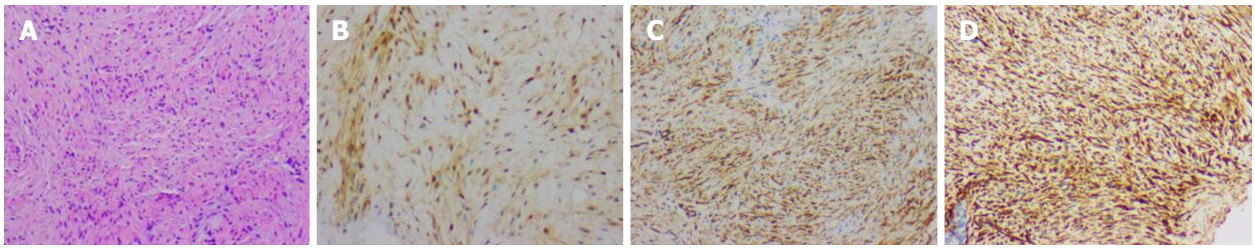
DOI: 10.11569/wcjd.v31.i10.426 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 2　胃结肠息肉病理(2021-12-22). A: 胃体息肉: 胃底腺息肉(HE×40); B:横结肠息肉: 管状腺瘤(HE×40).



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i10.426 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 3　腹部增强CT(2021-12-17). A: 左侧腹直肌(延迟期, 橙色箭头)可见团块状稍低及等混杂密度影, 边界欠清, 增强扫描呈渐进性不均匀明显强化; B: 髂嵴水平右外侧腹壁(延迟期, 橙色箭头)可见团块状稍低及等混杂密度影, 边界欠清, 大小约26 mm×52 mm, 增强扫描呈渐进性不均匀明显强化; C, D: 约L4椎体水平腹腔正中(延迟期, 橙色箭头)可见团块状稍低及等混杂密度影, 边界不清, 大小约53 mm×33 mm×43 mm, 与周围多发肠管分界欠清, 其内可见散在气体密度影, 增强扫描病变呈渐进性不均匀明显强化, 可见斑片状低密度影, 另其内可见肠系膜上动脉多发分支走行.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i10.426 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 4　腹直肌穿刺组织病理(2021-12-23). A: 梭形细胞瘤(HE×100); B: 免疫组化[B-catenin(+), ×100]; C: 免疫组化[SMA(部分+), ×100]; D: 免疫组化[Vimentin(+), ×100].

样因上述顾虑, 未行相关治疗. 2022-03患者因恶心、呕吐症状加重, 不能进食, 就诊于河北省第四医院, 术中行腹部探查判定患者腹内肿瘤无法切除, 给予行“胃空场侧侧吻合、空肠空肠侧侧吻合术”, 术后患者恢复, 无恶心、呕吐, 可正常进食. 后就诊于北京四惠中医院, 予以中药汤剂及膏剂治疗腹部硬纤维瘤, 具体不详, 截止

2022-03随访, 患者仍行中草药治疗中, 因暂无相关不适, 患者未复查腹部CT及胃肠镜, 正在进一步随访中.

5 讨论

GS是家族性腺瘤性息肉病(familial adenomatous polyposis, FAP)的亚型之一, 是一种罕见常染色体显性遗传性疾病, 约占FAP患者的10%[1], 发病率在1:6850至1:31250, 任何年龄均可发病, 无明显性别差异[2]. GS与*APC*基因突变相关. *APC*基因是一种抑癌基因, 其编码的APC蛋白是一种多功能蛋白, Wnt/β-连环蛋白为其代表性通路. β-连环蛋白在细胞核内和转录激活因子(T细胞因子和淋巴增强因子)形成复合物, 激活细胞生长发育相关基因的转录, 促进细胞增殖. 正常APC蛋白与GSK-3β、Axin及其他辅助因子形成复合体, 降解β-连环蛋白, 防止细胞过度生长. 而*APC*突变基因下游产物不能结合相关因子形成复合体, 导致β-连环蛋白在细胞核中积累, 持续激活Wnt信号通路, 致使相关肿瘤发生[3]. 此外, 正常APC蛋白还可与微管蛋白结合蛋白EB1、肿瘤抑制基因hDLG和蛋白酪氨酸磷酸酶PTP-BL结合, 影响包括细胞骨架调节和染色体稳定性等在内的多种细胞发育过程[4], 进一步解释突变的APC蛋白在癌变进程中的作用.

GS临床病变主要为结直肠腺瘤性息肉合并肠外表现, 包括多发骨瘤、牙齿异常、皮肤和软组织肿瘤, 硬纤维瘤是其主要肠外病变之一. 硬纤维瘤(desmoid tumors, DT)起源于结缔组织成纤维细胞和肌成纤维细胞, 是罕见的间质肿瘤, 发病率约为5例-6例/百万人口, 约占软组织肉瘤的3%[5]. DT存在Wnt/β-连环蛋白途径的改变, 与*APC*基因、*CTNNB1*基因突变相关, *CTNNB1*基因突变减少β-连环蛋白的泛素化, 避免被蛋白酶体降解, 导致β-连环蛋白核积累增加, 从而持续激活相关细胞增殖通路, 并且*APC*基因突变和*CTNNB1*基因突变往往不会同时出现[6], 因此对于*CTNNB1*基因突变阴性的DT患者应更加警惕FAP的存在. 此外, DT发病还与女性、妊娠、剖腹产等因素相关, 可能与雌激素及创伤等因素相关[7]. 文献表明FAP患者发生硬纤维瘤的风险是普通人群的850倍, 15%-20%的DT和GS相关, GS中DT多位于腹内, 约占80%, 10%-15%位于腹壁, 5%位于腹外[8]. DT属于良性肿瘤, 不会发生转移, 但具有局部侵袭性, 且复发率高, 以腹内DT为甚[9]. 腹内DT临床表现主要包括两个阶段, 早期肿瘤的占位效应主要引起输尿管和肠梗阻, 或血管和神经压迫; 随后肿瘤进一步浸润周围组织导致缺血、穿孔、空腔器官瘘管形成以及胃肠道或肿瘤内出血, 严重者可能危及生命[10]. 病理是诊断DT的金标准, 主要表现为细胞核为单个、小且均匀的椭圆形或圆形的梭形细胞, 不存在恶性细胞学特征(例如核深染、核异型性、坏死或核分裂). 超过80%的病例显示免疫组化显示β-连环蛋白的异常核定位[11], 这是WNT/β-连环蛋白信号通路潜在致病激活的表现. 除此以外, CT及MRI也可为临床诊断提供一定依据. 由于肿瘤内包含肌成纤维细胞、胶原蛋白、肌纤维等多种组织成分, 并且缺少包膜, 因此其在影像学上多表现为形状不规则、边界不清、密度不均匀的软组织密度肿块, 其中CT多可见不均匀强化[12], 在MRI T1加权像显示低信号或等强病变, T2加权像显示混合性高信号病变[13]. 本例患者青年女性, 伴有*APC*基因突变, 既往两次妊娠及剖宫产手术史, 存在损伤因素, 腹壁肿物病理证实为硬纤维瘤, 腹内肿物无相关病理检查, 但CT示腹腔及腹壁病变呈不均匀密度影, 增强扫描呈渐进性不均匀明显强化, 可见斑片状低密度影, 符合硬纤维瘤影像学表现[14].

GS临床表现多变, 常以口腔、颌面异常或其他部位肿瘤等肠外病变为主诉, 临床易漏诊; 或表现为腹泻、便血等肠道症状, 易被误诊为肠息肉. 本例患者同时伴发腹腔内及腹壁多处纤维瘤, 瘤体较大, 压迫十二指肠, 造成不全梗阻, 引发长达1年余的恶心、呕吐, 实属少见. 发病期间多次就诊于当地医院, 按胃肠息肉、炎症对症处理, 忽略了对肠外病变及肿瘤家族史的早期识别, 给患者造成极大痛苦.

GS目前尚无规范的治疗方案, 对于消化道息肉样病变, 给予内镜切除及定期随访监测, 有恶变倾向者适时行预防性肠切除有助于预后[15]. 如有手术禁忌或拒绝手术者可应用非甾体类消炎药如舒林酸、塞来昔布等减少或抑制息肉发生[16]. DT是仅次于结直肠癌的第二大致死原因[2],其治疗策略主要包括主动监测(active surveillance, AS)及积极治疗(手术、放化疗等)[17]. 目前AS已被推荐作为DTF管理的前期方法[5]. 研究表明在未经任何治疗的腹腔内AF病例中, 有20%观察到萎缩[8], Schut等[17]纳入105名腹腔外DT患者的队列研究结果表明, 疾病进展多发生在前2年内, 三年内仅30%患者由AS转为积极治疗; 在AS期间, 32%的患者疾病稳定, 28%消退, 40%显示初始进展. 较大的肿瘤[≥5 cm; 风险比 = 2.38 (95%CI: 1.15-4.90)]与积极治疗的开始相关. 因此, 对于没有临床症状且瘤体较小的患者, AS可能是一种更优的选择. 积极治疗适用于存在临床症状的患者, 对于腹壁及腹外DT, 其复发率相对低, 可行手术切除[18]; 腹内DT与腹腔器官及组织广泛粘连, 手术难度大, 较难实现根治性切除, 复发率高, 且手术涉及广泛的小肠切除, 存在显著营养及感染风险[19,20]. 目前, 腹内DT建议行药物保守治疗, 包括激素疗法、非甾体抗炎药、细胞毒性化学治

疗剂及酪氨酸激酶抑制剂[21].

6 结论

GS起病隐匿, 早期诊断及治疗对其极其重要. 对于有家族史、*APC*基因突变等高危人群, 定期进行胃肠镜检查、头颅及牙齿摄片、甲状腺、腹部彩超尽早发现、早期治疗十分必要. 该患者剖宫产育有二女, 建议其女行基因检测, 并完善相关检查, 及早评估, 定期监测, 另外避免剖宫产等创伤.

7 参考文献

1 Yu D, Ng Cw B, Zhu H, Liu J, Lin Y. Bone and dental abnormalities as first signs of familial Gardner's syndrome in a Chinese family: a literature review and a case report. *Med Sci (Paris)* 2018; 34 Focus issue F1: 20-25 [PMID: 30403170 DOI: 10.1051/medsci/201834f104]

2 Ladd R, Davis M, Dyer JA. Genodermatoses with malignant potential. *Clin Dermatol* 2020; 38: 432-454 [PMID: 32972602 DOI: 10.1016/j.clindermatol.2020.03.007]

3 Dinarvand P, Davaro EP, Doan JV, Ising ME, Evans NR, Phillips NJ, Lai J, Guzman MA. Familial Adenomatous Polyposis Syndrome: An Update and Review of Extraintestinal Manifestations. *Arch Pathol Lab Med* 2019; 143: 1382-1398 [PMID: 31070935 DOI: 10.5858/arpa.2018-0570-RA]

4 Füredi G, Varga I, Máj C, Szilágyi A, Madácsy L, Paál Z, Altorjay Á. [Gardner's syndrome, a rare disease]. *Magy Seb* 2019; 72: 107-111 [PMID: 31544480 DOI: 10.1556/1046.72.2019.3.4]

5 Desmoid Tumor Working Group. The management of desmoid tumours: A joint global consensus-based guideline approach for adult and paediatric patients. *Eur J Cancer* 2020; 127: 96-107 [PMID: 32004793 DOI: 10.1016/j.ejca.2019.11.013]

6 Zou Z, Ye G, Xu S, Liu W, Wang W. Case report: Intra-abdominal aggressive fibromatosis: A rare cause of hyperemesis. *Front Surg* 2023; 10: 1108225 [PMID: 36896261 DOI: 10.3389/fsurg.2023.1108225]

7 Tayeb Tayeb C, Parc Y, Andre T, Lopez-Trabada Ataz D. [Familial adenomatous polyposis, desmoid tumors and Gardner syndrome]. *Bull Cancer* 2020; 107: 352-358 [PMID: 31882269 DOI: 10.1016/j.bulcan.2019.10.011]

8 Bini F, Fiore M, Provenzano S, Bertulli R, Ottini A, Colombo C, Vitellaro M, Greco G, Morosi C, Gronchi A, Casali PG, Palassini E. Management of serious complications in intra-abdominal desmoid-type fibromatosis. *Cancer Rep (Hoboken)* 2021; 4: e1411 [PMID: 34165246 DOI: 10.1002/cnr2.1411]

9 Mitrovic Jovanovic M, Djuric-Stefanovic A, Velickovic D, Keramatollah E, Micev M, Jankovic A, Milosevic S, D Kovac J. Aggressive fibromatosis of the right colon mimicking a gastrointestinal stromal tumour: a case report. *J Int Med Res* 2021; 49: 300060521994927 [PMID: 33752489 DOI: 10.1177/0300060521994927]

10 Asenov Y, Genadiev S, Timev A, Panaiotova J, Hadjiiska V, Veselin T, Sedloev T. Ruptured desmoid tumor imitating acute appendicitis - a rare reason for an emergency surgery. *BMC Surg* 2019; 19: 194 [PMID: 31842856 DOI: 10.1186/s12893-019-0662-x]

11 Gong LH, Liu WF, Ding Y, Geng YH, Sun XQ, Huang XY. Diagnosis and Differential Diagnosis of Desmoplastic Fibroblastoma by Clinical, Radiological, and Histopathological Analyses. *Chin Med J (Engl)* 2018; 131: 32-36 [PMID: 29271377 DOI: 10.4103/0366-6999.221274]

12 李晶英, 冯元春, 赵殿江, 刘剑羽, 宋伟, 吴猛. Gardner综合征的腹部CT表现. 中国医学影像学杂志 2018; 26: 671-675 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-5185.2018.09.008]

13 Otero S, Moskovic EC, Strauss DC, Benson C, Miah AB, Thway K, Messiou C. Desmoid-type fibromatosis. *Clin Radiol* 2015; 70: 1038-1045 [PMID: 26162574 DOI: 10.1016/j.crad.2015.04.015]

14 Syngal S, Brand RE, Church JM, Giardiello FM, Hampel HL, Burt RW; American College of Gastroenterology. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 223-62; quiz 263 [PMID: 25645574 DOI: 10.1038/ajg.2014.435]

15 Wells K, Wise PE. Hereditary Colorectal Cancer Syndromes. *Surg Clin North Am* 2017; 97: 605-625 [PMID: 28501250 DOI: 10.1016/j.suc.2017.01.009]

16 Ichikawa Y, Lee K, Yokouchi T, Watanabe S, Yoshimura D, Mizojiri G, Maruyama K, Maeda T, Fujimori Y, Oka H. A successful operation for giant intra-abdominal desmoid tumors associated with familial adenomatous polyposis: A case report. *Mol Clin Oncol* 2022; 16: 107 [PMID: 35620211 DOI: 10.3892/mco.2022.2540]

17 Schut AW, Timbergen MJM, van Broekhoven DLM, van Dalen T, van Houdt WJ, Bonenkamp JJ, Sleijfer S, Grunhagen DJ, Verhoef C. A Nationwide Prospective Clinical Trial on Active Surveillance in Patients With Non-intraabdominal Desmoid-type Fibromatosis: The GRAFITI Trial. *Ann Surg* 2023; 277: 689-696 [PMID: 35166264 DOI: 10.1097/SLA.0000000000005415]

18 Desurmont T, Lefèvre JH, Shields C, Colas C, Tiret E, Parc Y. Desmoid tumour in familial adenomatous polyposis patients: responses to treatments. *Fam Cancer* 2015; 14: 31-39 [PMID: 25315103 DOI: 10.1007/s10689-014-9760-1]

19 Nieuwenhuis MH, Mathus-Vliegen EM, Baeten CG, Nagengast FM, van der Bijl J, van Dalsen AD, Kleibeuker JH, Dekker E, Langers AM, Vecht J, Peters FT, van Dam R, van Gemert WG, Stuifbergen WN, Schouten WR, Gelderblom H, Vasen HF. Evaluation of management of desmoid tumours associated with familial adenomatous polyposis in Dutch patients. *Br J Cancer* 2011; 104: 37-42 [PMID: 21063417 DOI: 10.1038/sj.bjc.6605997]

20 Shatnawei A, Habib M, Hamilton C, Steiger E, Kirby DF, Speerhas R, Quintini C. The association between home parenteral nutrition and patients with FAP-associated intra-abdominal desmoids: a retrospective study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2013; 37: 683-688 [PMID: 23319384 DOI: 10.1177/0148607112471860]

21 Zhou MY, Bui NQ, Charville GW, Ghanouni P, Ganjoo KN. Current management and recent progress in desmoid tumors. *Cancer Treat Res Commun* 2022; 31: 100562 [PMID: 35460976 DOI: 10.1016/j.ctarc.2022.100562]

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5月28日; 31(10): 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、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《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 6 月 8 日　　第 31 卷　　第 11 期　　(Volume 31 Number 11)



11/2023

《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、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《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 二零二三年六月八日 第三十一卷 第十一期

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2023年6月8日 第31卷 第11期 (总第727期)

文献综述

431 新型冠状病毒胃肠道损伤机制研究及胃饥饿素治疗展望

田家庚, 刘欣培, 张宝芹, 张军鹏, 孙光斌, 李熳

基础研究

438 血清Mg7-Ag检测联合ME-NBI对诊断高危胃低级别上皮内瘤变的临床价值

郭淦华, 张剑杰, 叶淑云, 应旭卿

446 附子理中丸治疗肠结核作用机制的网络药理学研究

苏敏, 钱纯, 张贞, 姜思宇, 李菁, 李云豪, 周辉

临床实践

456 术前Th1/Th2、TNF-α、ALB与老年胃癌根治术后肺部感染关系及预测效能

吴伶莉, 汤莉

464 瞬时弹性成像技术对原发性胆汁性肝硬化、自身免疫性肝炎的鉴别及与肝脏纤维化程度、肝功能的相关性研究

张兆辉, 庄轶超, 杨文宪

470 仑伐替尼联合TACE治疗中晚期肝癌的疗效及对血清Ki-67、PCNA、GP73、GPC-3水平的影响

胡邵宁, 朱书渊, 魏燕斌

消　　息

455　《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》书讯
463　《世界华人消化杂志》栏目设置
469　《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

封面故事

刘文天, 教授, 主任医师, 博士生导师, 天津医科大学总医院消化科, 中华医学会肠外肠内营养学会委员, 中华医学会消化疾病学分会第八届常务委员, 中国介入医师协会消化内镜分会委员, 中国消化医师协会天津市分会副会长, 中华医学会消化内镜学分会食管学组委员, 《中华消化杂志》编委, 《世界华人消化杂志》编委. 承担天津市市科委重点科研项目, 天津市卫计委重点科研项目, 获得天津市科技进步三等奖, 国家专利1项. 开展消化道早期肿瘤诊治及肿瘤表观遗传学方面的研究.

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 2023-06-08
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、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《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 11 June 8, 2023

REVIEW

431 Mechanism of gastrointestinal injury in COVID-19 and potential use of ghrelin therapy
Tian JG, Liu XP, Zhang BQ, Zhang JP, Sun GB, Li M

BASIC RESEARCH

438 Clinical value of serum Mg7-Ag detection combined with magnifying endoscopy with narrow-band imaging in diagnosis of high-risk gastric low-grade intraepithelial neoplasia
Guo GH, Zhang JJ, Ye SY, Ying XQ

446 Network pharmacology based research of mechanism of Fuzi Lizhong pills for treatment of intestinal tuberculosis
Su M, Qian C, Zhang Z, Jiang SY, Li J, Li YH, Zhou H

CLINICAL PRACTICE

456 Relationship of preoperative Th1/Th2 ratio, TNF-α, and ALB with pulmonary infection in elderly patients after radical surgery for gastric cancer and predictive efficacy of a nomogram based on these factors
Wu LL, Tang L

464 Correlation of Fibroscan parameter with degree of liver fibrosis and liver function and its value for differential diagnosis of primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis
Zhang ZH, Zhuang YC, Yang WX

470 Lenvatinib in combination with transcatheter arterial chemoembolization for treatment of mid-late stage hepatocellular carcinoma: Efficacy and impact on serum Ki-67, PCNA, GP73, and GPC-3 levels
Hu SN, Zhu SY, Wei YB

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 31 Number 11 June 8, 2023

COVER Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Wen-Tian Liu, Professor, Chief Physician, Doctoral Supervisor, Department of Gastroenterology, Tianjin Medical University General Hospital, No. 154 Anshan Road, Heping District, Tianjin 300052, China. lwentian64@163.com

Indexed/Abstracted by Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, 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 June 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6月8日; 31(11): 431-437

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i11.431

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

文献综述 REVIEW

新型冠状病毒胃肠道损伤机制研究及胃饥饿素治疗展望

田家庚, 刘欣培, 张宝芹, 张军鹏, 孙光斌, 李 熳

田家庚, 刘欣培, 张宝芹, 张军鹏, 孙光斌, 天津第五中心医院消化内科 天津市 300450

李熳, 天津医科大学第二医院消化内科 天津市 300211

田家庚, 医师, 研究方向为消化系统疾病.

基金项目: 天津市卫生健康委员会科技项目, No. TJWJ2021MS01.

作者贡献分布: 此综述写作部分由田家庚和刘欣培完成; 相关文献支持及理论分析由张军鹏与张宝芹完成; 审校及修改由李熳与孙光斌完成.

通讯作者: 李熳, 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. 865987216@qq.com

收稿日期: 2023-04-11
修回日期: 2023-05-07
接受日期: 2023-05-18
在线出版日期: 2023-06-08

Mechanism of gastrointestinal injury in COVID-19 and potential use of ghrelin therapy

Jia-Geng Tian, Xin-Pei Liu, Bao-Qin Zhang, Jun-Peng Zhang, Guang-Bin Sun, Man Li

Jia-Geng Tian, Xin-Pei Liu, Bao-Qin Zhang, Jun-Peng Zhang, Guang-Bin Sun, Department of Gastroenterology, The Fifth Central Hospital of Tianjin, Tianjing 300450, China

Man Li, Department of Gastroenterology, The Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjing 300211, China

Supported by: Tianjin Health Commission Science and Technology Project, No. TJWJ2021MS01.

Corresponding author: Man Li, Chief Physician, Department of Gastroenterology, The Second Hospital of Tianjin Medical University, No. 23 Pingjiang Road, Hexi District, Tianjing 300211, China. 865987216@qq.com

Received: 2023-04-11
Revised: 2023-05-07
Accepted: 2023-05-18
Published online: 2023-06-08

Abstract

In Corona Virus Disease 2019 (COVID-19), the most obvious symptoms occur in the respiratory and digestive systems, posing a serious threat to the health of patients. Decreased appetite is the most common digestive system symptom and is an important predictor of mortality. A large number of patients have decreased appetite after infection and do not show obvious organic disease characteristics. Currently, no drugs can directly alleviate such symptom. In order to reduce the number of severe and critically ill patients and decrease the hospitalization rate, it is very important to understand the pathogenic mechanism of appetite loss caused by COVID-19 and manage such symptom. Ghrelin is a key gastric hormone that has anti-inflammatory, neuroprotective, and antidepressant effects. In this paper, we will review the progress in the understanding of the mechanism of appetite loss associated with COVID-19, and introduce a potential therapeutic drug, ghrelin.

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

Key Words: COVID-19; Appetite; Ghrelin; Neuroinflammation; Gut peptides

Citation: Tian JG, Liu XP, Zhang BQ, Zhang JP, Sun GB, Li M. Mechanism of gastrointestinal injury in COVID-19 and potential use of ghrelin therapy. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(11): 431-437
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i11/431.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i11.431

摘要

呼吸系统和消化系统在新型冠状病感染中症状最为明显, 严重威胁着患者的健康. 其中食欲下降是消化系统中新型冠状病毒感染最常见的症状, 同时是新型冠状病毒感染死亡率的重要预测因素. 现大量患者在新型冠状病毒感染后出现食欲下降, 且并未表现出

明显的器质性疾病特征, 目前没有药物能直接减轻症状. 新型冠状病毒传染性高, 致病性强, 为降低重症、危重症患者的发病率, 减少新型冠状病毒的住院率, 了解其导致食欲下降的致病机制以及治疗新型冠状病毒感染相关型食欲下降至关重要. 胃饥饿素是胃内分泌促进食欲的关键激素, 具有抗炎, 神经保护, 抗抑郁等多重作用. 本篇论文将阐述新型冠状病毒感染相关性食欲下降机制的研究进展, 并介绍一种符合现研究机制的具有治疗潜力的药物—胃饥饿素.

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

关键词: 新型冠状病毒; 食欲下降; 胃饥饿素; 神经炎症; 胃肠肽

核心提要: 食欲下降是新冠病毒感染常见的症状. 炎症损伤食欲中枢, 脑-肠-微生态轴的破坏和心理异常是食欲下降的主要原因. 胃饥饿素能促进食欲, 具有独特靶向中枢的抗炎和抗抑郁的作用, 这能应对新冠病毒导致的食欲异常.

文献来源: 田家庚, 刘欣培, 张宝芹, 张军鹏, 孙光斌, 李煜. 新型冠状病毒胃肠道损伤机制研究及胃饥饿素治疗展望. 世界华人消化杂志 2023; 31(11): 431-437

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i11/431.htm

DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i11.431

0 引言

新型冠状病毒感染经过全球流行, 已成为全世界卫生健康的最大威胁. 新型冠状病毒具有极强的感染率和致病性, 能在多器官中造成损伤. 其中呼吸道和胃肠道是新型冠状病毒感染症状最明显的器官. 根据文献报道, 胃肠道最常见的症状分别是食欲下降(21%-34.8%)、恶心或呕吐(7%-26.4%)、腹泻(9%-33.7%)[1,2]. 现在大量患者出现新型冠状病毒感染相关性食欲下降, 以老年、基础疾病多及重症的患者为著, 严重威胁生命健康. 并且其中大部分并未表现出明显器质性异常. 最新流行病学的调查已经发现, 新型冠状病毒一方面可以直接使宿主产生食欲下降[3], 另一方面可以加重本身存在厌食的患者的症状, 增加重症率和住院率[4-6]. 在新型冠状病毒感染后, 血管紧张素转化酶2(angiotensin converting enzyme-2, ACE-2)通路的激活使胰岛素分泌、葡萄糖转运、脂肪分布受损的发生[7], 机体的能量代谢进而出现严重紊乱. 当患者出现食欲下降之后, 能量的供需问题将进一步加重, 随之产生糖代谢紊乱、糖尿病加重、电解质紊乱、低蛋白血症、脂肪调控异常、免疫力的进一步下降或者其他严重的新型冠状病毒感染症状. 食欲下降是新型冠状病毒感染死亡率的重要预测因素, 是威胁患者生命安全的关键[8,9]. 新型冠状病毒感染迅速, 为降低重症、危重症患者的发病率, 减少新型冠状病毒的住院率, 有效治疗新型冠状病毒感染相关性食欲下降十分值得进一步研究. 本篇综述将着重讲述新型冠状病毒感染导致食欲下降的机制研究进展, 并介绍符合现研究逻辑的一种具有治疗潜力药物.

1 新型冠状病毒感染相关性食欲下降机制的研究进展

下丘脑是人类的食欲的控制中枢, 机体可以通过各种能量代谢、神经和激素的调节反馈以协调维持正常的摄食功能. 因此能直接或间接影响下丘脑及其代谢调节过程的因素均可能导致食欲的改变. 当前研究中与新型冠状病毒关系最为密切的因素包括炎症损伤食欲中枢, 脑-肠-微生态轴的破坏和心理状态异常的影响. 新型冠状病毒可以通过直接或间接的炎症反应导致中枢发生炎性损伤影响食欲. 脑-肠轴主要包括神经调节和激素调节两部分. 神经中枢与消化系统沟通的所有激素和小分子蛋白被统称为脑-肠肽, 这类小分子物质可以调节食欲; 同时, 神经中枢和消化系统的神经网络, 包括中枢神经、肠神经、植物神经在内的相互调节过程, 也属于脑-肠轴. 最近随着研究的深入, 微生态也成为脑-肠轴的一部分, 肠道内微生物分泌的各种物质可以直接或间接的影响神经中枢. 自新型冠状病毒流行以来, 焦虑、抑郁等心理状态异常以及其他相关疾病在大量发生. 伴随而来的是多种功能性疾病, 食欲下降是其中最为明显的症状.

1.1 炎症的损伤 新型冠状病毒感染可以导致神经系统的炎症性损伤, 使大脑调节稳态机制失衡. 这一过程会导致食欲下降、周身不适、抑郁和体力下降等, 这些被统称为感染后病态行为[10]. 新型冠状病毒感染对中枢神经系统的短期和长期影响研究虽然尚不充分, 但其基本特点表现已经有了部分数据报道. 在2020年的一项回顾性多中心研究中, 中枢神经系统(24.8%)疾病的发病率大于周围神经系统(8.9%). 其中最常见的症状是味觉、嗅觉和听力丧失, 目前认为炎症因子的破坏是主要因素. 味觉及嗅觉功能的减退均直接或间接的影响摄食功能. 食欲下降虽然属于消化系统症状, 但其控制中枢位于下丘脑, 与味觉、嗅觉的功能区毗邻同属于中枢神经系统[11].

新型冠状病毒可以在宿主的不同系统或器官中通过激活自身免疫, 产生炎症因子风暴. 这导致循环中的促炎细胞因子和趋化因子水平升高. 目前已经确认新型冠状病毒感染可以使血液中包括白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)、白细胞介素1β(interleukin-1β, IL-1β)、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)和粒细胞集落刺激因子等炎症因子的水平升高[12]. 新型冠

状病毒引起的细胞因子风暴可以直接穿越血脑屏障, 也可以增加血脑屏障通透性, 使更多的炎症介质直接进入大脑. 被破坏的血脑屏障还可使新型冠状病毒和部分免疫细胞渗入大脑, 最终完成对神经元细胞、内皮细胞、神经胶质细胞的炎症性激活, 引起或加剧急慢性神经炎症反应[13]. 新型冠状病毒除了通过循环炎症, 还可以直接进入神经系统造成炎症发生和神经破坏. 新型冠状病毒能通过刺突蛋白-1结合到宿主细胞上的ACE-2进入神经细胞, 然后通过细胞的胞吐和胞吞作用穿过突触间隙, 进入轴突后再通过微管运输到达神经元细胞[14]. 新型冠状病毒不但可以直接进入神经细胞, 其产生刺突蛋白还可以从病毒上脱落破坏神经细胞. Rhea等[15]经动物实验验证, 通过荧光标记刺突蛋白-1, 证实了其可以直接通过血脑屏障, 并直接分布于脑实质的各个区域. 刺突蛋白1是新型冠状病毒感染诱导各系统发生炎症的重要因素. 刺突蛋白1与ACE-2结合, 通过直接提高氧化应激信号通路增加炎症损伤, 并且可以由caspase-3途径直接诱导的细胞凋亡级联反应, 最终达到神经变性的结局, 以达到破坏靶器官或组织功能的作用[16]. 而神经系统炎症损伤最常见、最早出现的症状即为食欲的改变[17,18]. 临床观察发现由感染引起的中枢炎症是导致食欲下降的重要危险因素[19]. 在动物实验中, 无论是大鼠还是小鼠在中枢给药炎症因子IL-1β或TNF-α都会引起食物和水摄入量减少, 细菌脂蛋白动物中枢给药的实验中也证实神经炎症会引起食欲的改变[20].

1.2 脑-肠-微生态的改变 新型冠状病毒可以通过ACE-2进入宿主细胞, 而消化系统富含该受体, 这为病毒提供了一个重要入口[21]. 因此, 新型冠状病毒可以直接生存于宿主的消化系统内, 并诱发炎症反应. 这种炎症损伤可能会影响各种胃肠激素的分泌. 当下新型冠状病毒引起甲状腺激素、性激素的研究已有报道, 而脑肠肽分泌异常的相关数据及研究仍显不足. 其中比较多的报道集中于脑肠肽中的以5-羟色胺、色氨酸为主的神经递质, 这些神经递质由肽能神经末梢释放的神经递质经由轴—树突或突触前轴实现神经细胞间传递. 而关于新型冠状病毒感染后的微生态变化研究日益增多, 微生态在新型冠状病毒感染后失衡引起越来越多的关注.

5-羟色胺是一种肠粘膜内的嗜铬细胞分泌合成的一种神经递质. 50年前就有系统性的理论提出了5-羟色胺在控制食欲方面的关键作用, 其下丘脑中5-羟色胺的高表达与饱腹感明确相关[22], 而在后续的研究中发现过高或过低的表达都会导致食欲的下降[23]. 其在血液中95%的5-羟色胺都由消化系统分泌, 而新型冠状病毒感染可以导致宿主的血浆5-羟色胺水平升高[24]. 此外, 5-羟色胺还参与人类味觉信号的处理. 在动物模型中, 5-羟色胺通过抑制第一阶段的嗅觉信号输入, 降低嗅觉灵敏度[25]. 味觉和嗅觉丧失是新型冠状病毒感染的常见临床表现, 这也许与5-羟色胺的高表达有关[26]. 在丧失味觉及嗅觉后, 患者的食欲会继发性的下降.

色氨酸是一种必需氨基酸, 它在许多代谢功能中至关重要, 尤其在摄食中枢起着重要的调节作用[27]. 色氨酸拥有4种代谢途径, 其中犬尿氨酸分解途径与炎症反应直接相关. 炎症反应会诱导色氨酸增加犬尿氨酸途径代谢, 犬尿氨酸代谢产物可以协调免疫反应, 以降低炎症水平. 根据研究发现, 新型冠状病毒感染会导致色氨酸的代谢异常, 同时犬尿氨酸/色氨酸值可以预测新型冠状病毒感染的重症率[28,29]. 色氨酸代谢的功能异常可能是导致食欲下降的另一因素[27]. 除了这些神经递质和小分子蛋白外, 新型冠状病毒诱导炎症免疫反应产生的肿瘤坏死因子、白细胞介素、一氧化氮等都有着直接抑制食欲的作用.

微生物群的改变同样被认为是食欲下降的重要原因. 据报道, 新型冠状病毒的患者的益生菌减少甚至耗尽, 同时致病菌增加, 并最终出现肠道菌群失调[30,31]. 一项研究临床菌群测序的研究发现, 具有免疫调节能力的普拉梭菌、双歧杆菌等益生菌在新型冠状病毒感染后明显下降, 并且在疾病痊愈后30 d仍未得到恢复[31]. 目前食欲与肠道微生态的关系仍未有明确的理论解释. 不过研究已经证实, 肠道微生态的改变可以改变食欲, 这也许与微生物分泌的消化酶、细菌衍生激素对迷走神经信号传导的调节, 以及间接的影响宿主分泌的细胞因子、抗体、激素和营养成分的变化有关[32]. 同时肠道微生态的失衡可以直接影响胃饥饿素作用, 根除幽门螺杆菌的患者肠道微生态的改变显著降低了胃饥饿素的分泌[33]. 而在高脂饮食等其他模型中也表现出了肠道微生态变化引起了胃饥饿素的分泌降低[34]. 肠道微生物群的代谢产物短链脂肪酸中的丙酸盐或丁酸盐可以直接通过竞争抑制胃饥饿素受体从而调控胃饥饿素的作用[35]. 其他研究中肠道微生态失衡后发生的氧化应激反应、硫化氢、以及肠道致病菌产生的胞外囊泡均能影响胃饥饿素的分泌[36-38].

1.3 社会压力影响与心理疾病 现代医学发现, 食欲与心理疾病、情绪变化息息相关, 焦虑、抑郁等疾病往往与食欲改变共同发病[6,39,40]. 感染新型冠状病毒会使社交、工作、生活发生不良的转变, 这些不良的社会压力可能是导致心理疾病发生的诱因. 除此之外, 急性感染本身可以通过炎症反应破坏情绪中枢诱导焦虑、抑郁状态的发生[41]. Mazza等[42]在住院治疗后的患者中, 对402名新冠感染的成年人进行了1 mo的精神症状随访. 该项问卷中55.7%的患者出现了精神问题, 其中28%被诊断为创伤

性应激障碍, 31%被诊断为抑郁症, 42%被诊断为焦虑症, 40%被诊断为失眠, 且与全身免疫炎症指数(循环中中性粒细胞、血小板和淋巴细胞的数值)直接相关, 表明了新型冠状病毒感染可以诱发心理疾病的发生. 而Chauvet-Gelinier等[43]调查了全法国的厌食症患者的住院数据, 发现新型冠状病毒感染加重厌食症的症状, 增加了心理疾病评分并提升了自残行为的发生率. Schlegl等[40]则利用量表随访了新冠住院治疗食欲异常的患者, 其中70%的患者出现了心理状态的异常, 大部分患者表现出焦虑、抑郁的情绪状态. 这进一步证明了新型冠状病毒感染诱导心理疾病并与食欲下降有关.

2 胃饥饿素

2.1 促进食欲的激素 胃饥饿素一种由28个氨基酸组成的激素, 通过与下丘脑胃饥饿素受体结合发挥其促进食欲的作用. 它主要由胃内的X/A样细胞分泌, 通过循环在多个器官组织中发挥作用, 同时是唯一一种可刺激食欲的外周组织产生并作用于中枢刺激食欲的激素[44]. 胃饥饿素在胃内分泌后, 通过循环系统进入血脑屏障, 从神经中枢中与神经细胞突触中的胃饥饿素受体结合, 在中脑边缘奖励系统中增加信号传导以加强食欲. 研究表明[45], 无论是腹腔注射内给药或灌胃给药, 胃饥饿素都能够明显改善食欲和营养状况, 而缺乏胃饥饿素会导致厌食症的发生[46]. 一项新型冠状病毒疫情前后的对比横断面研究发现, 胃饥饿素在疫情后发生了明显下降[47]. 胃饥饿素的分泌在炎症感染的影响下会发生分泌下降, 这可能与炎症影响了细胞内mTOR通路与细胞自噬有关[48]. 新型冠状病毒广泛的在胃肠道广泛存在, 并诱导着炎症发生, 可伴有腹泻、消化不良等多种症状. 其中发生的炎症可能是导致胃饥饿素分泌下降的原因. 胃饥饿素由于其性质的不稳定, 无法直接用作药物治疗. 其多种受体激动剂/类似物同样可以以额外增加食欲的方式刺激食物摄入, 目前已经广泛应用于胃大部切除术后食欲下降, 糖尿病相关性厌食, 癌症恶病质等多种食欲下降和营养不良性疾病[49].

2.2 对抗新型冠状病毒相关炎症 胃饥饿素最初因为其对摄食中枢的作用而命名, 在后续的研究中发现其有着独特的抗炎作用. 胃饥饿素能有效降低动物实验中结肠炎、脓毒血症、肝损伤、脑损伤等多个损伤模型中的TNF-α、IL-6、IL-1β等炎症因子的血浆水平[50-53]. NOD2通路是调节核因子κB活性的上游通路, 其将信号传递给受体蛋白以激活NF-κB. 胃饥饿素可以通过调节NOD2通路的表达来抑制NF-κB活性[54]. 胃饥饿素可以调节中性粒细胞的免疫功能和直接减少免疫细胞减少炎症因子分泌以保护组织和器官免受氧化应激(reactive oxygen species, ROS)损伤[55,56]. 新型冠状病毒感染中ROS损伤系统是诱发宿主损伤最主要的机制之一, 而外源性胃饥饿素可以增加线粒体数量, 并通过Nrf2通路调节ROS过量产生甚至直接抑制ROS减少氧化应激[57,58]. 同时, 神经系统中的胃饥饿素受体是最多的, 产生的效应是最明显的, 甚至可以逆转多种神经病变及损伤[59,60]. 胃饥饿素在新型冠状病毒诱导的全身炎症反应和中枢炎症损伤可能有很好的抑制作用.

2.3 调节胃肠肽 新型冠状病毒感染能增加全身5-羟色胺的表达, 并通过下丘脑中5-羟色胺增多导致了食欲下降. Howell[61]在动物实验中验证了食欲环路中5-羟色胺与胃饥饿素的关系, 5-羟色胺抑制了胃饥饿素对食欲的刺激作用. 而相对的, 一种胃饥饿素增强剂(rikkunshito)在体外实验中也被证明可以通过抵消5-羟色胺受体介导的Ca^{2+}信号传导, 从而拮抗弓状核神经元中5-羟色胺导致食欲下降的作用[62]. 临床中, 化疗导致的厌食症同样是5-羟色胺及其受体高表达导致的胃饥饿素分泌下降, 而通过外源性补充胃饥饿素能有效改善化疗导致厌食症症状[63]. 因此补充胃饥饿素可以有效抵消高5-羟色胺相关的食欲抑制.

2.4 对抗情绪的异常 随着光遗传学的发展, 现在已经证实了胃饥饿是奖赏神经回路的重要因素. 作用于这条环路的包括胃饥饿在内的多种因素都会影响食欲, 而食欲环路中的海马体和杏仁核同时是情绪神经环路中的一部分. 焦虑、抑郁等症状也被发现与食欲密切相关, 并可以随着病情程度进展而变化. 根据流行病学的研究发现, 胃饥饿素分泌的减少与抑郁发生有关[64]. 2022年最新研究也证实了病理性焦虑患者的胃饥饿素的分泌水平明显下降[65]. 胃饥饿素有着直接对抗焦虑、抑郁的作用. 胃饥饿素给药可以预防小鼠因社会压力模型引起类似的抑郁和焦虑样行为表现, 而缺乏胃饥饿素受体的小鼠模型更容易发生病态情绪行为[66]. 神经细胞轴突、树突的发生, 形成密集的神经网络是维持神经中枢正常功能调节的关键. 越来越多证据证实胃饥饿素是海马神经发生关键调节因子[67]. 新型冠状病毒的流行增加了焦虑、抑郁的流行, 焦虑、抑郁等心理问题可以导致食欲异常, 而胃饥饿素可能是其中最重要的解药.

3 结论

新型冠状病毒在全球肆虐流行已3年有余, 严重威胁着全球的生命健康安全, 增加了全球的医疗负担. 新型冠状病毒经几次变异后, 传染性高、致病性强、特效药及疫苗研制困难. 在变异毒株流行期间极易发生医疗挤兑, 大量重症患者无法得到有效救治. 如果能降低住院率、重症率, 增加居家治疗的可能, 那么能有效减少医疗资

源的浪费, 并能保证更多的患者能得到有效救治. 新型冠状病毒感染是影响多器官、多组织的感染性疾病, 在消化系统中以食欲下降为主要表现. 新型冠状病毒感染可以导致正常的能量代谢功能障碍, 发热、机体免疫、电解质紊乱、低蛋白血症、脂肪利用障碍等因素进一步加剧了患者对于能量及营养摄入的需求. 在机体稳态失调的情况下加重了基础疾病、免疫功能的失调和炎症反应的失衡, 最终使基础情况差的患者发展成重症甚至威胁生命.

新型冠状病毒感染导致炎症损伤食欲中枢, 脑-肠-微生态轴的破坏和心理疾病影响食欲是导致食欲下降的主要原因. 新型冠状病毒可以通过不同途径破坏血脑屏障, 使炎症因子进入神经中枢. 甚至其本身可以直接进入神经细胞或者以脱落刺突蛋白的方式进入血脑屏障直接破坏神经系统, 导致神经炎症, 影响正常的摄食功能. 其次, 新型冠状病毒可以通过影响神经递质5-羟色胺和色氨酸的分泌改变摄食功能. 在微生态的研究中发现, 新型冠状病毒感染破坏了微生态益生菌和致病菌的平衡, 但其机制及原理有待进一步研究. 最后, 新型冠状病毒通过社会影响和自身的炎症反应致使情绪中枢发生异常, 表现为焦虑、抑郁等多种病理状态, 并直接影响正常的进食能力. 胃饥饿素及其类似物已在多个国家进行实验并应用与临床. 表现出良好的促进食欲能力, 广泛应用于肿瘤、胃瘫、胃大切术后以及多种慢性消耗性疾病相关性食欲下降. 胃饥饿素在近些年的研究中发现了其抗炎作用, 这能很好应对新型冠状病毒导致的神经炎症. 同时, 国内外的研究均发现胃饥饿素对焦虑、抑郁等心理疾病的预防治疗作用. 胃饥饿素受体广泛存在于神经系统, 尤其是食欲控制中枢, 可以直接通过其受体影响细胞的功能.

本文聚焦了新型冠状病毒感染后的食欲下降, 并针对其机制的现有研究进行分析. 针对新型冠状病毒相关的消化不良, 胃饥饿素具有靶向明确、机制理论充分、副作用少的优点. 具有广阔的研究前景应用于临床, 减少新型冠状病毒对人民生命健康安全的威胁.

4 参考文献

1 Redd WD, Zhou JC, Hathorn KE, McCarty TR, Bazarbashi AN, Thompson CC, Shen L, Chan WW. Prevalence and Characteristics of Gastrointestinal Symptoms in Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection in the United States: A Multicenter Cohort Study. *Gastroenterology* 2020; 159: 765-767.e2 [PMID: 32333911 DOI: 10.1053/j.gastro.2020.04.045]

2 Mao R, Qiu Y, He JS, Tan JY, Li XH, Liang J, Shen J, Zhu LR, Chen Y, Iacucci M, Ng SC, Ghosh S, Chen MH. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5: 667-678 [PMID: 32405603 DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30126-6]

3 Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323: 1061-1069 [PMID: 32031570 DOI: 10.1001/jama.2020.1585]

4 Haripersad YV, Kannegiesser-Bailey M, Morton K, Skeldon S, Shipton N, Edwards K, Newton R, Newell A, Stevenson PG, Martin AC. Outbreak of anorexia nervosa admissions during the COVID-19 pandemic. *Arch Dis Child* 2021; 106: e15 [PMID: 32709684 DOI: 10.1136/archdischild-2020-319868]

5 Agostino H, Burstein B, Moubayed D, Taddeo D, Grady R, Vyver E, Dimitropoulos G, Dominic A, Coelho JS. Trends in the Incidence of New-Onset Anorexia Nervosa and Atypical Anorexia Nervosa Among Youth During the COVID-19 Pandemic in Canada. *JAMA Netw Open* 2021; 4: e2137395 [PMID: 34874405 DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.37395]

6 J Devoe D, Han A, Anderson A, Katzman DK, Patten SB, Soumbasis A, Flanagan J, Paslakis G, Vyver E, Marcoux G, Dimitropoulos G. The impact of the COVID-19 pandemic on eating disorders: A systematic review. *Int J Eat Disord* 2023; 56: 5-25 [PMID: 35384016 DOI: 10.1002/eat.23704]

7 Cao X, Song LN, Yang JK. ACE2 and energy metabolism: the connection between COVID-19 and chronic metabolic disorders. *Clin Sci (Lond)* 2021; 135: 535-554 [PMID: 33533405 DOI: 10.1042/CS20200752]

8 Alizadehsani R, Alizadeh Sani Z, Behjati M, Roshanzamir Z, Hussain S, Abedini N, Hasanzadeh F, Khosravi A, Shoeibi A, Roshanzamir M, Moradnejad P, Nahavandi S, Khozeimeh F, Zare A, Panahiazar M, Acharya UR, Islam SMS. Risk factors prediction, clinical outcomes, and mortality in COVID-19 patients. *J Med Virol* 2021; 93: 2307-2320 [PMID: 33247599 DOI: 10.1002/jmv.26699]

9 Mo P, Xing Y, Xiao Y, Deng L, Zhao Q, Wang H, Xiong Y, Cheng Z, Gao S, Liang K, Luo M, Chen T, Song S, Ma Z, Chen X, Zheng R, Cao Q, Wang F, Zhang Y. Clinical Characteristics of Refractory Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 2021; 73: e4208-e4213 [PMID: 32173725 DOI: 10.1093/cid/ciaa270]

10 Sankowski R, Mader S, Valdés-Ferrer SI. Systemic inflammation and the brain: novel roles of genetic, molecular, and environmental cues as drivers of neurodegeneration. *Front Cell Neurosci* 2015; 9: 28 [PMID: 25698933 DOI: 10.3389/fncel.2015.00028]

11 Favas TT, Dev P, Chaurasia RN, Chakravarty K, Mishra R, Joshi D, Mishra VN, Kumar A, Singh VK, Pandey M, Pathak A. Neurological manifestations of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of proportions. *Neurol Sci* 2020; 41: 3437-3470 [PMID: 33089477 DOI: 10.1007/s10072-020-04801-y]

12 Azkur AK, Akdis M, Azkur D, Sokolowska M, van de Veen W, Brüggen MC, O'Mahony L, Gao Y, Nadeau K, Akdis CA. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy* 2020; 75: 1564-1581 [PMID: 32396996 DOI: 10.1111/all.14364]

13 Ransohoff RM, Engelhardt B. The anatomical and cellular basis of immune surveillance in the central nervous system. *Nat Rev Immunol* 2012; 12: 623-635 [PMID: 22903150 DOI: 10.1038/nri3265]

14 Zubair AS, McAlpine LS, Gardin T, Farhadian S, Kuruvilla DE, Spudich S. Neuropathogenesis and Neurologic Manifestations of the Coronaviruses in the Age of Coronavirus Disease 2019: A Review. *JAMA Neurol* 2020; 77: 1018-1027 [PMID: 32469387 DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.2065]

15 Rhea EM, Logsdon AF, Hansen KM, Williams LM, Reed MJ, Baumann KK, Holden SJ, Raber J, Banks WA, Erickson MA. The S1 protein of SARS-CoV-2 crosses the blood-brain barrier in mice. *Nat Neurosci* 2021; 24: 368-378 [PMID: 33328624 DOI: 10.1038/s41593-020-00771-8]

16 Aktas O, Smorodchenko A, Brocke S, Infante-Duarte C, Schulze Topphoff U, Vogt J, Prozorovski T, Meier S, Osmanova V, Pohl E, Bechmann I, Nitsch R, Zipp F. Neuronal damage in autoimmune neuroinflammation mediated by the death ligand TRAIL. *Neuron* 2005; 46: 421-432 [PMID: 15882642 DOI: 10.1016/j.neuron.2005.03.018]
17 Aviello G, Cristiano C, Luckman SM, D'Agostino G. Brain control of appetite during sickness. *Br J Pharmacol* 2021; 178: 2096-2110 [PMID: 32627171 DOI: 10.1111/bph.15189]
18 O'Callaghan JP, Miller DB. Neuroinflammation disorders exacerbated by environmental stressors. *Metabolism* 2019; 100S: 153951 [PMID: 31610852 DOI: 10.1016/j.metabol.2019.153951]
19 Teeling JL, Perry VH. Systemic infection and inflammation in acute CNS injury and chronic neurodegeneration: underlying mechanisms. *Neuroscience* 2009; 158: 1062-1073 [PMID: 18706982 DOI: 10.1016/j.neuroscience.2008.07.031]
20 Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci* 2008; 9: 46-56 [PMID: 18073775 DOI: 10.1038/nrn2297]
21 Mönkemüller K, Fry L, Rickes S. COVID-19, coronavirus, SARS-CoV-2 and the small bowel. *Rev Esp Enferm Dig* 2020; 112: 383-388 [PMID: 32343593 DOI: 10.17235/reed.2020.7137/2020]
22 Halford JC, Harrold JA, Lawton CL, Blundell JE. Serotonin (5-HT) drugs: effects on appetite expression and use for the treatment of obesity. *Curr Drug Targets* 2005; 6: 201-213 [PMID: 15777190 DOI: 10.2174/1389450053174550]
23 Aguilera A, Selgas R, Codoceo R, Bajo A. Uremic anorexia: a consequence of persistently high brain serotonin levels? The tryptophan/serotonin disorder hypothesis. *Perit Dial Int* 2000; 20: 810-816 [PMID: 11216590]
24 Ha S, Jin B, Clemmensen B, Park P, Mahboob S, Gladwill V, Lovely FM, Gottfried-Blackmore A, Habtezion A, Verma S, Ro S. Serotonin is elevated in COVID-19-associated diarrhoea. *Gut* 2021; 70: 2015-2017 [PMID: 33402416 DOI: 10.1136/gutjnl-2020-323542]
25 Gaudry Q. Serotonergic Modulation of Olfaction in Rodents and Insects. *Yale J Biol Med* 2018; 91: 23-32 [PMID: 29599654]
26 Gautier JF, Ravussin Y. A New Symptom of COVID-19: Loss of Taste and Smell. *Obesity (Silver Spring)* 2020; 28: 848 [PMID: 32237199 DOI: 10.1002/oby.22809]
27 Kaye W. Neurobiology of anorexia and bulimia nervosa. *Physiol Behav* 2008; 94: 121-135 [PMID: 18164737 DOI: 10.1016/j.physbeh.2007.11.037]
28 Shen T, Wang T. Metabolic Reprogramming in COVID-19. *Int J Mol Sci* 2021; 22 [PMID: 34768906 DOI: 10.3390/ijms222111475]
29 Michaelis S, Zelzer S, Schnedl WJ, Baranyi A, Meinitzer A, Enko D. Assessment of tryptophan and kynurenine as prognostic markers in patients with SARS-CoV-2. *Clin Chim Acta* 2022; 525: 29-33 [PMID: 34902346 DOI: 10.1016/j.cca.2021.12.005]
30 Schmulson M, Ghoshal UC, Barbara G. Managing the Inevitable Surge of Post-COVID-19 Functional Gastrointestinal Disorders. *Am J Gastroenterol* 2021; 116: 4-7 [PMID: 33273261 DOI: 10.14309/ajg.0000000000001062]
31 Yeoh YK, Zuo T, Lui GC, Zhang F, Liu Q, Li AY, Chung AC, Cheung CP, Tso EY, Fung KS, Chan V, Ling L, Joynt G, Hui DS, Chow KM, Ng SSS, Li TC, Ng RW, Yip TC, Wong GL, Chan FK, Wong CK, Chan PK, Ng SC. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. *Gut* 2021; 70: 698-706 [PMID: 33431578 DOI: 10.1136/gutjnl-2020-323020]
32 Seitz J, Dahmen B, Keller L, Herpertz-Dahlmann B. Gut Feelings: How Microbiota Might Impact the Development and Course of Anorexia Nervosa. *Nutrients* 2020; 12 [PMID: 33126427 DOI: 10.3390/nu12113295]
33 Martín-Núñez GM, Cornejo-Pareja I, Clemente-Postigo M, Tinahones FJ, Moreno-Indias I. Helicobacter pylori Eradication Therapy Affect the Gut Microbiota and Ghrelin Levels. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8: 712908 [PMID: 34458288 DOI: 10.3389/fmed.2021.712908]
34 Duca FA, Swartz TD, Sakar Y, Covasa M. Increased oral detection, but decreased intestinal signaling for fats in mice lacking gut microbiota. *PLoS One* 2012; 7: e39748 [PMID: 22768116 DOI: 10.1371/journal.pone.0039748]
35 Torres-Fuentes C, Golubeva AV, Zhdanov AV, Wallace S, Arboleya S, Papkovsky DB, Aidy SE, Ross P, Roy BL, Stanton C, Dinan TG, Cryan JF, Schellekens H. Short-chain fatty acids and microbiota metabolites attenuate ghrelin receptor signaling. *FASEB J* 2019; 33: 13546-13559 [PMID: 31545915 DOI: 10.1096/fj.201901433R]
36 Mani BK, Osborne-Lawrence S, Metzger N, Zigman JM. Lowering oxidative stress in ghrelin cells stimulates ghrelin secretion. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2020; 319: E330-E337 [PMID: 32543942 DOI: 10.1152/ajpendo.00119.2020]
37 McGavigan AK, O'Hara HC, Amin A, Kinsey-Jones J, Spreckley E, Alamshah A, Agahi A, Banks K, France R, Hyberg G, Wong C, Bewick GA, Gardiner JV, Lehmann A, Martin NM, Ghatei MA, Bloom SR, Murphy KG. L-cysteine suppresses ghrelin and reduces appetite in rodents and humans. *Int J Obes (Lond)* 2015; 39: 447-455 [PMID: 25219528 DOI: 10.1038/ijo.2014.172]
38 Slade E, Williams L, Gagnon J. Hydrogen sulfide suppresses ghrelin secretion in vitro and delays postprandial ghrelin secretion while reducing appetite in mice. *Physiol Rep* 2018; 6: e13870 [PMID: 30294900 DOI: 10.14814/phy2.13870]
39 Monteleone AM, Cascino G, Marciello F, Abbate-Daga G, Baiano M, Balestrieri M, Barone E, Bertelli S, Carpiniello B, Castellini G, Corrivetti G, De Giorgi S, Favaro A, Gramaglia C, Marzola E, Meneguzzo P, Monaco F, Oriani MG, Pinna F, Rania M, Redaelli CA, Renna C, Ricca V, Salvo P, Baldissera E, Segura-Garcia C, Todisco P, Volpe U, Zeppegno P, Monteleone P. Risk and resilience factors for specific and general psychopathology worsening in people with Eating Disorders during COVID-19 pandemic: a retrospective Italian multicentre study. *Eat Weight Disord* 2021; 26: 2443-2452 [PMID: 33426630 DOI: 10.1007/s40519-020-01097-x]
40 Schlegl S, Maier J, Meule A, Voderholzer U. Eating disorders in times of the COVID-19 pandemic-Results from an online survey of patients with anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 2020; 53: 1791-1800 [PMID: 32841413 DOI: 10.1002/eat.23374]
41 Beurel E, Toups M, Nemeroff CB. The Bidirectional Relationship of Depression and Inflammation: Double Trouble. *Neuron* 2020; 107: 234-256 [PMID: 32553197 DOI: 10.1016/j.neuron.2020.06.002]
42 Mazza MG, De Lorenzo R, Conte C, Poletti S, Vai B, Bollettini I, Melloni EMT, Furlan R, Ciceri F, Rovere-Querini P; COVID-19 BioB Outpatient Clinic Study group, Benedetti F. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors. *Brain Behav Immun* 2020; 89: 594-600 [PMID: 32738287 DOI: 10.1016/j.bbi.2020.07.037]
43 Chauvet-Gelinier JC, Roussot A, Vergès B, Petit JM, Jollant F, Quantin C. Hospitalizations for Anorexia Nervosa during the COVID-19 Pandemic in France: A Nationwide Population-Based Study. *J Clin Med* 2022; 11 [PMID: 36013026 DOI: 10.3390/jcm11164787]
44 Schalla MA, Stengel A. The Role of Ghrelin in Anorexia Nervosa. *Int J Mol Sci* 2018; 19 [PMID: 30037011 DOI: 10.3390/ijms19072117]
45 Cheung CK, Wu JC. Role of ghrelin in the pathophysiology of gastrointestinal disease. *Gut Liver* 2013; 7: 505-512 [PMID: 24073306 DOI: 10.5009/gnl.2013.7.5.505]
46 Berner LA, Brown TA, Lavender JM, Lopez E, Wierenga CE, Kaye WH. Neuroendocrinology of reward in anorexia nervosa and bulimia nervosa: Beyond leptin and ghrelin. *Mol Cell Endocrinol* 2019; 497: 110320 [PMID: 30395874 DOI: 10.1016/

j.mce.2018.10.018]
47 Chen Y, Chen J, Tang Y, Zhang Q, Wang Y, Li Q, Li X, Weng Z, Huang J, Wang X, Liu S. Difference of Precocious Puberty Between Before and During the COVID-19 Pandemic: A Cross-Sectional Study Among Shanghai School-Aged Girls. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 13: 839895 [PMID: 35392135 DOI: 10.3389/fendo.2022.839895]
48 Tatsuguchi A, Miyake K, Gudis K, Futagami S, Tsukui T, Wada K, Kishida T, Fukuda Y, Sugisaki Y, Sakamoto C. Effect of Helicobacter pylori infection on ghrelin expression in human gastric mucosa. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 2121-2127 [PMID: 15554990 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2004.30291]
49 Nakai Y, Hosoda H, Nin K, Ooya C, Hayashi H, Akamizu T, Kangawa K. Plasma levels of active form of ghrelin during oral glucose tolerance test in patients with anorexia nervosa. *Eur J Endocrinol* 2003; 149: R1-R3 [PMID: 12824869 DOI: 10.1530/eje.0.149r001]
50 Wu R, Dong W, Zhou M, Zhang F, Marini CP, Ravikumar TS, Wang P. Ghrelin attenuates sepsis-induced acute lung injury and mortality in rats. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 805-813 [PMID: 17626913 DOI: 10.1164/rccm.200604-511OC]
51 Gonzalez-Rey E, Chorny A, Delgado M. Therapeutic action of ghrelin in a mouse model of colitis. *Gastroenterology* 2006; 130: 1707-1720 [PMID: 16697735 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.01.041]
52 Sehirli O, Sener E, Sener G, Cetinel S, Erzik C, Yeğen BC. Ghrelin improves burn-induced multiple organ injury by depressing neutrophil infiltration and the release of pro-inflammatory cytokines. *Peptides* 2008; 29: 1231-1240 [PMID: 18395937 DOI: 10.1016/j.peptides.2008.02.012]
53 Li Y, Hai J, Li L, Chen X, Peng H, Cao M, Zhang Q. Administration of ghrelin improves inflammation, oxidative stress, and apoptosis during and after non-alcoholic fatty liver disease development. *Endocrine* 2013; 43: 376-386 [PMID: 22843123 DOI: 10.1007/s12020-012-9761-5]
54 Peng Z, Zhu Y, Zhang Y, Wilhelmsen K, Jia C, Jin J, Xue Q, Feng X, Zhang F, Yu B. Effects of ghrelin on pulmonary NOD2 mRNA expression and NF-κB activation when protects against acute lung injury in rats challenged with cecal ligation and puncture. *Int Immunopharmacol* 2012; 13: 440-445 [PMID: 22575870 DOI: 10.1016/j.intimp.2012.04.006]
55 Kasımay O, Işeri SO, Barlas A, Bangir D, Yeğen C, Arbak S, Yeğen BC. Ghrelin ameliorates pancreaticobiliary inflammation and associated remote organ injury in rats. *Hepatol Res* 2006; 36: 11-19 [PMID: 16877038 DOI: 10.1016/j.hepres.2006.06.009]
56 Dixit VD, Schaffer EM, Pyle RS, Collins GD, Sakthivel SK, Palaniappan R, Lillard JW Jr, Taub DD. Ghrelin inhibits leptin- and activation-induced proinflammatory cytokine expression by human monocytes and T cells. *J Clin Invest* 2004; 114: 57-66 [PMID: 15232612 DOI: 10.1172/JCI21134]
57 Ishii N, Tsubouchi H, Miura A, Yanagi S, Ueno H, Shiomi K, Nakazato M. Ghrelin alleviates paclitaxel-induced peripheral neuropathy by reducing oxidative stress and enhancing mitochondrial anti-oxidant functions in mice. *Eur J Pharmacol* 2018; 819: 35-42 [PMID: 29154935 DOI: 10.1016/j.ejphar.2017.11.024]
58 Jiang LJ, Zhang SM, Li CW, Tang JY, Che FY, Lu YC. Roles of the Nrf2/HO-1 pathway in the anti-oxidative stress response to ischemia-reperfusion brain injury in rats. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017; 21: 1532-1540 [PMID: 28429353]
59 Kamei J, Hayashi S, Sakai A, Nakanishi Y, Kai M, Ikegami M, Ikeda H. Rikkunshito prevents paclitaxel-induced peripheral neuropathy through the suppression of the nuclear factor kappa B (NFκB) phosphorylation in spinal cord of mice. *PLoS One* 2017; 12: e0171819 [PMID: 28182729 DOI: 10.1371/journal.pone.0171819]
60 Fields D, Miranpuri S, Miranpuri G, Resnick D. The multifunctional and multi-system influence of Ghrelin in the treatment of diabetic and spinal cord injury induced Neuropathy. *Ann Neurosci* 2011; 18: 118-122 [PMID: 25205937 DOI: 10.5214/ans.0972.7531.1118309]
61 Howell E, Baumgartner HM, Zallar LJ, Selva JA, Engel L, Currie PJ. Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) and 5-Hydroxytryptamine 2c (5-HT(2c)) Receptor Agonists in the Ventral Tegmental Area (VTA) Inhibit Ghrelin-Stimulated Appetitive Reward. *Int J Mol Sci* 2019; 20 [PMID: 30791361 DOI: 10.3390/ijms20040889]
62 Arai T, Maejima Y, Muroya S, Yada T. Rikkunshito and isoliquiritigenin counteract 5-HT-induced 2C receptor-mediated activation of pro-opiomelanocortin neurons in the hypothalamic arcuate nucleus. *Neuropeptides* 2013; 47: 225-230 [PMID: 23756052 DOI: 10.1016/j.npep.2013.05.004]
63 Takeda H, Nakagawa K, Okubo N, Nishimura M, Muto S, Ohnishi S, Sakamoto N, Hosono H, Asaka M. Pathophysiologic basis of anorexia: focus on the interaction between ghrelin dynamics and the serotonergic system. *Biol Pharm Bull* 2013; 36: 1401-1405 [PMID: 23995649 DOI: 10.1248/bpb.b13-00364]
64 Naufel MF, Pedroso AP, Oyama LM, Telles MM, Hachul H, Ribeiro EB. Preliminary evidence of acylated ghrelin association with depression severity in postmenopausal women. *Sci Rep* 2021; 11: 5319 [PMID: 33674672 DOI: 10.1038/s41598-021-84431-2]
65 Wittekind DA, Kratzsch J, Mergl R, Riedel-Heller S, Witte AV, Villringer A, Kluge M. Serum ghrelin is positively associated with physiological anxiety but negatively associated with pathological anxiety in humans: Data from a large community-based study. *Psychoneuroendocrinology* 2022; 140: 105728 [PMID: 35305404 DOI: 10.1016/j.psyneuen.2022.105728]
66 Huang HJ, Chen XR, Han QQ, Wang J, Pilot A, Yu R, Liu Q, Li B, Wu GC, Wang YQ, Yu J. The protective effects of Ghrelin/GHSR on hippocampal neurogenesis in CUMS mice. *Neuropharmacology* 2019; 155: 31-43 [PMID: 31103617 DOI: 10.1016/j.neuropharm.2019.05.013]
67 Davies JS. Ghrelin mediated hippocampal neurogenesis. *Vitam Horm* 2022; 118: 337-367 [PMID: 35180932 DOI: 10.1016/bs.vh.2021.12.003]

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6月8日; 31(11): 438-445

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i11.438

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

基础研究 BASIC RESEARCH

血清Mg7–Ag检测联合ME–NBI对诊断高危胃低级别上皮内瘤变的临床价值

郭淦华, 张剑杰, 叶淑云, 应旭卿

郭淦华, 张剑杰, 叶淑云, 应旭卿, 慈溪第三人民医院医疗健康集团总院消化内科 浙江省慈溪市 315324

郭淦华, 主任医师, 内科学硕士, 研究方向为胃肠肿瘤的基础与临床研究.

基金项目: 2019年慈溪市科技计划科研项目, No. CN2019028.

作者贡献分布: 此课题由郭淦华和张剑杰共同设计; 研究过程、数据整理和分析由郭淦华、叶淑云和应旭卿完成; 本论文写作郭淦华和张剑杰共同完成.

通讯作者: 郭淦华, 主任医师, 315324, 浙江省慈溪市周巷镇周西公路51–139号, 慈溪市第三人民医院医疗健康集团总院消化内科. guoganhua1@163.com

收稿日期: 2023–03–19
修回日期: 2023–04–24
接受日期: 2023–05–24
在线出版日期: 2023–06–08

Clinical value of serum Mg7-Ag detection combined with magnifying endoscopy with narrow-band imaging in diagnosis of high-risk gastric low-grade intraepithelial neoplasia

Gan-Hua Guo, Jian-Jie Zhang, Shu-Yun Ye, Xu-Qing Ying

Gan-Hua Guo, Jian-Jie Zhang, Shu-Yun Ye, Xu-Qing Ying, Department of Gastroenterology, Cixi Third People's Hospital of Medical and Health Group (General Hospital), Cixi 315324, Zhejiang Province, China

Supported by: Science and Technology Program of Cixi City, No. CN2019028.

Corresponding author: Gan-Hua Guo, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Cixi Third People's Hospital of Medical and Health Group (General Hospital), No. 51-139 Zhouxi Road, Zhouxiang Town, Cixi 315324, Zhejiang Province, China. guoganhua1@163.com

Received: 2023-03-19
Revised: 2023-04-24
Accepted: 2023-05-24
Published online: 2023-06-08

Abstract

BACKGROUND

Human gastric cancer associated antigen (Mg7-Ag) can be highly expressed in gastric cancer cell lines, and is closely related to gastric cancer progression. Magnifying endoscopy with narrow-band imaging (ME-NBI) has high sensitivity and specificity in the diagnosis of early gastric cancer, especially for differentiated gastric cancer. This study assessed the clinical diagnostic value of serum Mg7-Ag detection combined with ME-NBI for high-risk low grade intraepithelial neoplasia (LGIN).

AIM

To evaluate the clinical value of serum Mg7-Ag detection combined with ME-NBI in judging whether there is pathological upgrading of gastric LGIN after endoscopic dissection (ESD).

METHODS

Patients who were diagnosed with LGIN at our hospital from January 2019 to December 2022 and underwent diagnostic ESD within 1 mo were selected and divided into a high-risk group (pathologically upgraded), a low-risk group (pathologically not upgraded), and an inflammation group (pathologically downgraded) according to the differences in pathological results after ESD and preoperative endoscopic biopsy. Serum Mg7-Ag levels were detected in all cases within 1 week before ESD, and gastroscopic ME-NBI screening was performed. The levels of serum Mg7-Ag, the number of Mg7-Ag (+) and Mg7-Ag (-) patients, and the number of ME-NBI (+) and ME-NBI (-) patients in the three groups were recorded.

The sensitivity, specificity, accuracy, and positive likelihood ratio of serum Mg7-Ag and ME-NBI, alone and in combination, for predicting pathological upgrading after ESD of LGIN lesions were calculated and analyzed.

RESULTS

A total of 125 patients with gastric LGIN who underwent diagnostic ESD were included in this study, including 37 in the high-risk group, 76 in the low-risk group, and 12 in the inflammation group. Serum Mg7-Ag levels were significantly different among the three groups ($P < 0.05$), and Mg7-Ag levels in the high-risk group were significantly higher than those in the low-risk group and the inflammation group ($P < 0.05$). The positive rate of ME-NBI in the inflammation group was significantly lower than those in the other two groups ($P < 0.05$), and the rate in the high-risk group was higher than that in the low-risk group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the sensitivity, specificity, accuracy, and positive likelihood ratio of Mg7-Ag and ME-NB alone in predicting the pathological upgrading of LGIN ($P > 0.05$). The sensitivity of combined Mg7-Ag detection and ME-NBI in predicting high-risk LGIN was slightly lower than that of either of them alone; the specificity was 90.5%, the accuracy was 84.0%, and the positive likelihood ratio was 2.417, all of which were significantly higher than those of single tests ($P < 0.05$). When Mg7-Ag + ME-NBI results were negative, the accuracy and positive likelihood for cases in the inflammation group were significantly higher than those of single tests ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Combined serum Mg7-Ag detection and ME-NBI screening has important clinical value in judging whether gastric LGIN lesions will undergo pathological upgrading.

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

Key Words: Low-grade intraepithelial neoplasia; Mg7-Ag; Pathological upgrading; Magnifying endoscopy with NBI

Citation: Guo GH, Zhang JJ, Ye SY, Ying XQ. Clinical value of serum Mg7-Ag detection combined with magnifying endoscopy with narrow-band imaging in diagnosis of high-risk gastric low-grade intraepithelial neoplasia. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(11): 438-445

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i11/438.htm

DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i11.438

摘要

背景

人类胃癌相关抗原(monoclonal gastric cancer7 antigen, MG7-Ag)可在胃癌细胞系中高表达, 并与病程进展密切相关, 窄带放大内镜(magnifying narrow-band imaging endoscopy, ME-NBI)对早期胃癌特别是分化型胃癌的诊断有较高的敏感度和特异度. 基于上述基础, 本研究将其应用于胃低级别上皮内瘤变(low-grade intraepithelial neoplasia, LGIN)病灶的研究, 分析其对高危胃LGIN的临床诊断价值.

目的

探讨检测血清Mg7-Ag结合ME-NBI检查对判断胃LGIN术后是否出现病理升级的临床价值.

方法

选取2019-01/2022-12在我院胃镜活检病理报告为低级别上皮内瘤变并在1 mo内进行诊断性粘膜剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)的病例, 对比术后及术前病理结果, 将病例分为高危组(病理升级)、低危组(病理未升级)及炎症组(病理降级); 所有病例均在术前1周内检测血清Mg7-Ag水平及行胃镜ME-NBI精查. 分别统计各组中Mg7-Ag检测值和Mg7-Ag(+)与Mg7-Ag(-)人数, 以及ME-NBI(+)与ME-NBI(-)人数, 计算和分析各单项检测和两项联合检测对LGIN判断病灶发生术后病理升级的敏感度、特异度、准确度和阳性似然比.

结果

本研究共纳入了行诊断性ESD切除的125例胃LGIN, 其中高危组37例, 低危组76例, 炎症组12例; 分析发现Mg7-Ag水平在三组间两两比较均有显著差异($P<0.05$), 并且高危组Mg7-Ag检测水平均明显高于低危组和炎症组病例($P<0.05$); 炎症组ME-NBI阳性率明显低于其它两组($P<0.05$), 且高危组中ME-NBI阳性率亦高于低危组($P<0.05$); 经比较Mg7-Ag与ME-NB单项阳性对预测LGIN病理升级的敏感性、特异度、准确度与阳性似然比差异无显著性; 联合检测Mg7-Ag+ME-NBI阳性对预测高危LGIN的敏感度较单项检测略低, 而特异度达90.5%、准确度达84.0%, 阳性似然比达8.3, 均显著高于单项检测($P<0.05$). Mg7-Ag+ME-NBI均阴性对判断炎症组病例准确度和阳性似然比较单项检测明显升高($P<0.05$).

结论

联合检测血清Mg7-Ag和ME-NBI筛查, 可作为预判胃LGIN是否出现病理升级的临床指标.

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

关键词: 低级别上皮内瘤变; Mg7-Ag; 病理升级; NBI放大内镜

核心提要: 临床上对胃低级别上皮内瘤变(low-grade intraepithelial neoplasia, LGIN)病灶的处理尚未有统一的方案, 存在过度治疗和延误治疗的现象, 血清血清人类胃癌相关抗原(monoclonal gastric cancer7 antigen, MG7-Ag)

水平和胃癌的病程密切相关,窄带放大内镜(magnifying narrow-band imaging endoscopy, ME-NBI)对早期胃癌的敏感度高, 本研究通过实验和分析认为检测血清Mg-Ag7水平并联合ME-NBI精查可有效的诊断出高危胃LGIN病灶.

文献来源: 郭淦华, 张剑杰, 叶淑云, 应旭卿. 血清Mg7-Ag检测联合ME-NBI对诊断高危胃低级别上皮内瘤变的临床价值. 世界华人消化杂志 2023; 31(11): 438-445
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i11/438.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i11.438

0 引言

胃粘膜上皮内瘤变是与胃癌发生有密切相关的一个病理变化, 分为低级别上皮内瘤变(low-grade intraepithelial neoplasia, LGIN)和高级别上皮内瘤变(high-grade intraepithelial neoplasia, HGIN), 目前对HGIN的处理临床上多等同于早期胃癌, 常采取积极的内镜下治疗; 而对于LGIN的诊治目前仍无定论, 多以内科治疗和内镜监测为主[1-3]. 但由于内镜活检组织与大体标本病理结果间常存在很大的不一致性, 常出现活检LGIN病灶行内镜粘膜剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)后病理升级为HGIN或癌的现像[4], 忽视这类病灶易发生严重的不良后果, 而对所有的LGIN进行切除亦会造成极大的医疗资源浪费, 给病人带来不必要的负担.

目前临床上对怎么样去识别或判断易发生术后病理进展的高危胃LGIN, 再对这部分病灶进行及时的切除, 国内相关报道较混乱, 尚无统一的意见和方法[5-7]; 日本最近的指南亦指出从萎缩性胃炎到胃癌的“不归点”的存在较多的变化, 存在胃LGIN术后出现病理升级的现像, 倾向于对所有的不典型增生病灶进行内镜切除, 并且淡化了国内临床上极为普遍的胃LGIN的病理分类, 国内医生临床上仍较迷茫[8,9]. 本研究引入对早期胃癌敏感性和特异性均较好的血清胃癌相关抗原(monoclonal gastric cancer7 antigen, MG7-Ag)和窄带放大内镜(magnifying narrow-band imaging endoscopy, ME-NBI)两项指标[10,11], 拟通过对行诊断性ESD的胃LGIN病例进行回顾性研究, 分析其Mg7-Ag检测水平和ME-NBI筛查的阳性率, 预测哪些病例易出现术后病理升级, 以期寻找一个适合在基层医院推广的筛查方法. 现将结果报告如下.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 研究人群一般特征: 选取2019-01/2022-12在我院行胃镜检查, 活检病理报告为低级别上皮内瘤变, 并在发现后1 mo内进行诊断性ESD切除的病例, 共筛选取出符合条件的125例病例, 其中男性67例, 女性58例, 年龄(32-75)岁, 平均年龄(52.5±9.2)岁. 本研究为回顾性、单臂临床诊断研究, 旨在初步评价Mg7-Ag阳性联合ME-NBI内镜检查阳性结果与术后病理升级的相关性. 本研究获医院伦理委员会批准(编号: 2020-LP-02-1), 研究前所有患者均签属知情同意书.

纳入标准: (1)胃内病灶直径≥6 mm; (2)胃镜活检病理报告为低级别上皮内瘤变; (3)术前留取了备查血清进行Mg7-Ag检测的患者; (4)在术前1 mo内行ME-NBI精查; (5)病灶已行ESD治疗和切除标本病理检查.

排除标准: (1)不能耐受胃镜检查或强烈拒绝再胃镜ME-NBI精查者; (2)已明确诊断为胃癌或合并其它部位肿瘤的患者; (3)严重心脏疾病、肺部疾病、肝脏疾病、肾脏疾病以及其它重要器管功能障碍患者; (4)有严重全身性疾病的患者; (5) 病灶发现到ESD治疗时间超过1 mo者.

1.1.2 仪器及材料: 所有纳入研究的患者均在ESD术前(1-2) d内早晨空腹10 h后抽取静脉血4 mL, 离心10 min, 3000 r/min, 分离血清并标记好, 放入-20 ℃冰箱保存待检测. Mg7-Ag检测采用酶联免疫吸附试验(ELISA)方法, 试剂盒购于北京北方生物技术有限公司; 检测均严格按照试剂盒说明书操作, 记录检测值, 并根据试剂盒标注正常值界限将Mg7-Ag>8 μg/mL定为阳性. ME-NBI检查主机为Olympus 290高清主机, 胃镜采用具有放大功能的H-290QZ内镜. 所有胃镜钳取标本和术后ESD大体标本均进行病理检查.

1.2 方法 所有被检测者均于住院后留取空腹静脉血离心血清置入-20 ℃冰箱保存进行Mg7-Ag检测; 为避免检查偏倚, 胃镜ME-NBI精查均由我科同一高年资主任医师(已行胃镜诊疗工作>10年)进行, 所有患者均于术前1 wk内进行, 遵循日本的八尾建史教授提出的微血管和表面结构(vessel plus surface, VS)分类系统[12]进行筛查: 病灶有明确的分界线(demarcation line, DL)为DL(+), 病灶边界不明显为DL(-); 有不规则毛细血管网(microvessel, MV)为MV(+), 表面毛细血管纹理规则为MV(-); 见有不规则表面腺管结构(microsurface, MS)或表面腺管结构模糊为MS(+), 表面腺管结构规则为MS(-); 具体判断方法为:(1)DL(+)+MV(+)/MS(+);(2)DL(+)+MV(+)+MS(+); 符合其中一项就判断为ME-NBI(+), 不符合上述任合一项标准的判断为ME-NBI(-).

对比ESD术后标本病理与术前活检病理结果后进行病例分组, 病理升级为高组别上皮内瘤变或粘膜内癌者归为高危组, 仍为低级别上皮内瘤变者归为低危组、病理报告为粘膜炎症伴肠上皮化生或较多淋巴细胞浸润的归为炎症组.

本次研究采用敏感度、特异度、准确度和阳性

似然比以表示诊断效能情况. 敏感度 = 真阳性/(真阳性+假阴性)×100%, 特异度 = 真阴性/(真阴性+假阳性)×100%, 准确度 = (真阳性+真阴性)/总例数×100%, 阳性似然比 = 真阳性率/假阳性率×100% = 灵敏度/(1-特异度)×100%.

统计学处理 应用SPSS 22.0统计软件进行数据处理, 计量资料采用mean±SD表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 两组间比较采用t检验; 计数资料采用%表示, 组间比较采用χ^2检验, P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 患者分组结果 回顾ESD术后标本与术前活检标本病理结果, 比较后根据术后病理是否升级进行分组, 结果为: 高危组37例、低危组76例、炎症组12例, 三组中性别、年龄、幽门螺杆菌阳性人数等基本资料无统计学差异, 具有可比性. 在病灶大小(直径)的比较上, 三组间差异亦无统计学意义, 具体如表1.

2.2 各组中Mg7-Ag检测水平及阳性例数比较 统计各组中Mg7-Ag水平和Mg7-Ag(+)与Mg7-Ag(-)人数, 发现炎症组Mg7-Ag水平和阳性人数明显低于升级组与未升级组病例; 病理升级组Mg7-Ag水平与阳性人数均明显高于其它两组病例(P<0.05); 提示Mg7-Ag在LGIN时就有明显表达, 在HGIN和粘膜内癌中高表达水平更高(P<0.05), 具体如表2.

2.3 各组中ME-NBI阳性例数比较 三组术前均对病灶进行ME-NBI精查, 统计各组中ME-NBI(+)与ME-NBI(-)人数, 分析发现炎症组ME-NBI阳性人数明显低于其它两组(P<0.05), 高危组中ME-NBI(+)人数显者多于ME-NBI(-)人数, 低危组中ME-NBI阳性和阴性人数差异不明显, 而组间比较差异均有显著性(P<0.05), 具体如表3.

2.4 各项目联合检测/查对高危LGIN的诊断效率 按术后病理是否升级分组进行统计, 统计两项指标联合检测时均为阳性、单项阳性和均为阴性时的例数并进行比较分析, 分别计算各组相应的敏感度、特异度、准确度以及阳性似然比, 发现两项联合检测均阳性时的敏感度可达78.4%, 较单项检测时有降低(P<0.05), 但其特异度、准确度和阳性似然比均较单项检测阳性时明显升高(P<0.05); 两项联合检测均阴性对诊断病理降级的敏感度为75%,但特异度可达97.1%, 准确度比较单项检测时明显升高(P<0.05), 且阳性似然比均大于10; 结果如表4-6.

为更好的显示单项及两项联合检测时对预测高危LGIN的诊断效能, 绘制ROC曲线, 测得ME-NBI(+)、Mg7-Ag(+)及联合检测时曲线下面积(area under curve, AUC)分别为0.702、0.694和0.835, 提示单项检测对预测高危LGIN有一定的准确性, 联合检测效果更好. 具体见图1.

3 讨论

胃癌是起源于胃粘膜上皮的恶性肿瘤, 其发生发展是一个多因素、多步骤的过程, 多经历粘膜萎缩、肠化、上皮内瘤变再到癌的过程; 胃黏膜的上皮内瘤变被认为是进展为胃癌的倒数第2个阶段, 也是胃癌发生的一个必经阶段, 对此阶段及时有效干预是胃癌防治的重要措施之一[13]. 世界卫生组织(World Health Organization, WHO)于2000年首次根据细胞异型和结构紊乱程度将胃黏膜上皮内瘤变分为LGIN和HGIN[14]. LGIN的组织病理学特征主要表现为轻微的结构紊乱, 仅有轻至中度的细胞异型性, 局限于黏膜层的1/3至1/2; 细胞核细长、极性, 位于基底膜, 具有轻度到中度的有丝分裂活性. HGIN由于其恶性特征及恶变潜能, 已将其等同于早期胃癌须进行干预[15]. 而由于LGIN发展为HGIN或者浸润性癌的概率很低, 根据维也纳分类标准, 对于LGIN可进行内镜黏膜切除或者选择内镜随访, 但是对于哪些病灶需行黏膜切除, 哪些病灶可进行内镜随访, 至今未有明确说明[14,16].

我国亦有部分学者认为LGIN大多数可发生逆转, 仅有少数患者向前进展, 对这一部分病例一般以药物治疗结合内镜随访为主[6,17]. 一些研究证明活检诊断为LGIN的病变会在术后出现病理升级, 即术后病理检查结果可显示为HGIN或者癌性病变[6,14,17]. 主要是因为内镜活检病理受组织取材的位置、组织的包埋、切片、染色等多个人为操作因素的影响, 而内镜ESD切除术后可获取整个病灶的大体标本, 其病理结果为病灶最终的诊断, 可作为疾病诊断的金标准. 我们在临床上亦常有内镜切除术后标本与活检病理诊断存在差异的现象, 如忽视这部份病灶, 将直接影响患者的预后[4]. 因为临床缺乏对将出现病理升级的胃LGIN病灶高效且统一的诊断方法, 目前对于胃LGIN的治疗亦比较混乱, 存在过度治疗和延误治疗的现象. 鉴于此类困惑, 我们进行了本研究. 因为临床诊疗工作中对小于5 mm的微小胃癌的漏诊率较高, 为避免产生选择偏倚, 所以本研究中仅纳入了直径≥6 mm的LGIN病灶.

Mg7-Ag是近年发现的一类糖蛋白抗原[18], 在正常胃黏膜中不表达或含量甚微, 在胃癌细胞系中高表达; 在年龄、性别中的差异无统计学意义, 但与胃癌的病程进展密切相关, 与肿瘤的大小、分化程度及有无转移有统计学差异, 亦有研究指出Mg7-Ag阳性与胃癌的病变早晚无关[19]. 本研究中检测出高危组及低危组患者Mg7-Ag平均水平均大于8 μg/mL, 而炎症组中Mg7-Ag

表 1　三组病例一般情况比较表

	高危组	低危组	炎症组
男性(例)	20	42	5
女性(例)	17	34	7
年龄(mean ± SD)	55.1 ± 13.7	50.5 ± 9.6	49.5 ± 10.2
幽门螺杆菌阳性(例, %)	14(37.8%)	25(32.9%)	4(33.3%)
病灶直径(mm, mean ± SD)	11.6 ± 6.5	10.6 ± 4.2	10.1 ± 3.9

表 2　三组病例Mg7-Ag检测比较表

	高危组	低危组	炎症组
Mg7-Ag均值(μg/mL)	15.631[a]	9.406[b]	4.515
Mg7-Ag阳性(例)	32[c]	40	1
Mg7-Ag阴性(例)	5	36[d]	11

[a]*P*<0.05, 与低危组及炎症组比较; [b]*P*<0.05, 与炎症组比较; [c]*P*<0.05, 与炎症组比较; [d]*P*<0.05, 与高危组及炎症组比较. Mg7-Ag: 血清胃癌相关抗原.

表 3　三组病例ME-NBI精查结果比较表

	高危组	低危组[b]	炎症组[c]
ME-NBI(+)	33[a]	42[b]	2
ME-NBI(-)	4	34[c]	10
合计	37	76	12

[a]*P*<0.05, 与炎症组比较; [b]*P*<0.05, 与炎症组比较; [c]*P*<0.05, 与高危组及炎症组比较. ME-NBI: 窄带放大内镜.

表 4　联合检测/查Mg7-Ag与ME-NBI时3组病例结果比较表[例(%)]

	Mg7-Ag(-)+ME-NBI(-)	Mg7-Ag(-)+ME-NBI(+)	Mg7-Ag(+)+ME-NBI(-)	Mg7-Ag(+)+ME-NBI(+)
高危组(n = 37)	1(2.7)	4(10.8)	3(8.1)	29(70.7)
低危组(n = 76)	6(7.9)	30(39.5)	28(36.8)	12(29.3)
炎症组(n = 12)	9(75.0)	2(16.7)	1(8.3)	0(0)
合计(n = 125)	16(12.6)	36(28.8)	32(25.6)	41(32.8)

Mg7-Ag: 血清胃癌相关抗原; ME-NBI: 窄带放大内镜.

表 5　各项目联合检测对判断高危LGIN的诊断效率表

项目	敏感度(%)	特异度(%)	准确度(%)	阳性似然比
Mg7-Ag(+)	83.7	85.4	65.4	5.8
ME-NBI(+)	86.4	83.3	61.4	5.2
Mg7-Ag(+)+ ME-NBI(+)	78.4[a]	90.5[b]	84.0[c]	8.3[d]

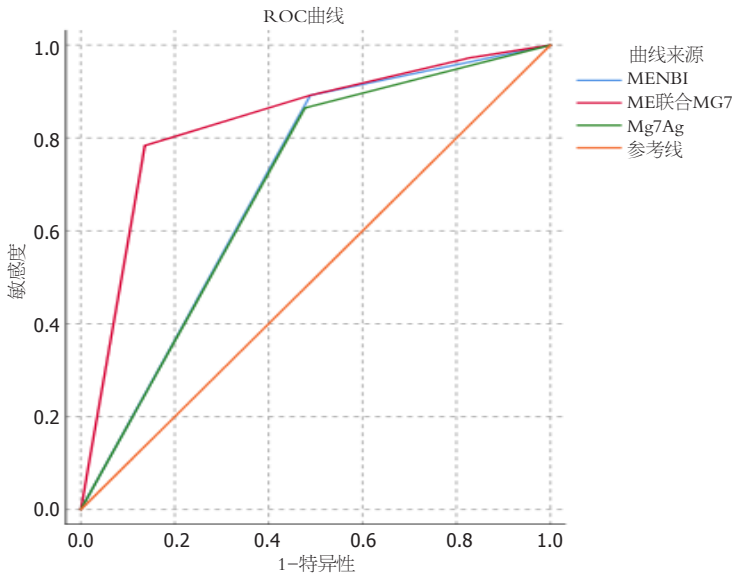
[a]*P*<0.05, [b]*P*<0.05, [c]*P*<0.05, [d]*P*<0.05, 均为与Mg7-Ag(+)和ME-NBI(+)组比较. Mg7-Ag: 血清胃癌相关抗原, ME-NBI: 窄带放大内镜.

平均水平显著低于其它两组(*P*<0.05), 仅为4.5 μg/mL, 其水平的高低与病灶的病程相关, 亦提示试剂盒的阳性标准>8 μg/mL可用于本研究; 本研亦在易出现病理升级的高危胃LGIN组病例中, 检测出Mg7-Ag水平与阳性人数明显高于其它两组, 与出现术后病理升级存在一致性; 亦发现在炎症组病例中Mg7-Ag水平明确低于其它两

表 6　各项目联合检测阴性对判断LGIN病理降级的诊断效率表

项目	敏感度(%)	特异度(%)	准确度(%)	阳性似然比
Mg7-Ag(-)	91.7	99.1	64.0	101.9
ME-NBI(-)	83.3	98.1	65.6	43.8
Mg7-Ag(-)+ME-NBI(-)	75.0[a]	97.1	89.6[b]	25.9[c]

[a]*P*<0.05, [b]*P*<0.05, [c]*P*<0.05, 均为与Mg7-Ag(-)和ME-NBI(-)组比较. Mg7-Ag: 血清胃癌相关抗原; ME-NBI: 窄带放大内镜.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i11.438 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 1　Mg7-Ag、ME-NBI单项与联合检测对预测高危LGIN的ROC曲线. LGIN: 低级别上皮内瘤变; Mg7-Ag: 血清胃癌相关抗原2; ME-NBI: 窄带放大内镜.

组(*P*<0.05), 在低危组阳性人数与炎症组亦有显著差异(*P*<0.05), 与相关研究指出的在早期胃癌细胞系中可检测出Mg7-Ag阳性结果相符[20], 且可随病变进展而进行性升高, 可在临床用于超早期的胃LGIN病变的判断及作为诊断高危LGIN的一项有用指标.

窄带成像技术(narrow band imaging, NBI)是一种电子染色技术, 它在内镜下可以不喷洒染色剂就能显示黏膜腺管形态的改变, 还可清晰观察黏膜浅表微血管形态. 放大内镜可将胃黏膜放大几十甚至上百倍, 可以观察胃黏膜腺体表面小凹结构和黏膜微血管网形态特征的细微变化, 尤其是与电子染色内镜相结合, 黏膜特征显示更为清楚, 具有较高的鉴别诊断价值. 目前有多项研究[9,15,21]表明ME-NBI对早期胃癌的诊断有较高的敏感度和特异度, 特别对诊断分化型胃早癌的敏感度高. 本研究将八尾建史教授提出的胃早癌 *vs* 分类系统应用于LGIN病灶的进一步判断, 发现ME-NBI阳性均可出现在高危和低危LGIN病例中, 但高危组中的阳性率(33/37)显著高于低危组(42/76)(*P*<0.05), 且两组与炎症组比较均有明显差异(*P*<0.05); 作为单项指标, ME-NBI阳性诊断高危LGIN的准确度只有61.4%, 阳性似然比为5.2, 其敏感性和特异性分别为86.4%和83.3%. ME-NBI阳性可提示LGIN的存在, 但不能单独作为高危LGIN病例的临床诊断, 尚需联合其它敏感检测指标才能做出判断.

将Mg7-Ag和ME-NBI两项指标联合检测研究时发现, 在炎症组中Mg7-Ag和ME-NBI两项均阴性人数最多, 在高危组中Mg7-Ag和ME-NBI两项均阳性人数最多, 均显著多于Mg7-Ag或ME-NBI单个指标阳性人数(*P*<0.05); 亦显著多于低危线中Mg7-Ag和ME-NBI两项均阳性的人数(*P*<0.05); 在低危组中Mg7-Ag或ME-NBI单个指标阳性的人数无明显差异. 在判断高危LGIN的诊断效能方面, 联合Mg7-Ag和ME-NBI两项均阳性的敏感度和特异度分别为78.4%和90.5%, 准确度可达84.0%, 阳性似然比可达8.3; 阳性似然比和准确度均较单项检测有显著升高(*P*<0.05). Mg7-Ag和ME-NBI两项均阴性对LGIN病理降级的诊断效能方面, 其敏感度可达75%, 特异度和准确度分别为97.1%和89.6%, 阳性似然比亦达25.3. 提示Mg7-Ag和ME-NBI两项均为阳性可很好的作为高危LGIN的诊断指标, 而两项均为阴性时可作为LGIN病理降级即

非瘤病灶的临床诊断指标. 而将血清Mg7-Ag检测联合ME-NBI筛查用于对高危LGIN的诊断, 目前国内尚未见相关研究报道. 本研究在低危组中有12例病灶的Mg7-Ag和ME-NBI检测均呈阳性, 并未出现病理升级, 但其并未出现在病理降级的炎症组中, 可能与这部分病灶所处的时期较早, 病理表现处于往高瘤发展的过程中, 但尚未达到高瘤的标准, 所以病理仅判断为LGIN, 临床上对低危组中双阳性病灶的处理亦不能忽视.

联合Mg7-Ag和ME-NBI检测两项均阳性对高危LGIN的诊断效能明显优于单项检测阳性, 应用于临床可有效提高对高危LGIN病例的诊断和内镜下切除治疗, 减少这类胃LGIN病例延误诊治的风险, 同时亦可避免对低危以及非瘤病灶进行不必要的胃镜下切除.

4 结论

本研究中亦提示Mg7-Ag或ME-NBI单项检测阴性的LGIN病灶分别有13.5%和10.8%出现了术后病理升级, 两项均阴性时有2.7%出现了术后病理升级; 虽然结果有统计学意义, 然结合我国人口众多, 临床胃LGIN患者基数大的国情, 对于Mg7-Ag和ME-NBI单项检测阴性的患者亦需引起重视, 依照专家共识[16]与患者共同制定密切的内镜随防策略; 对两项检测均阴性的患者亦需有短期内的内镜的随访, 直至病灶消失. 本研究为单中心研究报告, 亦存在研究时间较短, 纳入患者数量有限的不足, 后续需进一步延长研究时间, 联合多家内镜中心, 纳入更多的病例.

文章亮点

实验背景

胃癌是最常见的消化道恶性肿瘤之一, 是全球癌症死亡的第二大常见原因, 胃癌的5 年存活率低于30%, 而早期胃癌经过治疗后的5年生存率可达90%以上, 因此癌前病变和早癌的研究在胃癌的防治中占据着至关重要的位置. 胃癌的发展过程多为从萎缩性胃炎到肠上皮化生到低级别上皮内瘤变(low-grade intraepithelial neoplasia, LGIN)再到高级别上皮内瘤变(High-grade intraepithelial neoplasia, HGIN), 最后进展为癌. 目前胃LGIN多以内科治疗和内镜监测为主, 而临床中常出现胃LGIN进行内镜切除后病理升级为HGIN或癌的现象, 也有部分病灶经过治疗后可消退. 国外日本的指南淡化了国内临床上极为普遍的胃LGIN的病理分类, 倾向于对所有的不典型增生病灶进行内镜切除; 而欧美和国内在对LGIN的分类上存在一致性, 但仍没有这类病灶的统一的处理方案. 因此, 在临床工作中怎么准确的识别出这类高危LGIN, 为其及时采取积极的治疗措施, 目前国内尚无明确的方案, 仍较迷惘. 故我们拟行本研究, 为进一步准确的制定LGIN的临床治疗方案提供依据.

实验动机

因为临床上缺乏对将出现病理升级的胃LGIN病灶高效且统一的诊断方法, 目前对于胃LGIN的治疗亦比较混乱, 存在过度治疗和延误治疗的现象. 鉴于此类困惑, 我们进行了本研究, 以期找到一个适合在基层及临床一线推广的筛查方法.

实验目标

本研究的实验目标为通过检测胃LGIN病灶患者血清人类胃癌相关抗原(monoclonal gastric cancer7 antigen, MG7-Ag)水平并结合窄带成像放大内镜(magnifying narrow-band imaging endoscopy, ME-NBI)检查, 评估Mg7-Ag阳性联合ME-NBI内镜精查结果阳性与胃LGIN术后病理升级的相关性. 本研究取得了预期的实验结果, 为临床上准确的诊断高危LGIN提供了一个可行的方案.

实验方法

本研究采用回顾性、单臂临床诊断研究的方法. 选取2019-01/2022-12在我院行胃镜检查并活检病理报告为LGIN, 且在1 mo内进行诊断性胃粘膜剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)的病例, 对比术后及术前的病理结果, 将病例分为高危组(病理升级)、低危组(病理未升级)及炎症组(病理降级); 并在术前检测纳入病例的血清Mg7-Ag水平和采取胃镜下对病灶进行ME-NBI精查. 分别统计各组中Mg7-Ag检测值和Mg7-Ag(+)与Mg7-Ag(-)人数, 以及ME-NBI(+)与ME-NBI(-)人数, 计算和分析各单项检测和两项联合检测对LGIN判断病灶发生术后病理升级的敏感度、特异度、准确度和阳性似然比. 为更好的显示单项及两项联合检测时对预测高危LGIN的诊断效能, 绘制ROC曲线, 并计算ME-NBI(+)、Mg7-Ag(+)及联合检测时曲线下面积.

实验结果

本研究共纳入行ESD切除的125例胃LGIN, 其37例出现病理升级进入高危组, 76例维持LGIN进入低危组, 12例出现病理降级分入炎症组; 检测得知高危组Mg7-Ag检测水平均明显高于低危组和炎症组病例(P<0.05); 经胃镜ME-NBI精查得知炎症组ME-NBI阳性率明显低于其它两组(P<0.05), 高危组中ME-NBI阳性率亦高于低危组(P<0.05), 提示Mg7-Ag在LGIN时就有明显表达, 在HGIN和粘膜内癌中高表达水平更高; 比较Mg7-Ag与ME-NB单项阳性对预测LGIN病理升级的敏感性、特异度、准确度与阳性似然比差异无显著性; 联合检测Mg7-

Ag+ME-NBI阳性对预测高危LGIN的敏感度较单项检测有降低, 然而特异度、准确度和阳性似然比差异显著(P<0.05). Mg7-Ag和ME-NBI均阴性可用于对炎症组病例的临床判断. 通过绘制ROC曲线, 检测ME-NBI(+)、Mg7-Ag(+)及联合检测时曲线下面积, 提示单项检测对预测高危LGIN有一定的准确性, 联合检测效果更好. 设计合理, 数据详实, 达到了预期实验目标.

实验结论

血清Mg7-Ag检测和胃镜下ME-NBI精查两项联合均阳性时可对高危LGIN进行诊断, 并且诊断效能优于单项检测阳性, 而两项均呈阴性时可排除高危LGIN, 在临床上应用能有效提高对高危LGIN病例的诊断, 减少延误诊治的风险, 同时亦可避免对不必要病灶进行胃镜下切除.

展望前景

本研究为临床医生判断高危胃LGIN病灶提供了一个可行的诊断方法, 可避免过度医疗和/或医疗不足的发生, 值得推广和研究. 后续可继续寻找高敏且特异性高的早期胃癌检测指标, 进一步延长研究的时间, 联合多家有意共同研究的内镜中心, 并且纳入更多的病例, 以获得更详实的数据, 更早更精准的对高危胃LGIN做出诊断.

5 参考文献

1 Srivastava A, Lauwers GY. Gastric epithelial dysplasia: the Western perspective. *Dig Liver Dis* 2008; 40: 641-649 [PMID: 18424243 DOI: 10.1016/j.dld.2008.02.039]

2 Rugge M, Cassaro M, Di Mario F, Leo G, Leandro G, Russo VM, Pennelli G, Farinati F; Interdisciplinary Group on Gastric Epithelial Dysplasia (IGGED). The long term outcome of gastric non-invasive neoplasia. *Gut* 2003; 52: 1111-1116 [PMID: 12865267 DOI: 10.1136/gut.52.8.1111]

3 Gong Y, Huang X, Chen M, Xiong L. Teprenone improves gastric mucosal injury and dyspeptic symptoms in long-term nonsteroidal anti-inflammatory drug users. *J Gastroenterol Hepatol* 2019; 34: 1344-1350 [PMID: 30681185 DOI: 10.1111/jgh.14614]

4 Niu ZY, Xue Y, Zhang J, Zhang HJ, Ding SG. Analysis of endoscopic and pathological features of gastric adenomatous polyps and risk factors for canceration. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2021; 53: 1122-1127 [PMID: 34916692 DOI: 10.19723/j.issn.1671-167X.2021.06.019]

5 邓万银, 林瀛, 林晓露, 郑金辉, 郑晓玲, 杨士杰, 郭仙斌, 梁玮. 胃低级别上皮内瘤变的内镜随访及转归影响因素分析. 中华消化内镜杂志 2018; 38: 890-894 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2018.12.006]

6 张颖, 沈磊. 提高对胃低级别上皮内瘤变中高级别上皮内瘤变诊断水平的研究进展.临床消化病杂志 2017; 29: 51-54 [DOI: 10.3870/lcxh.j.issn.1005-541X.2017.01.16]

7 颜学良, 陈畅, 周本刚, 艾耀伟. 胃低级别上皮内瘤变临床和内镜特征及其进展相关危险因素分析. 中华消化杂志 2021; 12: 817-822 [DOI: 10.3760/cma.j.cn311367-20210518-00287]

8 Ono H, Yao K, Fujishiro M, Oda I, Uedo N, Nimura S, Yahagi N, Iishi H, Oka M, Ajioka Y, Fujimoto K. Guidelines for endoscopic submucosal dissection and endoscopic mucosal resection for early gastric cancer (second edition). *Dig Endosc* 2021; 33: 4-20 [PMID: 33107115 DOI: 10.1111/den.13883]

9 Young E, Philpott H, Singh R. Endoscopic diagnosis and treatment of gastric dysplasia and early cancer: Current evidence and what the future may hold. *World J Gastroenterol* 2021; 27: 5126-5151 [PMID: 34497440 DOI: 10.3748/wjg.v27.i31.5126]

10 雷彩琴, 原丽莉. 胃癌早期诊断相关血清肿瘤标志物的研究进展. 山东医药 2020; 10: 87-91 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2020.10.023]

11 倪柳菁, 朱锦舟, 奚黎婷, 杨奕, 虞晨燕, 邹宸焘, 王超, 吴爱荣. 窄带光成像联合放大内镜在活检病理提示胃低级别上皮内瘤变中的应用. 中华消化内镜杂志 2021; 12: 1013-1017 [DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20201214-00972]

12 Yao K, Anagnostopoulos GK, Ragunath K. Magnifying endoscopy for diagnosing and delineating early gastric cancer. *Endoscopy* 2009; 41: 462-467 [PMID: 19418401 DOI: 10.1055/s-0029-1214594]

13 戴伟杰, 邹晓平. 早期胃癌的自然病程. 中华消化内镜杂志 2008; 9: 504 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2008.09.029]

14 Rugge M, Correa P, Dixon MF, Hattori T, Leandro G, Lewin K, Riddell RH, Sipponen P, Watanabe H. Gastric dysplasia: the Padova international classification. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 167-176 [PMID: 10680883 DOI: 10.1097/00000478-200002000-00001]

15 Waddingham W, Nieuwenburg SAV, Carlson S, Rodriguez-Justo M, Spaander M, Kuipers EJ, Jansen M, Graham DG, Banks M. Recent advances in the detection and management of early gastric cancer and its precursors. *Frontline Gastroenterol* 2021; 12: 322-331 [PMID: 34249318 DOI: 10.1136/flgastro-2018-101089]

16 Rugge M, Meggio A, Pravadelli C, Barbareschi M, Fassan M, Gentilini M, Zorzi M, Pretis G, Graham DY, Genta RM. Gastritis staging in the endoscopic follow-up for the secondary prevention of gastric cancer: a 5-year prospective study of 1755 patients. *Gut* 2019; 68: 11-17 [PMID: 29306868 DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314600]

17 国家消化系疾病临床医学研究中心; 中华医学会消化内镜学分会; 中华医学会健康管理学分会; 中国医师协会内镜医师分会消化内镜专业委员会; 中国医师协会内镜医师分会消化内镜健康管理与体检专业委员会; 国家消化内镜质控中心; 中国抗癌协会肿瘤内镜专业委员会. 中国早期胃癌筛查流程专家共识意见(2017年, 上海).中华消化杂志 2018; 38: 87-92 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2018.02.006]

18 Fang X, Tie J, Xie Y, Li Q, Zhao Q, Fan D. Detection of gastric carcinoma-associated antigen MG7-Ag in human sera using surface plasmon resonance sensor. *Cancer Epidemiol* 2010; 34: 648-651 [PMID: 20887942 DOI: 10.1016/j.canep.2010.05.004]

19 文采, 肖明娜, 朴善英. PG、MG7-Ag联合G-17检测对胃癌前病变、胃癌的诊断及鉴别诊断. 分子诊断与治疗杂志 2020; 12: 1488-1492 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-6929.2020.11.015]

20 Tsai MM, Wang CS, Tsai CY, Chi HC, Tseng YH, Lin KH. Potential prognostic, diagnostic and therapeutic markers for human gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 13791-13803 [PMID: 25320517 DOI: 10.3748/wjg.v20.i38.13791]

21 李延青. 胃癌的早期诊断. 中华消化杂志 2011; 31: 573-574 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2011.08.020]

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6月8日; 31(11): 446-455

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i11.446

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

基础研究 BASIC RESEARCH

附子理中丸治疗肠结核作用机制的网络药理学研究

苏 敏, 钱 纯, 张 贞, 姜思宇, 李 菁, 李云豪, 周 辉

苏敏, 钱纯, 张贞, 姜思宇, 李菁, 李云豪, 周辉, 湖南中医药大学第一附属医院医学检验中心 湖南省长沙市 410000

苏敏, 主管技师, 研究方向为消化疾病医学检验.

基金项目: 湖南省教育厅优秀青年项目, No. 20B435.

作者贡献分布: 苏敏负责此次研究设计及文章撰写; 钱纯、张贞、姜思宇、李菁负责研究具体操作; 李云豪负责文章制图与排版; 周辉负责研究质控及统筹.

通讯作者: 周辉, 主管技师, 410000, 湖南省长沙市雨花区韶山中路95号, 湖南中医药大学第一附属医院医学检验中心. zyfyjianyan@163.com

收稿日期: 2023-04-18
修回日期: 2023-05-04
接受日期: 2023-05-18
在线出版日期: 2023-06-08

Network pharmacology based research of mechanism of Fuzi Lizhong pills for treatment of intestinal tuberculosis

Min Su, Chun Qian, Zhen Zhang, Si-Yu Jiang, Jing Li, Yun-Hao Li, Hui Zhou

Min Su, Chun Qian, Zhen Zhang, Si-Yu Jiang, Jing Li, Yun-Hao Li, Hui Zhou, Medical Laboratory Center, The First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410000, Hunan Province, China

Supported by: Excellent Youth Project of Department of Education of Hunan Province, No. 20B435.

Corresponding author: Hui Zhou, Chief Technician, Medical Laboratory Center, The First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, No. 95 Shaoshan Middle Road, Yuhua District, Changsha 410000, Hunan Province, China. zyfyjianyan@163.com

Received: 2023-04-18
Revised: 2023-05-04
Accepted: 2023-05-18
Published online: 2023-06-08

Abstract

BACKGROUND

Conventional tuberculosis chemotherapy regimens used in clinical practice have significant side effects when treating intestinal tuberculosis (ITB). Fuzi Lizhong pills are a traditional Chinese medicine commonly used to treat ITB. Studying its exact mechanism of action can help further the research on the treatment of ITB.

AIM

To study the mechanism of Fuzi Lizhong pills for treatment of ITB based on network pharmacology.

METHODS

The active components of five main medicinal materials of Fuzi Lizhong pills were screened from the TCMSP database, and the effective component-related targets were collected from the TCMSP and Drugbank databases. The targets related to ITB were collected from the Genecards database. Through the Venny2.1.0 online website, the overlapping targets of drug active components and disease targets were selected as potential therapeutic targets for the treatment of ITB. Cytoscape3.9.1 software was used to construct a network of "drug-active ingredients-targets-disease". The protein-protein interaction (PPI) network of drug potential therapeutic targets was constructed in the online database String. Then, the topology and visualization were analyzed with Cytoscape3.9.1 software, and the core targets were further selected. The potential therapeutic targets were analyzed by Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) and Gene Ontology (GO) enrichment analyses using the "clusterProfiler" package in R 4.1.2.

RESULTS

A total of 108 active drug components of Fuzi Lizhong pills, 254 drug action targets, and 2579 disease targets were screened from the public database. A total of 134

potential therapeutic targets and 10 core targets (AKT1, IL-6, TP53, VEGFA, IL1B, JUN, CASP3, PTGS2, PPARG, and MAPK3) were selected. GO and KEGG enrichment analyses suggested that the biological mechanism of Fuzi Lizhong pills for the treatment of ITB may be related to cellular oxidative stress, immune regulation involving cytokines, and functional pathways including the IL-17 signal pathway, oxidative stress pathway, and so on.

CONCLUSION

The mechanism of Fuzi Lizhong pills for treatment of ITB is related to oxidative stress and immune regulation of cytokines.

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

Key Words: Intestinal tuberculosis; Fuzi Lizhong pills; Network pharmacology; Cytokines

Citation: Su M, Qian C, Zhang Z, Jiang SY, Li J, Li YH, Zhou H. Network pharmacology based research of mechanism of Fuzi Lizhong pills for treatment of intestinal tuberculosis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(11): 446-455
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i11/446.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i11.446

摘要

背景

临床上常规结核化疗方案治疗肠结核副作用较大. 附子理中丸是一种传统的治疗肠结核的中药. 研究其具体的生物学作用机制有助于肠结核的治疗的进一步研究.

目的

基于网络药理学研究附子理中丸治疗肠结核的作用机制.

方法

在TCMSP数据库中分别筛选附子理中丸5种主要药材的有效活性成分, 并从TCMSP及Drugbank数据库中收集有效成分的作用靶点; 在Genecards数据库收集肠结核相关的疾病靶点; 通过Venny 2.1.0在线网站取药物活性成分作用靶点与疾病靶点的重叠靶点作为药物治疗肠结核的潜在治疗靶点; 使用Cytoscape 3.9.1软件构建“药物-活性成分-靶点-疾病”网络; 在String在线数据库中构建药物潜在治疗靶点的蛋白质互作(protein-protein interaction, PPI)网络, 并通过Cytoscape 3.9.1软件进行拓扑学及可视化分析, 进一步选取核心作用靶点; 使用R4.1.2软件中的“clusterProfiler”程序包对潜在药物作用靶点进行京都基因和基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)富集分析和基因本体论(Gene Ontology, GO)分析.

结果

从公共数据库中一共收集了附子理中丸活性药物成分共108种, 药物作用靶点254个, 疾病靶点2579个; 筛选出的药物潜在治疗靶点一共134个, 核心靶点10个(AKT1、IL-6、TP53、VEGFA、IL1B、JUN、CASP3、PTGS2、PPARG、MAPK3); GO和KEGG富集分析提示附子理中丸治疗肠结核的生物学机制可能与细胞氧化应激、细胞因子参与的免疫调节相关, 可能参与的功能通路包括白介素17信号通路、氧化应激通路等.

结论

附子理中丸治疗肠结核的作用机制与氧化应激、细胞因子参与的炎症或免疫调节相关, 为日后的临床或基础研究提供了研究方向.

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

关键词: 肠结核; 附子理中丸; 网络药理学; 细胞因子

核心提要: 本研究基于网络药理学分析, 构建了附子理中丸与肠结核蛋白互作网络, 并筛选出附子理中丸作用于肠结核的10个核心靶点, 通过京都基因和基因组百科全书富集分析和基因本体论分析发现了治疗作用机制与氧化应激、细胞因子参与的炎症或免疫调节相关.

文献来源: 苏敏, 钱纯, 张贞, 姜思宇, 李菁, 李云豪, 周辉. 附子理中丸治疗肠结核作用机制的网络药理学研究. 世界华人消化杂志 2023; 31(11): 446-455
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i11/446.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i11.446

0 引言

肠结核是由结核分枝杆菌引起的一类常见肺外结核病. 结核病是全球第三大致死性疾病, 尤其好发于发展中国家[1]. 在全球范围内, 肺外结核病占总结核病的20%, 而肠结核占所有肺外结核的10%[2]. 肠结核的临床表现主要是腹痛腹泻、腹部包块等, 且治疗预后较差, 常常引发肠狭窄、梗阻、穿孔出血等危及生命的并发症[2,3]. 类似传统的抗肺结核化疗方案虽能缓解症状, 但具体的治疗方案及疗程国际上仍无明确标准[4,5]. 而且长时间的使用抗结核化疗药物可引发不同程度的药物不良反应[6]. 随着祖国医学的日益发展, 越来越多的中医疗法或中药方剂在治疗肠结核上展现出了较好的疗效, 长时间使用也不会出现严重的药物不良反应[7,8].

附子理中丸是中医上常用于肠结核治疗的一种药物. 据《本草纲目》记载, 附子理中丸可以治疗“痈疮肿毒、腹中积滞、结核气痛、风寒痹痛”等症. 东汉

张仲景所著《金匮要略》中提及附子理中丸可用于治疗“痰迷、寒结、满闷、疝瘕、腹中有热气、气滞疼痛”. 一项现代临床研究表明[9], 附子理中丸联合抗结核药物治疗肠结核的疗效显著优于单纯应用抗结核药物. 但因为中药成分繁多, 具体的药物作用机制极其复杂, 目前尚无明确的研究能够解释附子理中丸治疗肠结核的作用机制. 为此, 本研究将基于网络药理学初步探索附子理中丸在肠结核治疗上的生物学作用机制, 为未来的临床或基础研究奠定理论基础.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 公共数据集: 附子理中丸相关药物活性成分及作用靶蛋白下载自中药系统药理学数据库(TCMSP, https://old.tcmsp-e.com/tcmsp.php), 肠结核的相关疾病靶点下载自Genecards数据库(https://www.genecards.org/).

1.1.2 分析软件: 本研究所使用的数据分析均由基于R Studio平台的R4.1.2软件完成.

1.2 方法

1.2.1 药物活性成分及靶点筛选: 应用TCMSP数据库分别检索附子理中丸中附子、干姜、党参、白术、甘草的有效成分. 口服生物利用度(oral bioavailability, OB)是指药物被人体循环吸收的速度和程度. 类药物(drug-like, DL)性质反映了具有特定官能团或包含相同或相似物理特征的药物的性质. 以口服OB≥30%、类药性DL≥0.18为条件筛选5中配方的药物活性成分. 然后获取TCMSP及Drugbank数据库(https://go.drugbank.com/)中药物成分的作用靶蛋白质, 并去除没有作用靶蛋白质的活性成分. 然后利用UniProt数据库(http://www.uniprot.org/uploadlists/), 将物种限定为“Homo sapiens”后把获取的靶蛋白质转换为统一的基因名称.

1.2.2 肠结核靶点筛选: Genecards数据库是一个提供基因组、蛋白质组、转录、遗传和功能方面的所有已知人类基因的平台. 在Genecards数据库中以关键词“intestinal tuberculosis”进行搜索, 收集肠结核相关的疾病靶点.

1.2.3 “成分-靶点-疾病”网络的构建: 将Genecards数据库中检索到的肠结核靶点与附子理中丸的活性成分作用靶点通过Venny 2.1.0(https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/)取交集, 得到重叠的基因靶点, 视为药物潜在作用于肠结核的靶点. 最后, 在Cytoscape 3.9.1中构建“药物-活性成分-重叠靶点-疾病”网络图.

1.2.4 蛋白质互作(protein-protein interaction, PPI)网络的构建: 为了确定附子理中丸的潜在作用于肠结核的靶点以及它们之间的相互作用, 将选择的靶点导入到STRING网络平台(https://cn.string-db.org/)中, 构建蛋白质-PPI网络. 蛋白质类型设置为“Homo sapiens”, 置信度设置为中等(0.400). 利用CytoNCA插件进行网络拓扑学分析, 并根据连接度(degree)大小对潜在作用靶点排序, 筛选出degree值前10的靶点作为附子理中丸治疗于肠结核的核心靶点, 并构建核心靶点关系图.

1.2.5 生物学功能富集分析: 为了进一步探索筛选出来的药物潜在作用靶点的相关生物学功能及功能通路, 使用R4.1.2软件中的“clusterProfiler”程序包对潜在作用靶点进行京都基因和基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)富集分析和基因本体论(Gene Ontology, GO)分析, 其中GO分析包括生物过程(biological process, BP)、细胞成分(cellular component, CC)和分子功能(molecular function, MF)分析. 以P<0.05为标准, 由小到大排序选择P值前30的KEGG功能通路和GO分析中前10的MF、CC、BP过程, 然后使用“ggplot2”程序包进行可视化分析.

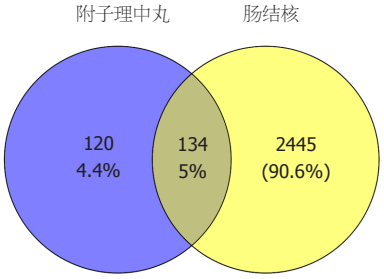
统计学处理 采用R4.1.2软件进行数据统计分析, 采用单因素方差分析组间差异, 组间两两比较用最小显著性差异法, P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 附子理中丸药物活性成分及靶点的获取 在TCMSP数据库中经OB及DL值筛选并去除没有对应靶点的活性成分, 最终共纳入108种药物活性成分, 包括附子5种, 党参14种, 白术3种, 干姜4种, 甘草85种. 值得注意的是, 谷甾醇(sitosterol)同时存在于附子、干姜和甘草中, 7-甲氧基-2-甲基异黄酮(7-Methoxy-2-methyl isoflavone)在党参和甘草中也均存在. 最后从TCMSP及Drugbank数据库中获取上述活性成分的相关靶蛋白质, 经UniProt数据库转换为基因名, 最终获得附子理中丸的药物作用靶点一共254个.

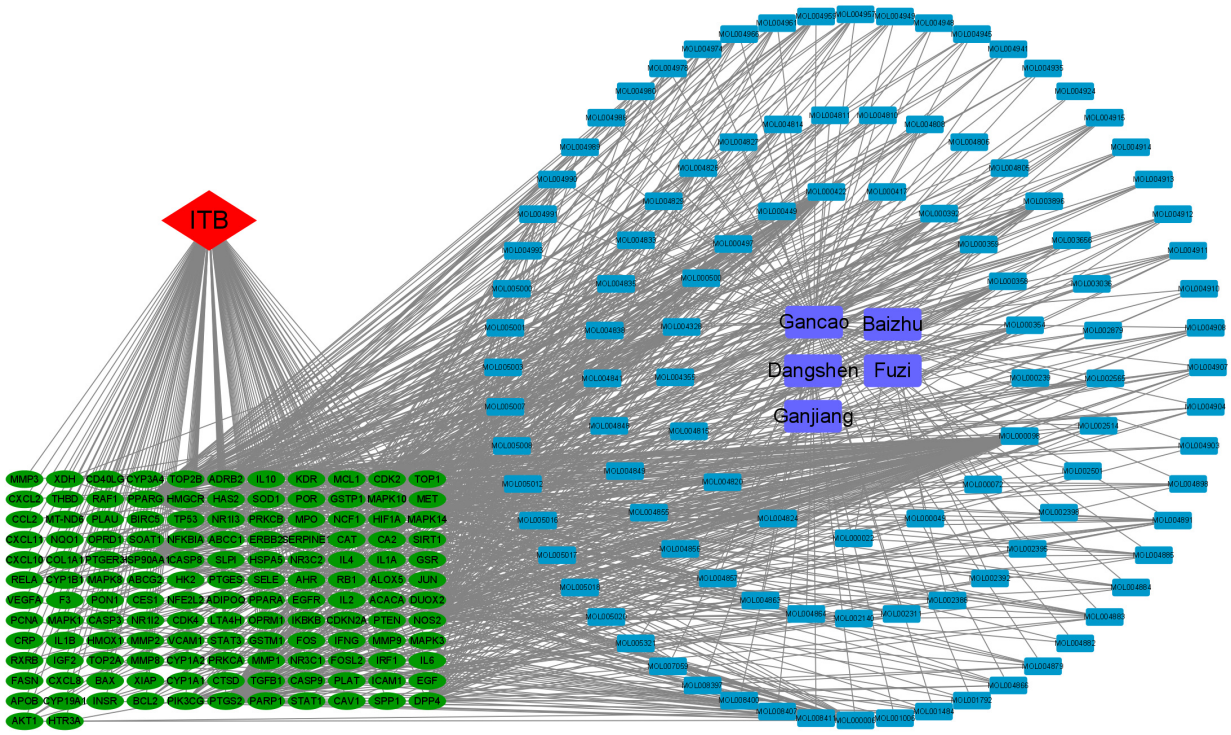
2.2 肠结核相关靶点的获取 从Genecards数据库中以“intestinal tuberculosis”为关键词直接获取肠结核相关疾病靶基因一共2579个. 然后利用Venny 2.1.0在线网站取附子理中丸的药物作用靶点与肠结核疾病靶点的重叠部分基因, 如图1所示. 最终获得134个重叠基因, 并被视作附子理中丸治疗肠结核的潜在作用靶点.

2.3 “药物-活性成分-靶点-疾病”网络的构建 为了探索附子理中丸的活性成分、肠结核与潜在作用靶点的作用关系, 通过Ctoscape软件进行了“药物-活性成分-靶点-疾病”网络的可视化分析. 如图2所示. 通过Network



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i11.446 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 1　附子理中丸活性成分与肠结核相关靶点的韦恩图.



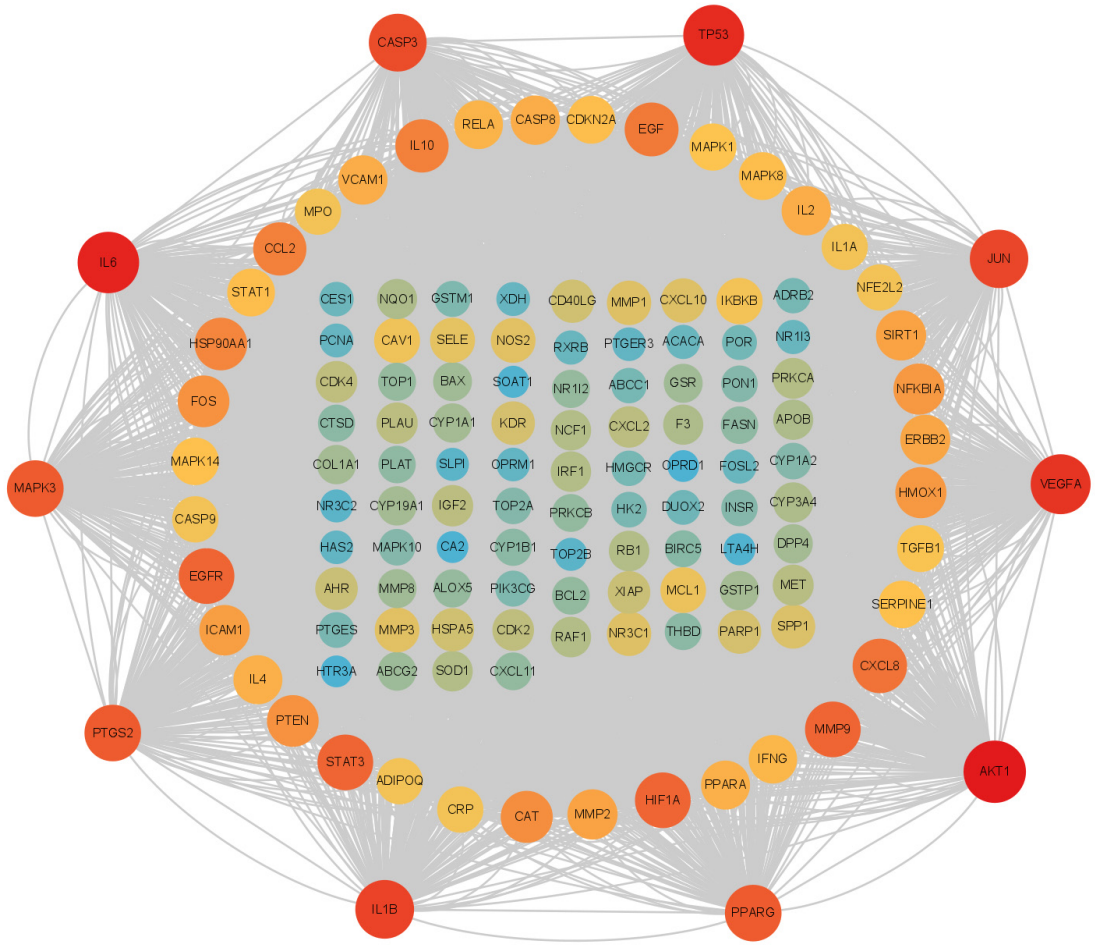
DOI: 10.11569/wcjd.v31.i11.446 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 2　“药物–活性成分–靶点–疾病”互作网络图.

Analyer计算, 一共有248个节点, 1041条边, 节点平均连接性为8.218, 网络密度为0.017, 说明了附子理中丸各成分对肠结核治疗是一个复杂的联合作用机制.

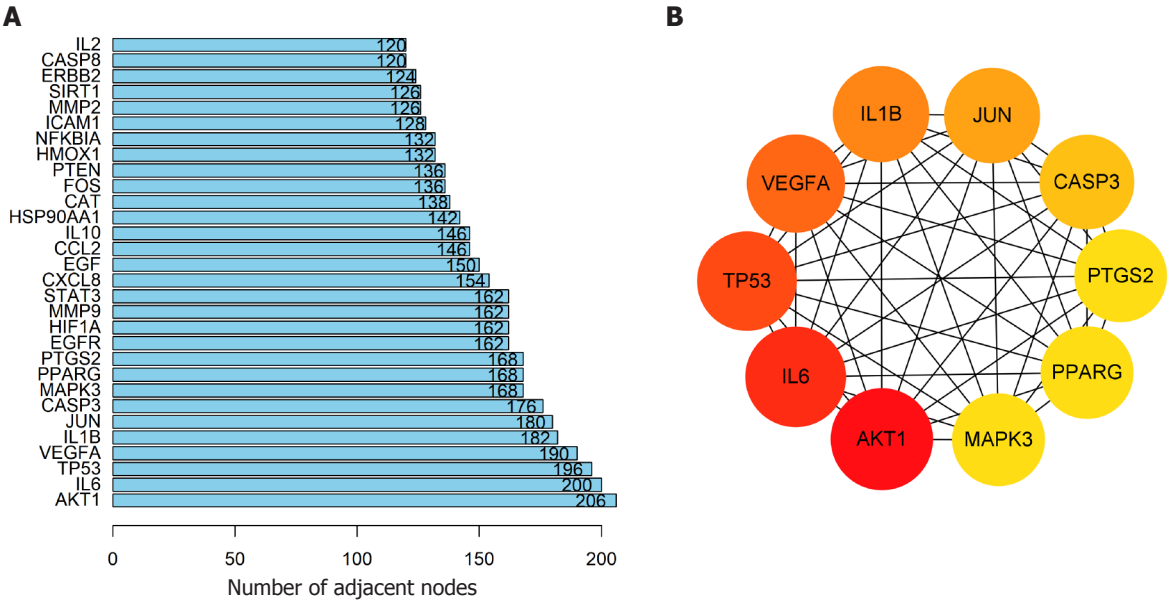
2.4 PPI网络及核心靶点网络的构建 附子理中丸潜在作用于肠结核的134个靶点构成的PPI网络如图3所示, 去除一个与其他的靶点均为构成联系的基因(MT-ND6), 一共有133个节点, 5334条边. Network Analyer计算得出节点平均连接性、聚类系数和平均节点degree值分别为40.105、0.666、39.8. degree值反映了每个节点在网络中与其他节点的关联程度, 一定程度上代表了节点在整个网络的重要性. 图3中, 颜色越红, 大小越大的节点代表节点的degree值越大, 其中degree≥100的节点有49个. 图4A展示了degree值前30的靶点. 最后选取degree值前10的靶点作为附子理中丸作用于肠结核的核心靶点, 包括AKT1、IL-6、TP53、VEGFA、IL1B、JUN、CASP3、PTGS2、PPARG、MAPK3. 图4B展示了10个核心靶点的蛋白质互作关系.

2.5 GO和KEGG富集分析 GO和KEGG富集分析用于探索附子理中丸对肠结核的潜在生物学作用机制. 以P<0.05为标准筛选出了GO及KEGG分析细胞成分或生物学过程的结果, 并以P值由低到高进行排序. 图5分别展示了GO分析中P值前10的BP、CC、MF结果. 可以发现生物过程主要包括细胞氧化应激、活性氧调节与异物刺激反应等, 细胞成分主要包括膜筏、膜微域、转录调节复合体等, 分子功能主要包括细胞因子活性、结合细胞因子、结合转录因子等. 如图6所示, KEGG富集结果提示了附子理中丸可能作用于肠结核的具体生物学通路. P值前30的KEGG富集分析条目主要涵盖了白细



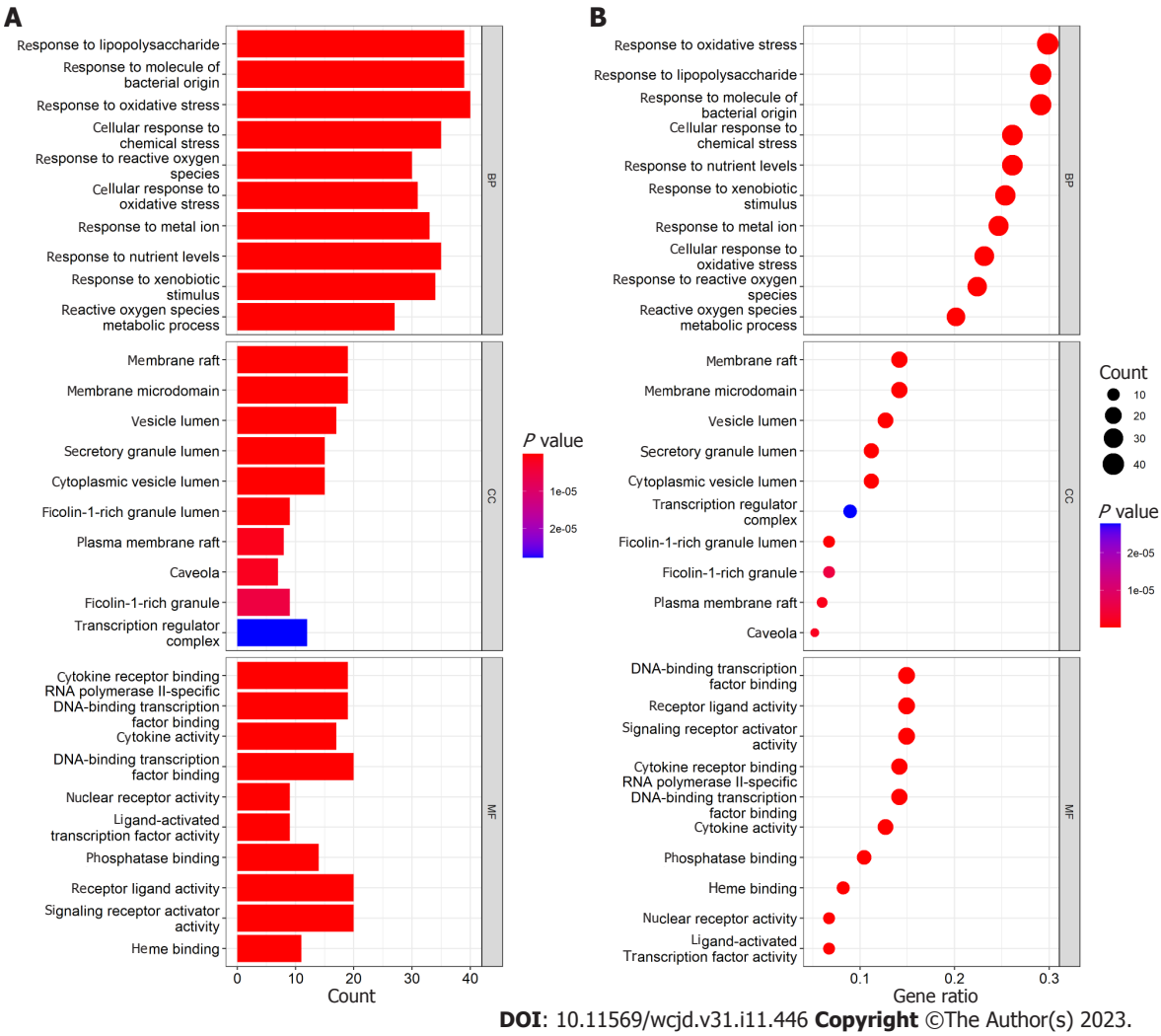
DOI: 10.11569/wcjd.v31.i11.446 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 3　附子理中丸–肠结核–潜在作用靶点(交集基因)蛋白互作网络.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i11.446 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 4　附子理中丸–肠结核–潜在作用靶点degree值分析. A: Degree值前30的潜在作用靶点; B 核心靶点(degree值前10)的蛋白互作网络图.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i11.446 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

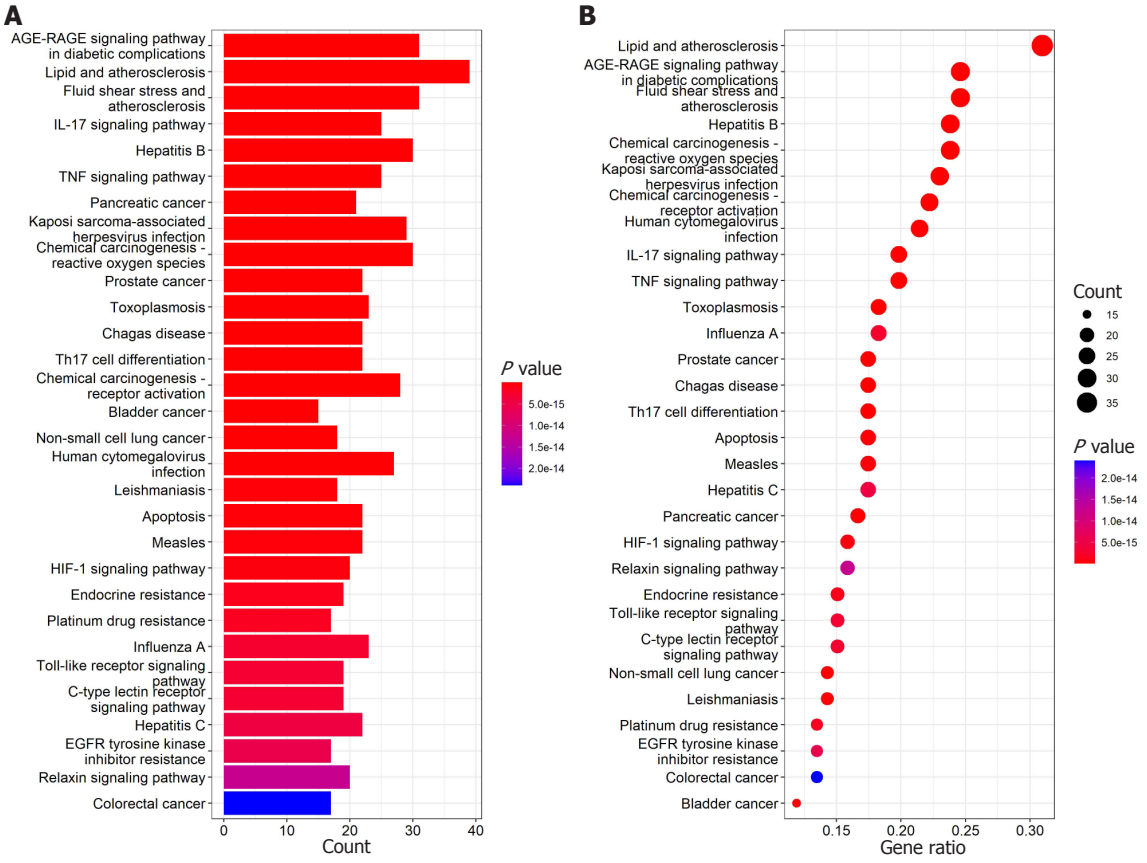
图 5 GO功能分析. A: 直方图; B: 气泡图. BP: 生物过程; CC: 细胞成分; MF: 分子功能; GO: 基因本体论.

胞介素(interleukin, IL)-17信号通路、氧化应激、TNF信号通路等. 同时, 如图7所示, 通过R 4.1.2软件可视化进一步分析了IL-17信号通路的靶点调节关系, 可以发现IL-17参与了多条CD4+T细胞的细胞因子相关的免疫调节.

3 讨论

中药成分繁多, 药物作用机制复杂, 为了更好提高中药的疾病疗效, 药物的生物学作用机制研究极其重要. 本研究基于网络药理学探索了附子理中丸治疗肠结核的作用机制和生物学过程. 筛选了来源于开放数据库中的药物作用于肠结核的潜在作用靶点. 通过构建PPI网络及拓扑学分析, 明确了10种附子理中丸治疗肠结核的核心靶点, 并分析了靶点间的作用关系. 最后通过GO及KEGG富集分析发现了附子理中丸可能治疗肠结核的多个生物学过程和功能通路, 证明了附子理中丸治疗肠结核是有明确的生物学调控机制.

254个药物作用靶点和2579个疾病相关靶基因筛选的134个重叠基因是附子理中丸治疗肠结核的潜在作用靶点. 最终根据PPI分析的degree值前10的潜在作用靶点, 可被认为是附子理中丸作用于肠结核的核心靶点,包括AKT1、IL-6、TP53、VEGFA、IL1B、JUN、CASP3、PTGS2、PPARG、MAPK3. 了解其参与的生物学过程对于肠结核治疗作用机制具有重要意义. 作为degree值最高的靶点基因AKT1, 既往研究表明结核分枝杆菌的Rv1987蛋白可通过激活PI3K/AKT1/mTOR信号通路诱导巨噬细胞M2极化从而降低巨噬细胞的杀菌能力[10]. IL-6、IL1B参与了结核病的机体自身免疫调节[11-13]. 同时有研究表明IL-6、JUN和TP53与转录因子一起可以调节免疫反应, 其功能主要包括细胞外区域活化和感染过程中的蛋白质结合[14]. VEGFA被证明与肺外结核细菌传播密切相关. CASP3与细胞凋亡密切相关, 有报道也指出在结核患者血清中CASP3高表达以及参与组织炎症反应的调节[15,16]. PTGS2又名环氧合酶2, 目前也



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i11.446 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

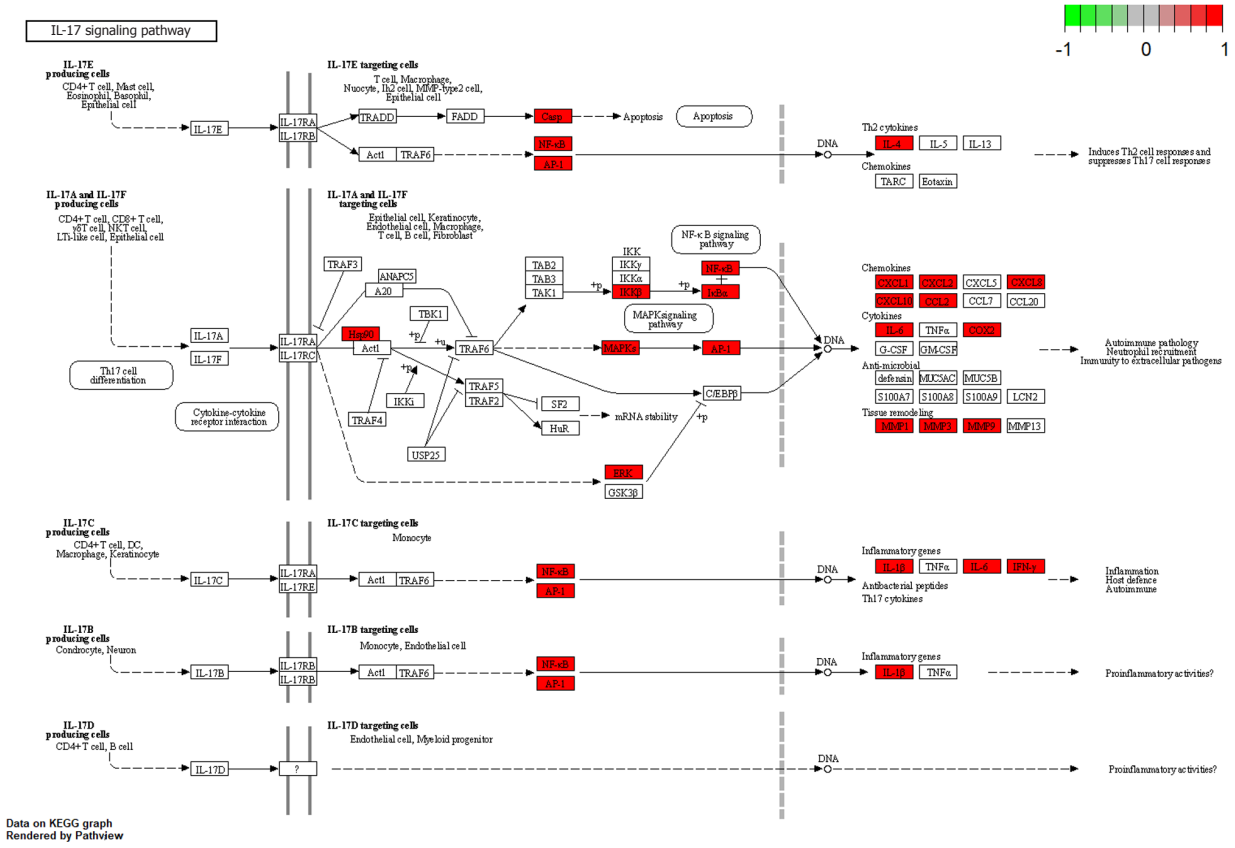
图 6　KEGG富集分析. A: 直方图; B: 气泡图. KEGG: 京都基因和基因组百科全书.

有不少研究报道了辅助环氧合酶2抑制剂治疗结核病效果良好[17,18], 其中雷公藤甲素被证明能够促进细胞因子IL-6的表达, 但降低了结核感染的巨噬细胞中PTGS2的表达[19]. 传统的抗结核药物利福平能够减少mRNA和蛋白质水平上对PPARG的诱导[20]. 同时, 既往的报道亦有指出在由于MAPK1/3信号通路的缺陷, IL17A无法增强自噬从而加重结核感染炎症反应[21]. 上述结论均说明了从附子理中丸潜在作用靶点筛选出的核心靶点均在肠结核的炎症或免疫调节上有着重要作用, 可以成为未来精准基因治疗的重要研究目标.

在GO和KEGG富集分析探索附子理中丸可能参与肠结核功能调节的通路研究中, 最终发现多个与肠结核治疗相关的生物过程. 其中多条GO分析条目均指出药物参与的生物过程可能与细胞氧化及活性氧相关, 分子功能与细胞因子的免疫调控作用密切相关. 既往的研究也指出活性氧在调控结核病发病机制中起着重要作用. 巨噬细胞激活可产生活性氧直接杀死驻留的细菌[22]. 也有研究证明了氧化应激参与结核炎症反应调控的作用[23,24]. KEGG富集分析指出了多条生物学通路, 其中也包括了细胞氧化应激通路, 证实了附子理中丸通过氧化应激通路调节结核炎症反应从而治疗肠结核的作用. 另外, 也有大量的靶点富集于IL-17信号通路, 以前的研究也证明了IL-17可以增强细胞自噬来控制结核杆菌的炎症反应[21]. 另外也有相关研究证明了IL-17相关通路与肠粘膜的免疫机制相关[24]. 在KEGG可视化IL-17相关通路图中也发现了IL-17可以介导CD4+T细胞参与多条信号通路, 联合IL-6、PTGS2等核心靶点发挥免疫调节作用. 所以上述结果均说明了附子理中丸治疗肠结核的作用机制与氧化应激、细胞因子参与的免疫调节相关.

4　结论

综上所述, 本研究基于网络药理学研究了以附子、党参、白术、干姜、甘草为主要成分的附子理中丸治疗肠结核的生物学调控机制. 筛选出了药物潜在治疗作用的靶点, 并通过PPI分析选出了10个核心作用靶点. 既往的研究证明核心靶点均在肠结核的炎症或免疫调节上有着重要作用, 最后通过功能富集分析证明了附子理中丸通过细胞氧化及细胞因子介导的免疫调节发挥了治疗肠结核的作用, 并发现了IL-17信号通路在治疗上的重要价值. 因此本研究证明了附子理中丸在治疗肠结核中具有明确的炎症或免疫功能调控作用, 为日后的进一步



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i11.446 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 7　IL-17信号通路图. 红色的基因是本研究涉及到的靶点. IL-17: 白细胞介素17.

临床或基础研究奠定了理论基础.

文章亮点

实验背景

肠结核是一种常见肺外结核病. 临床上肠结核的治疗效果不佳, 长期使用抗结核化疗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肠结核上展现出了较好的疗效. 附子理中丸是一种经典的中药方剂, 了解其治疗肠结核的作用机制有利于中医治疗肠结核的发展.

实验动机

探索附子理中丸治疗肠结核的作用机制, 利于临床应用.

实验目标

利用网络药理学研究附子理中丸治疗肠结核的作用机制.

实验方法

使用TCMSP及Drugbank数据库获取附子理中丸中有效成分和作用靶蛋白质. 利用Genecards数据库收集肠结核相关的疾病靶点. 对肠结核靶点与附子理中丸的活性成分作用靶点取交集, 得到重叠的基因靶点, 视为药物潜在作用于肠结核的靶点. 将筛选出的靶点导入STRING网络平台中, 构建蛋白质-蛋白质互作网络, 并进行网络拓扑学分析. 筛选出的连接度(degree)值前10的靶点可被视作附子理中丸治疗于肠结核的核心靶点. 对潜在作用靶点进行京都基因和基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)富集分析和基因本体论(Gene Ontology, GO)分析探索附子理中丸治疗肠结核的潜在生物学机制.

实验结果

本研究共获取了108种药物活性成分, 254个药物作用靶点和2579个疾病相关靶基因. 最终筛选出的附子理中丸在肠结核治疗中的10个核心作用靶点, 包括AKT1、IL-6、TP53、VEGFA、IL1B、JUN、CASP3、PTGS2、PPARG、MAPK3. GO分析和KEGG富集分析展示的生物学过程主要包括细胞氧化应激、活性氧调节与异物刺激反应等免疫调节过程,参与的生物学通路有白细胞介素(interleukin, IL)-17信号通路、氧化应激、TNF信号

通路等. 所有的结果均证明附子理中丸治疗肠结核的作用机制均与炎症或免疫调节有关.

实验结论

通过网络药理学综合分析, 发现了附子理中丸在肠结核治疗中发挥作用的10个关键基因, 并在后续分析中发现了附子理中丸通过细胞氧化及细胞因子介导的免疫调节发挥了治疗肠结核的作用, 其中IL-17信号通路、氧化应激通路在未来的研究中值得进一步探索.

展望前景

本研究基于网络药理学分析了附子理中丸治疗肠结核的作用机制, 筛选了药物核心治疗靶点, 提供了附子理中丸治疗肠结核的生物学证据. 为未来进一步的细胞学或者动物模型验证药物生物学功能奠定了基础.

5 参考文献

1 Glaziou P, Falzon D, Floyd K, Raviglione M. Global epidemiology of tuberculosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2013; 34: 3-16 [PMID: 23460002 DOI: 10.1055/s-0032-1333467]

2 Maulahela H, Simadibrata M, Nelwan EJ, Rahadiani N, Renesteen E, Suwarti SWT, Anggraini YW. Recent advances in the diagnosis of intestinal tuberculosis. *BMC Gastroenterol* 2022; 22: 89 [PMID: 35227196 DOI: 10.1186/s12876-022-02171-7]

3 Kwakkel G, Kollen BJ, van der Grond J, Prevo AJ. Probability of regaining dexterity in the flaccid upper limb: impact of severity of paresis and time since onset in acute stroke. *Stroke* 2003; 34: 2181-2186 [PMID: 12907818 DOI: 10.1161/01.STR.0000087172.16305.CD]

4 Choi EH, Coyle WJ. Gastrointestinal Tuberculosis. *Microbiol Spectr* 2016; 4 [PMID: 28084201 DOI: 10.1128/microbiolspec]

5 Gupta A, Pratap Mouli V, Mohta S, Kante B, Kalaivani M, Madhu D, Sahu P, Kumar S, Sharma R, Sahni P, Das P, Gupta SD, Makharia G, Kedia S, Ahuja V. Antitubercular Therapy Given to Differentiate Crohn's Disease From Intestinal Tuberculosis Predisposes to Stricture Formation. *J Crohns Colitis* 2020; 14: 1611-1618 [PMID: 32369567 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjaa091]

6 张晨晨, 余美玲, 谭卫国, 巫株华, 魏文静. 常规抗结核化疗对肠道菌群的影响. 实用医学杂志 2022; 38: 678-684 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2022.06.006]

7 范伟芳, 尹良胜. 美沙拉嗪联合参苓白术散治疗肠结核的疗效探讨. 中国现代医生 2019; 57: 26-28+33 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-0959.2019.03.008]

8 高敏. 健脾活血中药联合抗结核化疗方案治疗肠结核疗效及对T淋巴细胞亚群、肠黏膜屏障功能的影响. 现代中西医结合杂志 2018; 27: 308-311 [DOI: 10.3969 /j.issn.1008-8849.2018.03.024]

9 吕瑞萍. 中西医结合治疗肠结核临床疗效观察. 中国社区医师(医学专业) 2013; 15: 241 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-614x.2013.06.219]

10 Sha S, Shi Y, Tang Y, Jia L, Han X, Liu Y, Li X, Ma Y. Mycobacterium tuberculosis Rv1987 protein induces M2 polarization of macrophages through activating the PI3K/Akt1/mTOR signaling pathway. *Immunol Cell Biol* 2021; 99: 570-585 [PMID: 33469941 DOI: 10.1111/imcb.12436]

11 Pugazhendhi S, Jayakanthan K, Pulimood AB, Ramakrishna BS. Cytokine gene expression in intestinal tuberculosis and Crohn's disease. *Int J Tuberc Lung Dis* 2013; 17: 662-668 [PMID: 23575333 DOI: 10.5588/ijtld.12.0600]

12 Goovaerts O, Jennes W, Massinga-Loembé M, Ceulemans A, Worodria W, Mayanja-Kizza H, Colebunders R, Kestens L; TB-IRIS Study Group. LPS-binding protein and IL-6 mark paradoxical tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV patients. *PLoS One* 2013; 8: e81856 [PMID: 24312369 DOI: 10.1371/journal.pone.0081856]

13 Huang QP, Liao N, Zhao H, Chen ML, Xie ZF. Lack of Association Between the IL1B (-511 and +3954), IL1RN VNTR Polymorphisms and Tuberculosis Risk: A Meta-analysis. *Lung* 2015; 193: 985-992 [PMID: 26330006 DOI: 10.1007/s00408-015-9796-5]

14 Yuan G, Bai Y, Zhang Y, Xu G. Data Mining Mycobacterium tuberculosis Pathogenic Gene Transcription Factors and Their Regulatory Network Nodes. *Int J Genomics* 2018; 2018: 3079730 [PMID: 29725597 DOI: 10.1155/2018/3079730]

15 Zhang M, Zhou YY, Zhang YL. High Expression of TLR2 in the serum of patients with tuberculosis and lung cancer, and can promote the progression of lung cancer. *Math Biosci Eng* 2019; 17: 1959-1972 [PMID: 32233518 DOI: 10.3934/mbe.2020104]

16 Feng Y, Li M, Yangzhong X, Zhang X, Zu A, Hou Y, Li L, Sun S. Pyroptosis in inflammation-related respiratory disease. *J Physiol Biochem* 2022; 78: 721-737 [PMID: 35819638 DOI: 10.1007/s13105-022-00909-1]

17 Jøntvedt Jørgensen M, Nore KG, Aass HCD, Layre E, Nigou J, Mortensen R, Tasken K, Kvale D, Jenum S, Tonby K, Dyrhol-Riise AM. Plasma LOX-Products and Monocyte Signaling Is Reduced by Adjunctive Cyclooxygenase-2 Inhibitor in a Phase I Clinical Trial of Tuberculosis Patients. *Front Cell Infect Microbiol* 2021; 11: 669623 [PMID: 34307194 DOI: 10.3389/fcimb.2021.669623]

18 Jenum S, Tonby K, Rueegg CS, Rühwald M, Kristiansen MP, Bang P, Olsen IC, Sellæg K, Røstad K, Mustafa T, Taskén K, Kvale D, Mortensen R, Dyrhol-Riise AM. A Phase I/II randomized trial of H56:IC31 vaccination and adjunctive cyclooxygenase-2-inhibitor treatment in tuberculosis patients. *Nat Commun* 2021; 12: 6774 [PMID: 34811370 DOI: 10.1038/s41467-021-27029-6]

19 Tamgue O, Chia JE, Brombacher F. Triptolide Modulates the Expression of Inflammation-Associated lncRNA-PACER and lincRNA-p21 in Mycobacterium tuberculosis-Infected Monocyte-Derived Macrophages. *Front Pharmacol* 2021; 12: 618462 [PMID: 33912039 DOI: 10.3389/fphar.2021.618462]

20 Gao T, Lai M, Zhu X, Ren S, Yin Y, Wang Z, Liu Z, Zuo Z, Hou Y, Pi J, Chen Y. Rifampicin impairs adipogenesis by suppressing NRF2-ARE activity in mice fed a high-fat diet. *Toxicol Appl Pharmacol* 2021; 413: 115393 [PMID: 33412187 DOI: 10.1016/j.taap.2020.115393]

21 Tateosian NL, Pellegrini JM, Amiano NO, Rolandelli A, Casco N, Palmero DJ, Colombo MI, García VE. IL17A augments autophagy in Mycobacterium tuberculosis-infected monocytes from patients with active tuberculosis in association with the severity of the disease. *Autophagy* 2017; 13: 1191-1204 [PMID: 28581888 DOI: 10.1080/15548627.2017.1320636]

22 Rauf A, Sohail MF, Sarwar HS, Naveed S, Batool S, Amin U, Ali I, Saleem W, Razzaq S, Rehman M, Shahnaz G. Tuberculosis Resistance and Nanoparticles: Combating the Dual Role of Reactive Oxygen Species in Macrophages for Tuberculosis Management. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst* 2020; 37: 161-182 [PMID: 32865904 DOI: 10.1615/CritRevTherDrugCarrierSyst.2020029870]

23 Amaral EP, Vinhaes CL, Oliveira-de-Souza D, Nogueira B, Akrami KM, Andrade BB. The Interplay Between Systemic Inflammation, Oxidative Stress, and Tissue Remodeling in Tuberculosis. *Antioxid Redox Signal* 2021; 34: 471-485 [PMID: 32559410 DOI: 10.1089/ars.2020.8124]

24 Yu ZQ, Wang WF, Dai YC, Chen XC, Chen JY. Interleukin-22

receptor 1 is expressed in multinucleated giant cells: A study on intestinal tuberculosis and Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2019; 25: 2473-2488 [PMID: 31171891 DOI: 10.3748/wjg.v25.i20.2473]

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6月8日; 31(11): 456-463

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i11.456

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

临床实践 CLINICAL PRACTICE

术前Th1/Th2、TNF-α、ALB与老年胃癌根治术后肺部感染关系及预测效能

吴伶莉, 汤 莉

吴伶莉, 汤莉, 杭州市肿瘤医院检验科 浙江省杭州市 310001

吴伶莉, 本科, 主管技师, 研究方向为医学检验.

作者贡献分布: 吴伶莉负责课题的方案设计、仪器试剂的提供和论文撰写; 汤莉负责课题的实施操作.

通讯作者: 吴伶莉, 本科, 主管技师, 310001, 杭州市上城区严官巷34号, 杭州市肿瘤医院检验科. zaifu02683@163.com

收稿日期: 2023-03-10
修回日期: 2023-04-05
接受日期: 2023-05-18
在线出版日期: 2023-06-08

Relationship of preoperative Th1/Th2 ratio, TNF-α, and ALB with pulmonary infection in elderly patients after radical surgery for gastric cancer and predictive efficacy of a nomogram based on these factors

Ling-Li Wu, Li Tang

Ling-Li Wu, Li Tang, Clinical Laboratory, Hangzhou Cancer Hospital, Hangzhou 310001, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Ling-Li Wu, Undergraduate, Supervising Technician, Clinical Laboratory, Hangzhou Cancer Hospital, No. 34 Yanguan Alley, Shangcheng District, Hangzhou 310001, Zhejiang Province, China. zaifu02683@163.com

Received: 2023-03-10
Revised: 2023-04-05
Accepted: 2023-05-18
Published online: 2023-06-08

Abstract

BACKGROUND

The immune system and the inflammatory response play an important role in the development of lung infections in the elderly population after radical gastric cancer surgery. Helper T cell 1 (Th1)/helper T cell 2 (Th2) phenotype reflects the dynamic immune homeostasis. Preoperative Th1/Th2 ratio and inflammatory response-related factors may have predictive value for postoperative lung infection.

AIM

To investigate the relationship of Th1/Th2 ratio, tumor necrosis factor-α (TNF-α), and albumin (ALB) with pulmonary infection in elderly patients after radical gastrectomy for gastric cancer and their predictive efficacy for postoperative pulmonary infection.

METHODS

A total of 135 patients with lung infection after radical gastric cancer surgery (infection group) and 135 uninfected patients (control group) admitted to our hospital from April 2020 to June 2022 were included in this study. The general demographic data, surgery-related conditions, combined diseases, and preoperative serum Th1/Th2 ratio, TNF-α, and ALB levels were compared between the two groups. R was used to draw a nomogram for predicting lung infection after radical gastrectomy in elderly patients, and the concordance index (C-index) of the nomogram was obtained to evaluate its prediction ability. The bootstrap method was used to draw the prediction curve, calibration curve, and ideal curve to evaluate the consistency between the nomogram and the actual observation results, and decision curve analysis (DCA) was performed to evaluate the clinical efficacy of the nomogram.

RESULTS

The infection group had longer operative time and postoperative gastric tube indwelling time, higher intraoperative bleeding, and more diabetic patients than the control group ($P < 0.05$). Preoperative Th1/Th2 ratio and

ALB were lower and TNF-α was higher in the infection group than in the control group ($P < 0.05$). Binary logistic regression analysis showed that operative time, intraoperative bleeding, diabetes mellitus, postoperative gastric tube indwelling time, and TNF-α were risk factors for pulmonary infection in elderly patients after radical surgery for gastric cancer, and Th1/Th2 ratio and ALB were protective factors ($P < 0.05$). A nomogram for predicting postoperative pulmonary infection was developed, and its C-index reached 0.985, which was at a high level. External validation showed that the calibration degree of the nomogram was 0.826, and there was good agreement between the model and the actual observation. DCA showed that the nomogram had obvious positive net benefit and possessed good clinical utility in predicting postoperative infection.

CONCLUSION

Preoperative Th1/Th2 ratio, TNF-α, and ALB are associated with pulmonary infection in elderly patients after radical surgery for gastric cancer. The nomogram developed based on baseline correlation data with the above three indicators has good predictive ability and clinical utility, and can be used as a potential tool to predict postoperative infection and guide clinical management in the perioperative period.

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

Key Words: Radical gastric cancer surgery; Albumin; Tumor necrosis factor-alpha; Lung infection; Th1/Th2

Citation: Wu LL, Tang L. Relationship of preoperative Th1/Th2 ratio, TNF-α, and ALB with pulmonary infection in elderly patients after radical surgery for gastric cancer and predictive efficacy of a nomogram based on these factors. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(11): 456-463
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i11/456.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i11.456

摘要

背景

老年人群胃癌根治术术后易发生肺部感染, 机体免疫系统、炎症反应发挥重要作用. 辅助性T细胞1(helper T cells 1, Th1)/辅助性T细胞2(helper T cells 2, Th2)可反映免疫动态平衡状态. 术前Th1/Th2及炎症反应相关因子可能对其术后肺部感染有预测价值.

目的

探讨术前Th1/Th2、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、白蛋白(albumin, ALB)与老年胃癌根治术后肺部感染关系及预测效能.

方法

选取2020-04/2022-06我院收治的135例老年胃癌根治术后肺部感染患者(感染组)及135例未感染患者(对照组), 比较两组一般人口学资料、手术相关情况、合并疾病及术前血清Th1/Th2、TNF-α、ALB水平, 采用二元Logistic回归分析老年胃癌根治术后肺部感染的相关影响因素, 运用R语言绘制预测老年胃癌根治术后肺部感染的列线图模型, 获取列线图的预测风险能力指数(concordance index, C-index)评价其预测能力, 采用Bootstrap法绘制预测曲线、校准曲线、理想曲线评价列线图与实际观测结果的一致性, 绘制决策曲线分析(decision curve analysis, DCA)评价列线图模型的临床效用.

结果

感染组手术时间、术后留置胃管时间长于对照组, 术中出血量高于对照组, 糖尿病患者多于对照组($P<0.05$); 感染组术前Th1/Th2、ALB低于对照组, TNF-α高于对照组($P<0.05$); 二元Logistic回归分析显示, 手术时间、术中出血量、糖尿病、术后留置胃管时间、TNF-α均是老年胃癌根治术后肺部感染的相关危险因素, Th1/Th2、ALB均是老年胃癌根治术后肺部感染的相关保护因素($P<0.05$); 构建预测术后肺部感染的列线图模型, 手术时间、术中出血量、术后留置胃管时间、TNF-α越大, 预测风险越大, Th1/Th2、ALB越大, 预测风险越小, 其预测风险能力指数(C-index)达0.985, 处于较高水平; 外部验证显示, 该列线图校准度为0.826, 模型与实际观测结果有较好的一致性; 绘制DCA曲线显示, 该列线图模型具有明显的正向净收益, 在预测术后肺部感染方面拥有良好的临床效用.

结论

术前Th1/Th2、TNF-α、ALB均与老年胃癌根治术后肺部感染有关, 基于基线相关资料与以上三指标所构建的模型具有较好的预测能力和临床效用, 可作为预测术后肺部感染的一个潜在方案, 指导临床进行围手术期管理.

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

关键词: 胃癌根治术; 白蛋白; 肿瘤坏死因子-α; 肺部感染; Th1/Th2

核心提要: 研究中联合术前辅助性T细胞1/辅助性T细胞2、肿瘤坏死因子-α、白蛋白与基线相关资料, 构建列线图预测模型, 从临床资料、机体免疫、炎症反应多方面对老年胃癌根治术后肺部感染进行预测, 绘制预测曲线、校准曲线、理想曲线、决策曲线评价列线图的临床效用.

文献来源: 吴伶莉, 汤莉. 术前Th1/Th2、TNF-α、ALB与老年胃癌根治术后肺部感染关系及预测效能. 世界华人消化杂志 2023; 31(11): 456-

463
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i11/456.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i11.456

0 引言

胃癌根治术是治疗早期和中期胃癌的有效方法, 由于手术时间较长, 创伤较大, 长时间麻醉引起交感神经-肾上腺髓质轴分泌大量儿茶酚胺, 易对心肺功能产生不良影响, 加之气管插管、拔管、术后留置胃管等侵入性操作, 使术后肺部感染的风险增加, 尤其是伴心肺功能降低、合并多种内科基础疾病、体质下降的老年人群[1]. 资料显示[2], 胃癌根治术后肺部感染发生率为18.88%, 明显增加治疗难度, 给患者术后康复带来严重威胁, 因此早期预测其风险意义重大[3,4]. 辅助性T细胞1(helper T cells 1, Th1)/辅助性T细胞2(helper T cells 2, Th2)是机体免疫系统重要组成部分, 生理状态保持动态平衡, 当Th1功能减弱, Th2增强时, 可破坏两者平衡, 诱发感染[5]. 肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)是一种炎症介质, 其基因多态性与肺炎易感性息息相关, 在驱动肺部炎症中发挥着关键作用[6,7]. 白蛋白(albumin, ALB)是来源于肝脏的一种蛋白质, 近年来研究发现, 其在卒中后肺部感染患者中降低, 是肺部感染的一个潜在预测因子[8]. 本研究探讨术前Th1/Th2、TNF-α、ALB与老年胃癌根治术后肺部感染关系及预测效能, 旨在为临床预防感染、加快术后康复等提供参考.

1 材料和方法

1.1 材料 入选标准: (1)符合胃癌诊断标准[9]; (2)年龄≥60岁; (3)无远处转移; (4)无腹主动脉周围明显肿大淋巴结; (5)经我院伦理委员会审批通过, 签署知情同意书. 排除标准: (1)术前病理诊断不明确者; (2)身体一般状况不能耐受手术者; (3)伴有其他系统原发性癌症者; (4)术前合并感染者; (5)免疫缺陷者.

按照以上纳排标准选取2020-04/2022-06我院收治的135例老年胃癌根治术后肺部感染患者(感染组)及135例未感染患者(对照组)作为研究对象. 肺部感染的诊断参考中华医学会呼吸病学分会感染学组制定的相关标准[10].

1.2 方法

1.2.1 资料收集: 采用一般资料调查表收集患者人口学资料(年龄、体质量指数、性别)、肿瘤学信息(病理分期、肿瘤部位、肿瘤最大直径、组织学分型)、合并疾病, 并在术后完善手术相关情况(手术途径、手术方式、消化道重建方式、淋巴结清扫范围、手术时间、术中出血量、淋巴结清扫数目、术后留置胃管时间)的统计.

1.2.2 主要试剂与仪器: 流式细胞仪(美国BD公司FACSCalibur); 全自动细胞分析仪(日本光电工业株式会社MEK-6318K); 酶标仪(英国DENLEY公司WS050型); TNF-α试剂盒(美国BD公司).

1.2.3 检测方法: 于术前采集上臂3 mL静脉抗凝全血标本(用以检测Th1/Th2、ALB)和3 mL静脉血(3500 r/min离心10 min, 分离血清用以检测血清TNF-α). 取抗凝全血标本, 采用流式细胞仪检测Th1/Th2; 取血清标本, 采用双抗体夹心酶联免疫吸附法检测血清TNF-α; 取抗凝全血标本, 行血常规检测, 记录ALB水平.

统计学处理 采用SPSS 24.0软件, 计数资料用n(%)表示, 以χ^2检验, 等级资料采用Ridit检验; 计量资料以(mean±SD)表示, 以t检验; 采用二元Logistic回归分析老年胃癌根治术后肺部感染的相关影响因素, 运用R语言绘制预测老年胃癌根治术后肺部感染的列线图模型, 获取列线图的预测风险能力指数(concordance index, C-index)评价其预测能力, 采用Bootstrap法绘制预测曲线、校准曲线、理想曲线评价列线图与实际观测结果的一致性, 绘制决策曲线分析(DCA)评价列线图模型的临床效用. P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组基线资料比较 感染组年龄、体质量指数、性别、病理分期、肿瘤部位、肿瘤最大直径、组织学分型、手术途径、手术方式、消化道重建方式、淋巴结清扫范围、淋巴结清扫数目、高血压、冠心病资料与对照组比较, 差异无统计学意义; 感染组手术时间、术后留置胃管时间长于对照组, 术中出血量高于对照组, 糖尿病患者多于对照组(P<0.05). 见表1.

2.2 两组术前Th1/Th2、TNF-α、ALB比较 感染组术前Th1/Th2、ALB低于对照组, TNF-α高于对照组(P<0.05). 见表2.

2.3 老年胃癌根治术后肺部感染的二元Logistic回归分析 二元Logistic回归分析因变量: 术后肺部感染, 否 = 0, 是 = 1; 自变量: 手术时间、术中出血量、糖尿病、术后留置胃管时间、Th1/Th2、TNF-α、ALB, 其中手术时间、术中出血量、术后留置胃管时间、Th1/Th2、TNF-α、ALB为连续变量, 按实际值赋值, 糖尿病: 无 = 0, 有 = 1; 统计结果显示, 手术时间[OR(95%CI): 12.969(1.103-152.489)]、术中出血量[OR(95%CI): 10.399(1.087-99.475)]、糖尿病[OR(95%CI): 12.066(1.925-75.625)]、术后留置胃管时间[OR(95%CI): 12.505(3.184-49.113)]、TNF-α[OR(95%CI): 13.940(2.428-80.029)]均是老年胃癌根治术后肺部感染的相关危险因素, Th1/

表 1 两组基线资料比较

资料	感染组(n = 135)	对照组(n = 135)	$t/\chi^2/u$	P
年龄(岁)	68.44 ± 6.50	66.96 ± 6.01	1.943	0.053
体质量指数(kg/m^2)	23.66 ± 1.07	23.80 ± 0.92	1.153	0.250
性别			0.726	0.394
男	70(51.85)	63(46.67)		
女	65(48.15)	72(53.33)		
病理分期			0.202	0.840
Ⅰ	42(31.11)	38(28.15)		
Ⅱ	46(34.07)	51(37.78)		
Ⅲ	47(34.81)	46(34.07)		
肿瘤部位			0.382	0.826
胃上部	31(22.96)	34(25.19)		
胃中部	35(25.93)	37(27.41)		
胃下部	69(51.11)	64(47.41)		
肿瘤最大直径(cm)	3.32 ± 1.25	3.40 ± 1.16	0.545	0.586
组织学分型			0.727	0.394
分化型	66(48.89)	73(54.07)		
未分化型	69(51.11)	62(45.93)		
手术途径			0.943	0.331
腹腔镜	109(80.74)	115(85.19)		
开腹	26(19.26)	20(14.81)		
手术方式			0.524	0.770
远端胃大部切除术	61(45.19)	65(48.15)		
近端胃大部切除术	2(1.48)	1(0.74)		
全胃切除术	72(53.33)	69(51.11)		
消化道重建方式			1.009	0.799
毕Ⅰ式	30(22.22)	36(26.67)		
毕Ⅱ式	31(22.96)	29(21.48)		
食管-残胃吻合	2(1.48)	1(0.74)		
Roux-en-Y吻合	72(53.33)	69(51.11)		
淋巴结清扫范围			0.472	0.790
D_1	33(24.44)	36(26.67)		
D_{1+}	43(31.85)	38(28.15)		
D_2	59(43.70)	61(45.19)		
手术时间(min)	240.51 ± 20.36	195.78 ± 32.44	13.570	<0.001
术中出血量(mL)	250.47 ± 35.92	104.36 ± 28.51	37.019	<0.001
淋巴结清扫数目(枚)	25.48 ± 3.11	24.96 ± 3.05	1.387	0.167
合并疾病				
糖尿病	26(19.26)	4(2.96)	18.150	<0.001
高血压	7(5.19)	2(1.48)	1.839	0.175
冠心病	4(2.96)	8(5.93)	1.396	0.238
术后留置胃管时间(d)	5.12 ± 0.67	3.01 ± 0.59	27.461	<0.001

Th2[OR (95%CI): 0.337(0.131-0.869)]、ALB[OR (95%CI): 0.484(0.256-0.914)]均是老年胃癌根治术后肺部感染的相关保护因素(P<0.05). 见表3.

2.4 老年胃癌根治术后肺部感染的列线图预测模型 基于二元Logistic回归分析筛选出来的相关危险因素(手术时间、术中出血量、糖尿病、术后留置胃管时间、TNF-α)和相关保护因素(Th1/Th2、ALB), 构建预测老年胃癌根治术后肺部感染的列线图预测模型, 见图1. 从该列线图模型可知, 只要获取了患者手术时间、术中出血量、糖尿病、术后留置胃管时间、Th1/Th2、TNF-α、ALB取值, 可分别从得到其风险评分, 各项取和即为总风险评分, 最终直观得到每例患者对应的感染预测风险, 结果表明, 手术时间、术中出血量、糖尿病、术后留置胃管时间、TNF-α越大, 预测风险越大, Th1/Th2、ALB

表 2　两组术前Th1/Th2、TNF-α、ALB比较(mean ± SD)

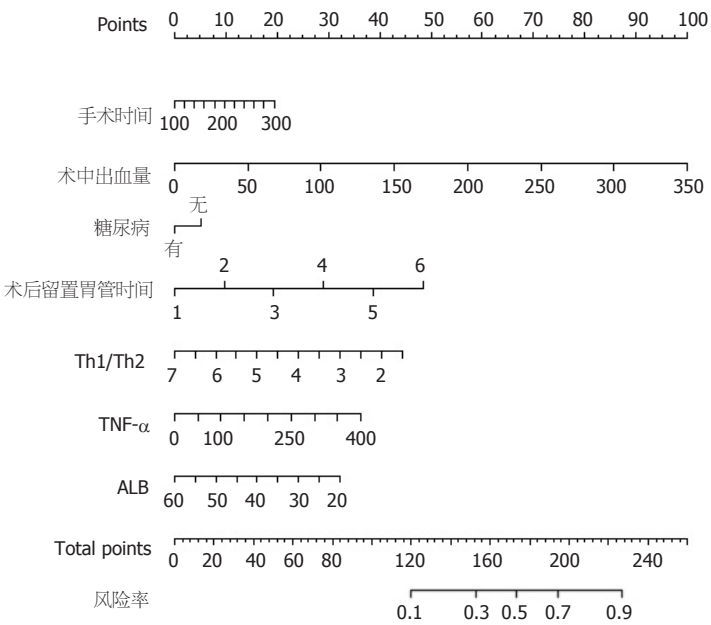
指标	感染组(n = 135)	对照组(n = 135)	t	P
Th1/Th2	2.56 ± 0.47	4.14 ± 0.76	20.544	<0.001
TNF-α(pg/mL)	213.39 ± 50.66	128.57 ± 32.18	16.421	<0.001
ALB(g/L)	32.64 ± 5.09	44.70 ± 5.35	18.976	<0.001

Th1/Th2: 辅助性T细胞1/辅助性T细胞2; TNF-α: 肿瘤坏死因子-α; ALB: 白蛋白.

表 3　老年胃癌根治术后肺部感染的二元Logistic回归分析

影响因素	β	SE	Wald χ^2	OR(95%CI)	P
手术时间	2.563	0.743	11.895	12.969(1.103-152.489)	<0.001
术中出血量	2.342	0.701	11.159	10.399(1.087-99.475)	<0.001
糖尿病	2.490	0.689	13.064	12.066(1.925-75.625)	<0.001
术后留置胃管时间	2.526	0.725	12.140	12.505(3.184-49.113)	<0.001
Th1/Th2	-1.086	0.315	11.897	0.337(0.131-0.869)	<0.001
TNF-α	2.635	0.756	12.146	13.940(2.428-80.029)	<0.001
ALB	-0.726	0.224	10.512	0.484(0.256-0.914)	<0.001

Th1/Th2: 辅助性T细胞1/辅助性T细胞2; TNF-α: 肿瘤坏死因子-α; ALB: 白蛋白.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i11.456 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

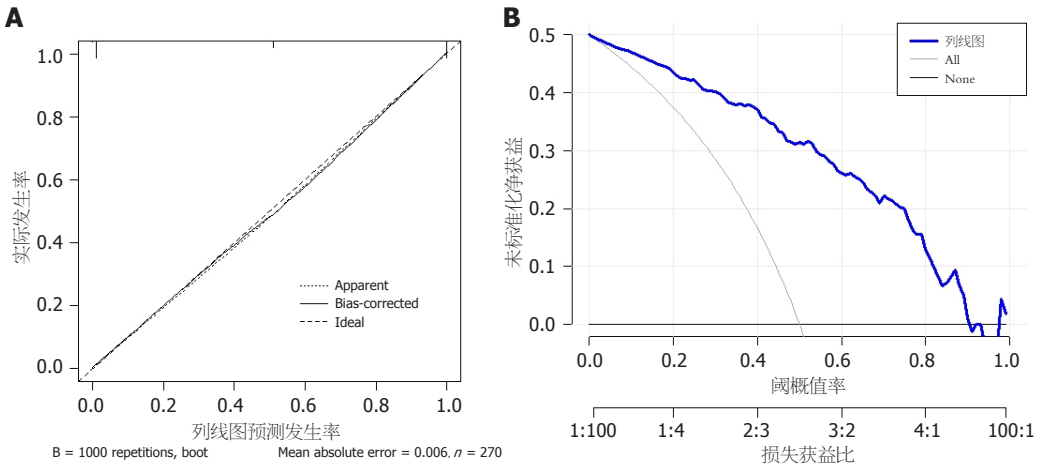
图 1　老年胃癌根治术后肺部感染的列线图预测模型. Th1/Th2: 辅助性T细胞1/辅助性T细胞2; TNF-α: 肿瘤坏死因子-α; ALB: 白蛋白.

越大, 预测风险越小.

2.5 列线图预测模型的检验　对老年胃癌根治术后肺部感染的列线图预测模型进行评价和外部验证, 其预测风险能力指数(concordance index, C-index)达0.985, 处于较高水平; 运用相同中心不同时期270例患者的数据进行外部验证显示, 该列线图校准度为0.826, 预测曲线、校准曲线、理想曲线符合度良好, 模型与实际观测结果有较好的一致性; 绘制DCA曲线显示, 该列线图模型具有明显的正向净收益, 在预测术后肺部感染方面拥有良好的临床效用, 见图2.

3 讨论

近年来我国感染检出率呈上升趋势, 故加强防控是必要的[11]. 与年轻人群相比, 老年胃癌根治术后肺部感染风



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i11.456 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 2　老年胃癌根治术后肺部感染的列线图预测模型. A: 列线图的外部验证曲线图; B: 列线图模型的DCA曲线图.

险增大[12]. 本研究针对老年人群进行研究, 结果显示, 感染组手术时间长于对照组, 术中出血量高于对照组, 糖尿病患者多于对照组, 提示以上因素与老年感染有关. 既往报道显示[13], 手术时间、术中出血量、糖尿病与胃癌根治术后肺部感染有关, 本研究结论与之相似. 且本研究还发现, 术后留置胃管时间亦与老年感染有关, 原因在于留置胃管是一种侵入性操作, 增加了口腔/呼吸道与外界的接触, 使病原菌定植风险增加.

机体感染类疾病的发生与免疫系统功能密不可分. Th1、Th2均来源于$CD4^+$ T淋巴细胞, 其中Th1主要介导细胞免疫应答, Th2主要功能是促进B细胞激活分化, 介导体液免疫[14]. 研究发现[15], Th1/Th2对免疫系统稳态具有积极意义, 若Th1处于优势, 则免疫功能较强, 若Th2处于优势, 则会抑制免疫功能, 促进炎症反应. 本研究结果显示, 感染组术前Th1/Th2低于对照组, 术前Th1/Th2是老年胃癌根治术后肺部感染的相关保护因素. 赵磊等[16]研究显示, 脑梗死合并肺部感染患者Th1/Th2低于未合并肺部感染患者, 提示Th1/Th2与肺部感染有关. Th1/Th2越大, 预测风险越小, 检测Th1/Th2有助于预测老年胃癌根治术后肺部感染的概率, 若通过检测发现, 患者术前Th1/Th2处于较低水平, 提示其免疫功能减弱, 术后可能发生感染, 应优化手术流程, 通过减少手术时间和术中出血量, 预防性应用抗菌药物, 增强患者营养等方法降低患者感染的风险, 促进病情的良好转归.

TNF-α是一种重要的生物活性细胞因子, 主要由单核巨噬细胞分泌, 与TNF-α野生基因型相比, TNF-α突变基因型个体不仅肺炎易感性增加, 且发生肺炎后病情更严重[17]. 高水平TNF-α可介导肺部炎症反应与炎性损伤[18,19]. 减少TNF-α, 可通过抑制线粒体分裂和线粒体自噬诱导的肺上皮炎症反应, 抑制肺部感染[20]. 本研究结果显示, 感染组术前TNF-α高于对照组, 是老年胃癌根治术后肺部感染的相关危险因素, 提示TNF-α是老年胃癌根治术后肺部感染的一个潜在预测因子. 刘欣等报道[21], TNF-α在老年肺炎克雷伯菌感染患者中水平升高, 与感染严重程度和预后有关. 一方面TNF-α与机体T淋巴细胞免疫功能呈负相关, 水平越高, 机体免疫功能越差, 感染风险越高; 另一方面TNF-α能在基因水平影响肺部感染的发生, 因此检测术前TNF-α有助于预测术后肺部感染的概率[22,23].

ALB承担着体内代谢物质运输、维持血液胶体渗透压等作用, 是机体的一个营养学指标. 本研究结果显示, 与未发生感染患者比较, 发生感染患者术前ALB明显降低, 与既往报道结论相似[24]. 单核细胞进入组织间隙的活化对ALB具有依赖性, 当ALB水平降低, 可使单核细胞活化异常, 出现过早凋亡, 降低巨噬细胞活力, 影响机体免疫功能, 并进一影响术后肺部感染的概率. 但沈荐等[25]报道显示, 胃癌根治术后肺部感染与未感染患者ALB水平无明显差异, 即与肺部感染发生无关, 本研究结论与之不同, 其原因除与纳入研究对象的数量有关外, 还可能与纳入患者的肿瘤学信息如分期、分化程度不同等有关, 造成研究对象ALB分布均衡性不同, 从而影响了数据的统计结果, 下一步仍需增加质控措施进行进一步的研究.

在以上研究基础上, 本研究基于二元Logistic回归分析筛选出来的相关因素构建预测术后肺部感染的列线图模型, 其C-index达0.985, 呈现出较高的预测能力, 且经外部数据验证发现, 所构建的模型与实际观测结果一致性良好, 并具有明显的正向净获益, 临床效用良好, 提示本研究所构建的预测模型具有临床实用价值, 可作为预测老年胃癌根治术后肺部感染的一种潜在手段. 若通过

该模型预测发现, 患者术后发生感染的概率较高, 可从围手术期多个环节进行管控, 加强预防意识和预防管理, 反之可按照相关规范常规处理, 从而保证医疗资料的合理分配与使用, 增加患者获益.

4 结论

综上, 术前Th1/Th2、TNF-α、ALB均与老年胃癌根治术后肺部感染有关, 基于基线相关资料与以上三指标所构建的模型具有较好的预测能力和临床效用, 可作为预测术后肺部感染的一个潜在方案, 指导临床进行围手术期管理.

文章亮点

实验背景

胃癌根治术需将原发病灶完全切除, 对于老年群体, 麻醉用药易引起交感神经敏感、血氧供给减低, 进而损伤心肺功能, 且术中气管插管、拔管可增加外源病菌进入呼吸道、肺部的风险, 加大术后肺部感染概率.术后肺部感染既会降低手术治疗效果, 又加重患者身体负担、经济负担.探寻有效预测术后肺部感染的检测指标对老年胃癌患者预后改善具有积极意义.

实验动机

研究老年胃癌根治术后肺部感染与术前机体免疫状态指标[辅助性T细胞1(helper T cells 1, Th1)/辅助性T细胞2(helper T cells 2, Th2)]、炎症反应指标[肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、白蛋白(albumin, ALB)]及患者临床资料的联系, 拟为老年胃癌患者术后肺部感染预测提供新的检测指标及研究方向.

实验目标

本研究主要目标在于探讨术前Th1/Th2、TNF-α、ALB与老年胃癌根治术后肺部感染关系及预测效能.实现了临床资料、术前Th1/Th2、TNF-α、ALB的联合预测, 联合预测列线图模型的建立、评价及验证表明术前Th1/Th2、TNF-α、ALB对术后肺部感染具有重要预测价值.

实验方法

收集患者人口学资料、肿瘤学信息、合并疾病及手术相关情况, 统计术前Th1/Th2、TNF-α、ALB, 进行Logistic回归分析, 运用R语言绘制列线图模型, 综合上述因素进行老年胃癌根治术后肺部感染预测, 并绘制预测曲线、校准曲线、理想曲线、决策曲线对该列线图模型的临床效用进行评价.

实验结果

手术时间、术中出血量、糖尿病、术后留置胃管时间、TNF-α、Th1/Th2、ALB均可影响老年胃癌根治术后肺部感染, 基于上述因素构建列线图预测模型, 该模型对老年胃癌根治术后肺部感染的C-index值达0.985, 校准度达0.826,正向净收益明显.

实验结论

本研究发现老年胃癌患者根治术术前免疫状态、机体炎症反应程度对术后肺部感染具有重要影响, 综合考虑合并疾病、手术相关情况等, 基于Logistic回归分析所得的相关影响因素构建列线图模型, 发现此类患者术后肺部感染风险较高, 证实手术时间、术中出血量、糖尿病、术后留置胃管时间对术后肺部感染的影响, 术前针对性调整免疫状态, 抑制炎症反应有利于预防术后肺部感染.

展望前景

研究对象的数量、肿瘤学信息等差异可能影响检测指标分布的均衡性与数据统计结果, 未来需进一步增加质控措施, 提高所纳入研究对象的多样性、均衡性, 证实老年胃癌患者根治术术前免疫功能状态、炎症反应对术后肺部感染的影响.

5 参考文献

1 Zheng HL, Lin J, Huang CM. [Technical difficulties and countermeasures of digestive tract reconstruction in robotic radical gastrectomy for gastric cancer]. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi* 2022; 25: 392-395 [PMID: 35599393 DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20220304-00083]

2 白静, 巴楠, 张小娟, 刘方, 李宇辉. 胃癌根治术后肺部感染病原菌及危险因素. 中华医院感染学杂志 2020; 30: 3316-3320 [DOI: 10.11816/cn.ni.2020-200007]

3 Ernst CM, Braxton JR, Rodriguez-Osorio CA, Zagieboylo AP, Li L, Pironti A, Manson AL, Nair AV, Benson M, Cummins K, Clatworthy AE, Earl AM, Cosimi LA, Hung DT. Adaptive evolution of virulence and persistence in carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae. *Nat Med* 2020; 26: 705-711 [PMID: 32284589 DOI: 10.1038/s41591-020-0825-4]

4 Zhang P, Shi Q, Hu H, Hong B, Wu X, Du X, Akova M, Yu Y. Emergence of ceftazidime/avibactam resistance in carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae in China. *Clin Microbiol Infect* 2020; 26: 124.e1-124.e4 [PMID: 31494252 DOI: 10.1016/j.cmi.2019.08.020]

5 Michels JR, Nazrul MS, Adhikari S, Wilkins D, Pavel AB. Th1, Th2 and Th17 inflammatory pathways synergistically predict cardiometabolic protein expression in serum of COVID-19 patients. *Mol Omics* 2022; 18: 408-416 [PMID: 35284913 DOI: 10.1039/d2mo00055e]

6 Pandey P, Karupiah G. Targeting tumour necrosis factor to ameliorate viral pneumonia. *FEBS J* 2022; 289: 883-900 [PMID: 33624419 DOI: 10.1111/febs.15782]

7 蒋焦, 陈大琴. TNF-α诱导蛋白3基因单核苷酸变异与支原体肺炎易感性及严重程度的相关性研究. 中国国境卫生检疫杂志 2021; 44: 188-193 [DOI: 10.16408/j.1004-9770]

8 Yang X, Wang L, Zheng L, Wu J, Liu J, Hao Z, Zhang S, Wu B, Liu M, Wang D. Serum Albumin as a Potential Predictor of Pneumonia after an Acute Ischemic Stroke. *Curr Neurovasc Res* 2020; 17: 385-393 [PMID: 32407279 DOI: 10.2174/1567202617666200514120641]

9 中华医学会肿瘤学分会, 中华医学会杂志社. 中华医学会胃癌临床诊疗指南(2021版). 中华医学杂志 2022; 102: 1169-1189 [DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20220127-00197]

10 中华医学会呼吸病学分会感染学组. 中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南(2018年版). 中华结核和呼吸杂志 2018; 41: 255-280 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939]

11 杨淮丽, 田静, 袁苑, 杨昀. 普通外科患者术后院内感染的危险因素分析. 中国消毒学杂志 2020; 37: 875-878 [DOI: 10.11726/j.issn]

12 王坤, 张玉盼, 杨亚鹏. 胃癌根治术后手术部位感染的病原学特征及危险因素分析.实用中西医结合临床 2022; 22: 89-92 [DOI: 10.13638/j.issn.1671-4040]

13 Shibasaki S, Suda K, Nakauchi M, Nakamura K, Kikuchi K, Inaba K, Uyama I. Non-robotic minimally invasive gastrectomy as an independent risk factor for postoperative intra-abdominal infectious complications: A single-center, retrospective and propensity score-matched analysis. *World J Gastroenterol* 2020; 26: 1172-1184 [PMID: 32231421 DOI: 10.3748/wjg.v26.i11.1172]

14 Akinosoglou K, Delastic AL, Dimakopoulou V, Marangos M, Gogos C. Elements of Th1/Th2 response and disease severity in COVID-19 patients: A short report. *J Med Virol* 2022; 94: 404-406 [PMID: 34460125 DOI: 10.1002/jmv.27313]

15 Howard FHN, Kwan A, Winder N, Mughal A, Collado-Rojas C, Muthana M. Understanding Immune Responses to Viruses-Do Underlying Th1/Th2 Cell Biases Predict Outcome? *Viruses* 2022; 14 [PMID: 35891472 DOI: 10.3390/v14071493]

16 赵磊, 薛剑, 王瑜玲, 史学晗, 巩东, 荣萌萌. 脑梗死合并肺部感染病人Th1/Th2、CRP/ALB比值和NLR变化及临床意义. 中西医结合心脑血管病杂志 2021; 19: 1388-1391 [DOI: 10.12102/j.issn.1672-1349]

17 Zhang S, Zhan L, Zhu Y, Sun H, Xu X. Tumor Necrosis Factor Alpha Gene Polymorphisms Increase Susceptibility to Adenovirus Infection in Children and Are Correlated with Severity of Adenovirus-Associated Pneumonia. *Genet Test Mol Biomarkers* 2020; 24: 761-770 [PMID: 33270503 DOI: 10.1089/gtmb.2020.0122]

18 Zhang L, Yan H, Wang H, Wang L, Bai B, Ma Y, Tie Y, Xi Z. MicroRNA (miR)-429 Promotes Inflammatory Injury by Targeting Kruppel-like Factor 4 (KLF4) in Neonatal Pneumonia. *Curr Neurovasc Res* 2020; 17: 102-109 [PMID: 32003671 DOI: 10.2174/1567202617666200128143634]

19 Jia F, Wang G, Xu J, Long J, Deng F, Jiang W. Role of tumor necrosis factor-α in the mortality of hospitalized patients with severe and critical COVID-19 pneumonia. *Aging (Albany NY)* 2021; 13: 23895-23912 [PMID: 34725309 DOI: 10.18632/aging.203663]

20 Chen YC, Sung HC, Chuang TY, Lai TC, Lee TL, Lee CW, Lee IT, Chen YL. Vitamin D(3) decreases TNF-α-induced inflammation in lung epithelial cells through a reduction in mitochondrial fission and mitophagy. *Cell Biol Toxicol* 2022; 38: 427-450 [PMID: 34255241 DOI: 10.1007/s10565-021-09629-6]

21 刘欣, 曹雯雯, 白冰. TNF-α、NLRP3、CRP/ALB与老年碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌感染病情程度的关系及对预后的影响. 实用医学杂志 2021; 37: 3174-3178 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725]

22 Kotsaki A, Raftogiannis M, Routsi C, Baziaka F, Kotanidou A, Antonopoulou A, Orfanos SE, Katsenos C, Koutoukas P, Plachouras D, Mandragos K, Giamarellos-Bourboulis EJ. Genetic polymorphisms within tumor necrosis factor gene promoter region: a role for susceptibility to ventilator-associated pneumonia. *Cytokine* 2012; 59: 358-363 [PMID: 22609212 DOI: 10.1016/j.cyto.2012.04.040]

23 何雯, 毕良学, 王宁玲. 支气管哮喘患儿白介素、TNF-α与肺功能及免疫功能的关系研究. 临床输血与检验 2020; 22: 638-642 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-2587]

24 Qiao YQ, Zheng L, Jia B, Wang WH, Zheng XH, Fan LL, Xie YB, Tian YT. Risk factors for surgical-site infections after radical gastrectomy for gastric cancer: a study in China. *Chin Med J (Engl)* 2020; 133: 1540-1545 [PMID: 32568869 DOI: 10.1097/CM9.0000000000000860]

25 沈荐, 李敏哲, 杜燕夫. 影响腹腔镜胃癌根治术后肺部感染的多因素分析. 中国微创外科杂志 2021; 21: 700-704 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6604]

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6月8日; 31(11): 464-469

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i11.464

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

临床实践 CLINICAL PRACTICE

瞬时弹性成像技术对原发性胆汁性肝硬化、自身免疫性肝炎的鉴别及与肝脏纤维化程度、肝功能的相关性研究

张兆辉, 庄轶超, 杨文宪

张兆辉, 金华市中心医院普通外科 浙江省金华市 321099

庄轶超, 金华市金东区澧浦镇中心卫生院外科 浙江省金华市 321041

杨文宪, 永康市第一人民医院外一科 浙江省永康市 321300

张兆辉, 本科, 研究方向为普外科.

作者贡献分布: 张兆辉负责课题立项设计和项目实施; 庄轶超资料收集; 杨文宪负责数据统计和后期总结.

通讯作者: 张兆辉, 主治医师, 321099, 浙江省金华市明月街351号, 浙江省金华市中心医院普通外科. renjitangshank@163.com

收稿日期: 2023-02-27
修回日期: 2023-04-04
接受日期: 2023-05-24
在线出版日期: 2023-06-08

Correlation of Fibroscan parameter with degree of liver fibrosis and liver function and its value for differential diagnosis of primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis

Zhao-Hui Zhang, Yi-Chao Zhuang, Wen-Xian Yang

Zhao-Hui Zhang, Department of General Surgery, Jinhua Central Hospital, Jinhua 321099, Zhejiang Province, China

Yi-Chao Zhuang, Department of Surgery, Lipu Town Central Health Center, Jindong District, Jinhua 321041, Zhejiang Province, China

Wen-Xian Yang, Department of Surgery, The First People's Hospital of Yongkang, Yongkang 321300, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Zhao-Hui Zhang, Attending Physician, Department of General Surgery, Jinhua Central Hospital, No. 351 Mingyue Street, Jinhua 321099, Zhejiang Province, China. renjitangshank@163.com

Received: 2023-02-27
Revised: 2023-04-04
Accepted: 2023-05-24
Published online: 2023-06-08

Abstract

BACKGROUND

The use of transient elastography for the differential diagnosis of non-alcoholic fatty liver and chronic hepatitis B has been increasing, but little research has been done to differentiate primary biliary cirrhosis from autoimmune hepatitis (AIH) by using this technique.

AIM

To investigate the identification of primary biliary cirrhosis (PBC) and autoimmune hepatitis (AIH) by transient elastography (Fibroscan) and its correlation with the degree of liver fibrosis and liver function.

METHODS

A total of 89 patients with PBC admitted to our hospital from February 2020 to February 2022 were selected as a research group, and 89 patients with AIH treated during the same period were included as a control group. Fibroscan parameter [liver stiffness (LSM value)] and liver function indexes [alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), B cell activating factor (BAFF), and Klotho protein] were calculated, and the correlation of LSM value with the degree of liver fibrosis and liver function indexes was assessed by Spearman correlation analysis. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was performed to assess the value of LSM value and liver function indexes in the differential diagnosis of PBC and AIH.

RESULTS

The LSM value of the study group was significantly higher

than that of the control group ($P < 0.05$). The proportion of patients with stages III and IV liver fibrosis and the levels of serum ALT, AST, and BAFF in the study group were significantly higher than those of the control group, and the level of Klotho protein was significantly lower than that of the control group ($P < 0.05$). LSM values were positively correlated with the degree of liver fibrosis, ALT, AST, and BAFF, and negatively correlated with Klotho protein ($P < 0.05$).

CONCLUSION

LSM value is closely related to the degree of liver fibrosis and liver function, and further studies are needed to explore the value of transient elastography for the differential diagnosis of PBC and AIH.

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

Key Words: Primary biliary cirrhosis; Autoimmune hepatitis; Transient elastography; Liver fibrosis; Liver function

Citation: Zhang ZH, Zhuang YC, Yang WX. Correlation of Fibroscan parameter with degree of liver fibrosis and liver function and its value for differential diagnosis of primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(11): 464-469
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i11/464.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i11.464

摘要

背景

目前瞬时弹性成像技术已逐渐应用非酒精性脂肪肝、慢性乙肝等鉴别诊断, 但有关其同时鉴别原发性胆汁性肝硬化和自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)鲜有研究.

目的

探讨瞬时弹性成像技术对原发性胆汁性肝硬化、AIH的鉴别及与肝脏纤维化程度、肝功能的相关性.

方法

选取2020-02/2022-02我院收治的89例原发性胆汁性肝硬化患者作为研究组, 同期纳入89例AIH患者作为对照组. 统计2组瞬时弹性成像技术参数[肝硬度(liver stiffness measurement, LSM)]、肝功能指标[丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、B细胞激活因子(b cell activating factor, BAFF)、Klotho蛋白], Spearman分析LSM值与肝脏纤维化程度、肝功能指标相关性, 绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析LSM值、肝功能指标对原发性胆汁性肝硬化、AIH鉴别诊断价值.

结果

研究组LSM值高于对照组($P<0.05$); 研究组III-IV期所占比例及血清ALT、AST、BAFF水平高于对照组, Klotho蛋白水平低于对照组($P<0.05$); LSM值与肝纤维化程度、ALT、AST、BAFF呈正相关, 与Klotho蛋白呈负相关($P<0.05$); ROC显示, LSM值诊断原发性胆汁性肝硬化价值的AUC为0.846(95%CI: 0.785-0.896), 高于ALT、AST、BAFF、Klotho蛋白.

结论

瞬时弹性成像技术参数与肝脏纤维化程度、肝功能密切相关, 对准确鉴别原发性胆汁性肝硬化和AIH, 尚需进一步研究, 探索鉴别诊断参数值.

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

关键词: 原发性胆汁性肝硬化; 自身免疫性肝炎; 瞬时弹性成像技术; 肝纤维化; 肝功能

核心提要: 自身免疫性肝炎与原发性胆汁性肝硬化临床表现症状相似, 极易混淆. 瞬时弹性成像技术具有无创、无痛、快捷等优势, 为自身免疫性肝病鉴别诊断及治疗提供一定参考信息.

文献来源: 张兆辉, 庄轶超, 杨文宪. 瞬时弹性成像技术对原发性胆汁性肝硬化、自身免疫性肝炎的鉴别及与肝脏纤维化程度、肝功能的相关性研究. 世界华人消化杂志 2023; 31(11): 464-469
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i11/464.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i11.464

0 引言

自身免疫性肝病是由患者自身免疫机制异常所致肝脏损伤病症, 涉及自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)、原发性胆汁性肝硬化, 两者临床表现症状相似, 无特异性, 误诊及漏诊可能性大[1,2]. 肝纤维化是肝炎向肝硬化发展的重要环节, 早期肝硬化及肝纤维化均具有可逆性, 早期识别肝纤维化进程并开展相关治疗尤为重要. 肝硬化活检是肝硬化诊断金标准, 但其属于侵入性操作, 不适用于临床筛查及动态监测[3]. 瞬时弹性成像技术以超声检查为基础, 利用低频弹性剪切波测定肝硬度(liver stiffness measurement, LSM), 现已广泛应用于慢性乙肝、非酒精性脂肪肝鉴别诊断[4,5], 但有关其同时鉴别原发性胆汁性肝硬化和AIH研究较少, 本研究对此展开研究, 并分析其与肝脏纤维化程度、肝功能关系, 现将结果报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2020-02/2022-02我院收治的89例原发性胆汁性肝硬化患者作为研究组, 同期纳入89例AIH患者作为对照组. 纳入标准: 对照组符合AIH诊断标准[6]; 研究

表 1　2组一般资料

组别	例数	性别(男/女)	年龄(岁)	BMI(kg/m^2)	高血压	糖尿病
研究组	89	40/49	48.16±4.42	19.11±0.65	15(16.85)	18(20.22)
对照组	89	37/52	46.92±5.66	18.89±0.87	10(11.24)	14(15.73)
χ^2/t		0.206	1.629	1.911	1.163	0.610
P		0.650	0.105	0.058	0.281	0.435

BMI: 体质量指数.

组符合原发性胆汁性肝硬化诊断标准[6]; 均为初治患者; 患者知晓并签署同意书. 排除标准: 其他肝脏疾病(病毒性肝炎、肝癌); 严重心脑血管疾病; 肥胖; 应用肝损害药物; 输血史; 酗酒史; 肝脏手术史; 其他严重免疫系统疾病(类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、HIV感染等)、其他影响研究结果疾病; 临床资料缺失, 且依从性差. 本研究经医院伦理委员会审核批准.

1.2 方法 瞬时弹性成像技术检查方法: 应用法国爱科森公司FibroScan502瞬时弹性成像扫描仪及M型探头, 受试者取平卧位, M型探头涂抹耦合剂, 自右侧腋前线至腋中线第7、8、9肋间进行扫描, 注意紧贴肋间隙中间部位, 共扫描10次, 取中位数为最终测定结果, 操作成功率≥60%, 四分位间距/中位数≤0.3, 以LSM值表示. 上述操作均由2名影像科医师完成, 意见不一致时请教上级医师, 得出统一结论.

肝脏纤维化程度[7]: 参照肝活检结果, 将肝脏纤维化划分为0期(正常)、Ⅰ期(汇管区纤维化, 未见纤维间隔)、Ⅱ期(汇管区纤维化, 少量纤维间隔)、Ⅲ期(间隔纤维化)、Ⅳ期(肝硬化, 假小叶形成)5个等级.

肝功能指标检测: 瞬时弹性成像技术检测后1 wk内采集空腹静脉血2 mL, 离心15 min(2500 r/min), 分离血清, 应用全自动生化分析仪(Olympus AU800)测定丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST), 酶联免疫吸附法测定Klotho蛋白、B细胞激活因子(B-cell activation factor, BAFF). 严格参数试剂盒说明书(上海通蔚实业有限公司)操作.

1.3 观察指标 (1)2组LSM值; (2)2组肝脏纤维化程度及肝功能指标; (3)LSM值与肝脏纤维化程度、肝功能指标关系; (4)LSM值、肝功能指标诊断效能.

统计学处理 应用SPSS 22.0软件包处理数据, 符合正态分布的计量资料以(mean±SD)表示, 组间比较采用独立样本t检验, 计数资料以n(%)表示, χ^2检验, Spearman分析各指标间相关性, 绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线及曲线下面积(area under the curve, AUC)分析各指标诊断效能, P<0.05表明差异有统计学意义.

2 结果

2.1 2组一般资料 2组性别、年龄、体质量指数、高血压、糖尿病比较, 差异无统计学意义. 见表1.

2.2 2组LSM值 研究组、对照组LSM值分别为(18.85±5.41)、(13.35±3.85), 组间比较差异有统计学意义(t=7.814, P<0.001).

2.3 2组不同肝脏纤维化程度、肝功能指标 研究组Ⅲ-Ⅳ期所占比例高于对照组, 血清ALT、AST、BAFF水平高于对照组, Klotho蛋白水平低于对照组(P<0.05). 见表2和3.

2.4 LSM值与肝脏纤维化程度、肝功能指标相关性 Spearman相关系数显示, LSM值与肝纤维化程度、ALT、AST、BAFF呈正相关, 与蛋白呈负相关(P<0.05). 见表4.

2.5 LSM值、肝功能鉴别诊断原发性胆汁性肝硬化、AIH价值 以原发性胆汁性肝硬化为阳性样本, AIH为阴性样本, 绘制ROC曲线, 结果显示, LSM值鉴别诊断原发性胆汁性肝硬化价值的AUC为0.846(95%CI: 0.785-0.896), 高于ALT、AST、BAFF、Klotho蛋白诊断价值. 见表5、图1.

3 讨论

原发性胆汁性肝硬化和AIH病理、病变性质均存在差异, 但两种疾病发病早期症状隐匿, 且临床症状相似, 早期鉴别诊断率低[8,9]. 肝穿刺活检虽具有良好诊断价值, 但由于其创伤性, 不适用于同一患者重复或多位点检查, 加以针刺方式获取肝组织量小, 无法反映肝脏整体纤维化水平[10,11]. 探索一种无创方案在自身免疫性肝病治疗及长期随访中存在显著现实意义.

瞬时弹性成像技术是最早经过证明的超声弹性成像技术, 具有便捷、无创等优点, 其原理是通过探头发出瞬时剪切波传递至脏器, 引起肝脏位移. 瞬时弹性成像技术取样容积约为肝脏穿刺活检的100倍, 在肝脏纤维化量化评估方面具有独特优势[12]. 相关研究表明, 瞬

表 2　2组不同肝纤维化程度*n*(%)

组别	例数	Ⅰ－Ⅱ期	Ⅲ－Ⅳ期
研究组	89	35(39.33)	54(60.67)
对照组	89	47(52.81)	42(47.19)
χ^2		3.256	
P		0.071	

表 3　2组肝功能指标(mean ± SD)

组别	例数	ALT(U/L)	AST(U/L)	BAFF(pg/mL)	Klotho蛋白(μg/L)
研究组	89	84.26 ± 25.21	70.81 ± 21.21	622.21 ± 186.63	3.24 ± 0.97
对照组	89	58.87 ± 17.68	48.52 ± 14.72	434.78 ± 130.35	4.25 ± 1.21
χ^2		7.780	8.145	7.767	6.144
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

ALT: 丙氨酸氨基转移酶; AST: 谷草转氨酶; BAFF: B细胞激活因子.

表 4　LSM值与肝脏纤维化程度、肝功能指标相关性

项目		肝脏纤维化程度	ALT	AST	BAFF	Klotho蛋白
LSM值	*r*	0.601	0.613	0.605	0.578	−0.589
	P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.05	<0.05

LSM: 肝硬度; ALT: 丙氨酸氨基转移酶; AST: 谷草转氨酶; BAFF: B细胞激活因子.

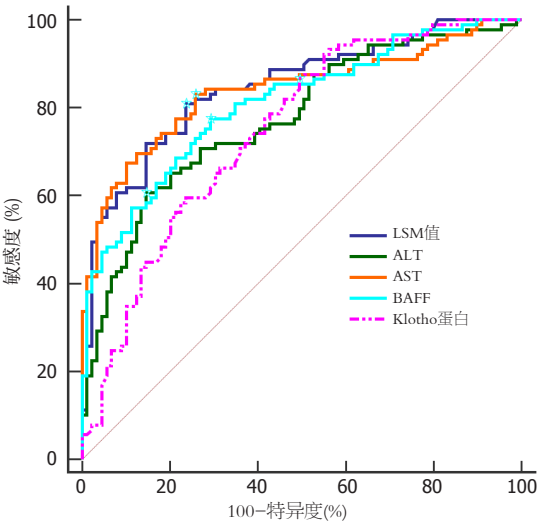
表 5　LSM值、肝功能鉴别诊断原发性胆汁性肝硬化、AIH价值

指标	AUC	95%CI	截断值	敏感度(%)	特异度(%)
LSM值	0.846	0.785–0.896	>17.21	80.90	76.40
ALT	0.775	0.706–0.834	>80.26	60.67	85.39
AST	0.839	0.777–0.890	>52.99	83.15	74.16
BAFF	0.809	0.744–0.864	>507.15	77.53	70.79
Klotho蛋白	0.747	0.676–0.809	≤4.28	86.52	50.56

LSM: 肝硬度; ALT: 丙氨酸氨基转移酶; AST: 谷草转氨酶; BAFF: B细胞激活因子; AUC: 曲线下面积; AIH: 自身免疫性肝炎.

时弹性成像技术检查期间, 剪切波在肝脏传播速度可反映肝脏内部纤维化程度, 肝脏内硬化程度越高, 剪切波传播速度越快[13]. 亦有学者指出, 肝脏纤维化程度越高, LSM值越大, 瞬时弹性成像技术诊断准确性越高[14]. 本研究数据显示, 研究组LSM值高于对照组(P<0.05), 提示LSM值在鉴别原发性胆汁性肝硬化和AIH中具有一定提示作用. 随着病情进展, AIH逐渐演变为原发性胆汁性肝硬化, 若未积极处理, 可破坏胆管细胞, 引起胆汁淤积、肝细胞大量坏死、部分胆管缺失、纤维增生等一系列病理变化, 最终导致肝脏纤维化, 升高LSM值. 但有学者指出, 瞬时弹性成像技术易受胆管系统炎症、肝脏水肿影响, 一旦出现肝脏水肿、胆管系统炎症, 均可升高LSM值, 临床实际中应尽可能避免上述因素影响[15]. 另统计2组肝穿刺活检测得肝纤维化分期显示, 研究组Ⅲ-Ⅳ期所占比例高达60.67%, 明显高于对照组47.19%, 进一步佐证原发性胆汁性肝硬化患者肝脏纤维化相对严重. Spearman相关系数显示, LSM值与肝脏纤维化分期呈显著正相关(r = 0.601), 与龚航等[16]研究观点相近, 该结果说明瞬时弹性成像技术参数可客观评价自身免疫性肝病患者肝脏纤维化程度, 在疾病鉴别及病情评估方面凸显明显优势.

本研究数据显示, 研究组血清ALT、AST、BAFF



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i11.464 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 1　LSM值、肝功能鉴别诊断原发性胆汁性肝硬化、AIH价值. LSM: 肝硬度; ALT: 丙氨酸氨基转移酶; AST: 谷草转氨酶; BAFF: B细胞激活因子; AIH: 自身免疫性肝炎.

水平高于对照组, Klotho蛋白水平低于对照组(P<0.05). ALT、AST是肝脏主要的生化指标, 其值越高提示肝脏损伤程度越大, 已得到临床学者广泛认可[17,18]. Klotho蛋白属抗衰老基因, 以往多用于抗衰老及肾脏疾病鉴别诊断, 近年研究发现, Klotho蛋白参与肝脏纤维化过程, 随着肝纤维化程度增加而升高, 可作为肝纤维化敏感检测指标[19]. BAFF是TNF家族成员之一, 一旦机体耐受状态被打破, 可出现自身反应性B细胞及自身抗体, 加强B细胞体液免疫反应, 升高BAFF值[20]. 相对于AIH患者来说, 原发性胆汁性肝硬化患者肝脏功能损伤相对严重, 故肝功能指标变化尤为明显. 相关性显示, LSM值与ALT、AST、BAFF呈正相关, 与Klotho蛋白呈负相关(P<0.05), 说明LSM值可量化原发性胆汁性肝硬化和AIH患者肝功能损伤程度. 绘制ROC曲线显示, LSM值诊断原发性胆汁性肝硬化价值的AUC为0.846, 高于ALT、AST、BAFF、Klotho蛋白, 可见瞬时弹性成像技术检查在原发性胆汁性肝硬化和AIH鉴别诊断中具有一定价值, 可为后续确定治疗方案及预后改善提供有利依据.

4 结论

综上所述, 瞬时弹性成像技术参数与肝脏纤维化程度、肝功能密切相关, 对准确鉴别原发性胆汁性肝硬化和AIH, 尚需进一步研究, 探索鉴别诊断参数值. 但本研究仍存在不足, 即单中心、样本量小, 日后需多中心、多渠道选取样本, 提高样本代表性进行更为深入研究证实.

文章亮点

实验背景

我国自身免疫性肝病的发病率远高于欧美国家, 危害性较大, 其中自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)和原发性胆汁性肝硬化的诊断容易被混淆, 造成误诊, 对患者的及时对症治疗产生影响.

实验动机

原发性胆汁性肝硬化和AIH在发病的早期不仅症状较轻, 而且相似度高, 导致早期诊断正确率低. 肝穿刺活检虽准确率高, 但其创伤性造成一定的应用局限性, 因此, 准确率高且无创的诊断技术将更有临床意义.

实验目标

瞬时弹性成像技术多被应用与肝脏相关疾病的诊断, 具有便捷、无创等优点, 本研究对原发性胆汁性肝硬化、AIH的鉴别及与肝脏纤维化程度、肝功能的相关性进行探讨.

实验方法

通过使用瞬时弹性成像技术进行诊断, 并辅以血生化和酶联免疫等血液学检测手段, 对肝纤维化程度和肝功能进行评价, 间接对影响诊断技术的性能进行观察和评价.

实验结果

与对照组相比, 研究组的LSM值、Ⅲ-Ⅳ期所占比例、血清ALT、AST、BAFF水平更高, Klotho蛋白水平更低. LSM值与肝纤维化程度、ALT、AST、BAFF呈正相关, 与蛋白呈负相关.

实验结论

瞬时弹性成像技术在原发性胆汁性肝硬化和AIH鉴别诊断中真确度较高, 临床价值显著, 可为后续确定治疗方

案及预后改善提供有利依据.

展望前景

瞬时弹性成像技术可以较准确鉴别AIH和原发性胆汁性肝硬化,但本研究属于单中心、样本量较小, 日后需多中心、增大样本量, 为诊断结论提供更准确的数据支持.

5 参考文献

1 徐艳, 于秉楠, 武剑. 自身免疫性肝炎和原发性胆汁性肝硬化患者自身免疫性甲状腺疾病流行率调查. 实用肝脏病杂志 2022; 25: 42-45 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2022.01.011]
2 Jiang Y, Xu BH, Rodgers B, Pyrsopoulos N. Characteristics and Inpatient Outcomes of Primary Biliary Cholangitis and Autoimmune Hepatitis Overlap Syndrome. *J Clin Transl Hepatol* 2021; 9: 392-398 [PMID: 34221925 DOI: 10.14218/JCTH.2021.00008]
3 田华, 余强, 游绍莉, 吕飒, 刘树红, 朱冰. 经颈静脉肝穿刺活检在疑难重症肝病诊治中的应用. 临床肝胆病杂志 2021; 37: 2874-2877 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.12.027]
4 张芳容, 王丽萍, 夏佳, 杨晓冬, 高斯媛, 李俊义. FibroScan,APRI和FIB-4监测慢性乙肝患者抗病毒治疗效果. 现代消化及介入诊疗 2020;25: 948-950 [DOI: 10.3969/j.issn.16722159.2020.07.027]
5 Yang A, Nguyen M, Ju I, Brancatisano A, Ryan B, van der Poorten D. Utility of Fibroscan XL to assess the severity of non-alcoholic fatty liver disease in patients undergoing bariatric surgery. *Sci Rep* 2021; 11: 14006 [PMID: 34234198 DOI: 10.1038/s41598-021-93294-6]
6 葛均波, 徐永健. 内科学(8版). 北京: 人民卫生出版社 2013: 412-143
7 季媛媛, 陈艳清, 程琳, 周海东. 凝血酶原时间是慢性乙型肝炎患者肝活检纤维化程度的独立危险因素. 肝脏 2021; 26: 400-402, 406 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-1704.2021.04.016]
8 张玉玲, 周瑾, 董宏伟. 超声点定量弹性成像技术对AIH和PBC患者肝纤维化诊断价值分析. 实用肝脏病杂志 2020; 23: 231-235 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2020.02.021]
9 Costa V, Moreira M, Costa R, Fontes J. Primary Biliary Cholangitis Overlap With Autoimmune Hepatitis? A Case Report. *J Med Cases* 2021; 12: 131-133 [PMID: 34434444 DOI: 10.14740/jmc3623]
10 李智, 刘楠, 章海滨, 邹建伟, 李雅谷, 倪才方. 1.5T封闭式超导磁共振引导经皮肝穿刺活检的临床应用. 介入放射学杂志 2021; 30: 288-291 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2021.03.015]
11 Di Tommaso L, Spadaccini M, Donadon M, Personeni N, Elamin A, Aghemo A, Lleo A. Role of liver biopsy in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2019; 25: 6041-6052 [PMID: 31686761 DOI: 10.3748/wjg.v25.i40.6041]
12 Oeda S, Tanaka K, Oshima A, Matsumoto Y, Sueoka E, Takahashi H. Diagnostic Accuracy of FibroScan and Factors Affecting Measurements. *Diagnostics (Basel)* 2020; 10 [PMID: 33198092 DOI: 10.3390/diagnostics10110940]
13 王民, 罗文萍, 张冠华, 赵新颜, 马红, 田瑛, 王宇. FibroTouch, FibroScan及ARFI在原发性胆汁性胆管炎相关肝纤维化中的诊断价值. 临床肝胆病杂志 2021; 37: 817-822 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.04.019]
14 陈维, 徐德翠. Fibroscan检测肝脾硬度预测乙型肝炎病毒相关肝硬化食管胃底静脉曲张的价值. 中西医结合肝病杂志 2021; 31: 645-647 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2021.07.018]
15 栗红江, 胡素玲, 何久胜, 何福亮, 刘震霞. 瞬时弹性成像技术(FibroScan)检测和血miR-21水平与乙肝肝硬化患者肝脏纤维化程度的关系及对预后的预测. 影像科学与光化学 2020; 38: 956-961 [DOI: 10.7517/issn.1674-0475.200503]
16 龚航, 李良平. FibroScan分别与GPR, APRI, NFS, FIB-4联合应用对慢性乙型肝炎合并非酒精性脂肪性肝病进展期肝纤维化的诊断价值比较. 临床肝胆病杂志 2020; 36: 541-545 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2020.03.014]
17 韩思静, 章阳, 高世娇, 邱博芸, 凡利敏. 血清Cys-C, TBA及血常规指标在乙肝肝硬化失代偿期患者中的应用价值分析. 标记免疫分析与临床 2021; 28: 932-936, 954 [DOI: 10.11748/bjmy.issn.1006-1703.2021.06.008]
18 靳睿, 王晓晓, 王力华, 马慧, 房继莲, 王豪, 饶慧瑛, 魏来, 封波. 抗线粒体抗体与原发性胆汁性胆管炎临床血清学和肝硬化指标的相关性. 中华消化杂志 2020; 40: 16-22 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2020.01.004]
19 Lee KJ, Jang YO, Cha SK, Kim MY, Park KS, Eom YW, Baik SK. Expression of Fibroblast Growth Factor 21 and β-Klotho Regulates Hepatic Fibrosis through the Nuclear Factor-κB and c-Jun N-Terminal Kinase Pathways. *Gut Liver* 2018; 12: 449-456 [PMID: 29699061 DOI: 10.5009/gnl17443]
20 Thapa M, Tedesco D, Gumber S, Elrod EJ, Han JH, Kitchens WH, Magliocca JF, Adams AB, Grakoui A. Blockade of BAFF Reshapes the Hepatic B Cell Receptor Repertoire and Attenuates Autoantibody Production in Cholestatic Liver Disease. *J Immunol* 2020; 204: 3117-3128 [PMID: 32332110 DOI: 10.4049/jimmunol.1900391]

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》2011年开始不再收取审稿费

本刊讯 为了方便作者来稿, 保证稿件尽快公平、公正的处理, 《世界华人消化杂志》编辑部研究决定, 从2011年开始对所有来稿不再收取审稿费. 审稿周期及发表周期不变.

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6月8日; 31(11): 470-476

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i11.470

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

临床实践 CLINICAL PRACTICE

仑伐替尼联合TACE治疗中晚期肝癌的疗效及对血清Ki-67、PCNA、GP73、GPC-3水平的影响

胡邵宁, 朱书渊, 魏燕斌

胡邵宁, 魏燕斌, 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内科 浙江省丽水市 323000

胡邵宁, 主治医师, 研究方向为老年病学.

基金项目: 丽水市本级公益性技术应用研究自筹项目, No. 2021sjzc050.

作者贡献分布: 胡邵宁负责文章立题撰写; 朱书渊负责收集资料素材; 魏燕斌负责数据统计.

通讯作者: 胡邵宁, 主治医师, 323000, 浙江丽水市莲都区联城街道北环路69号, 丽水市第二人民医院老年科. hui4894935083@163.com

收稿日期: 2023-03-11
修回日期: 2023-04-02
接受日期: 2023-05-24
在线出版日期: 2023-06-08

Lenvatinib in combination with transcatheter arterial chemoembolization for treatment of mid-late stage hepatocellular carcinoma: Efficacy and impact on serum Ki-67, PCNA, GP73, and GPC-3 levels

Shao-Ning Hu, Shu-Yuan Zhu, Yan-Bin Wei

Shao-Ning Hu, Yan-Bin Wei, Department of Geriatrics, The Second People's Hospital of Lishui City, Lishui 323000, Zhejiang Province, China

Shu-Yuan Zhu, Department of Gastroenterology, The Second People's Hospital of Lishui City, Lishui 323000, Zhejiang Province, China

Supported by: Lishui Municipal Public Welfare Technology Application Research Project, No. 2021sjzc050.

Corresponding author: Shao-Ning Hu, Attending Physician, Department of Geriatrics, The Second People's Hospital of Lishui City, No. 69 North Ring Road, Liancheng Street, Liandu District, Lishui 323000, Zhejiang Province, China. hui4894935083@163.com

Received: 2023-03-11
Revised: 2023-04-02
Accepted: 2023-05-24
Published online: 2023-06-08

Abstract

BACKGROUND

Most liver cancer patients are diagnosed at mid-late stages, and safe and effective anti-tumor treatment is crucial. Transcatheter arterial chemoembolization (TACE) can control tumor proliferation and invasion, while lenvatinib has anti-angiogenic effects. The combination of the two may have better therapeutic effects on mid-late stage liver cancer.

AIM

To evaluate the efficacy of lenvatinib in combination with TACE in the treatment of mid-late stage hepatocellular carcinoma and explore their effect on the levels of proliferating cell nuclear antigen 67 (Ki-67), proliferating cell nuclear antigen (PCNA), Golgi protein 73 (GP73), and glypicans-3 (GPC-3), which are indicators of tumor cell proliferation, infiltration, and metastasis.

METHODS

One hundred and two patients with mid-late stage hepatocellular carcinoma diagnosed at our hospital from January 2018 to May 2021 were retrospectively selected as study subjects and given different treatment regimens according to the differences in clinicopathological characteristics. The patients were divided into either a control group or an observation group, with 51 cases in each group. The control group was treated with TACE and the observation group was treated with lenvatinib combined with TACE. The disease remission rate, tumour

markers [carbohydrate antigen 199 (CA199) and alpha-fetoprotein (AFP)], liver function indexes [aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), alkaline phosphatase (ALP), and total bilirubin (TBIL)], serum Ki-67, PCNA, GP73, and GPC-3 levels, and adverse effects were compared between the two groups before and after treatment.

RESULTS

The disease remission rate in the observation group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). Serum AFP and CA199 levels decreased significantly in both groups after 2 mo of treatment compared with those before treatment, and the decrease was more significant in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). Serum Ki-67, PCNA, GP73, and GPC-3 were significantly lower in both groups after 2 mo of treatment than those before treatment, and the decrease was more significant in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). After 2 mo of treatment, there was no statistically significant difference in serum ALT, AST, ALP or TBIL levels between the two groups ($P > 0.05$). There was also no significant difference in the adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). At the 12 mo follow-up, there was one case of loss to follow-up in the observation group and two cases in the control group. The 12-mo survival rate of the observation group was signficantly higher than that of the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Lenvatinib in combination with TACE for the treatment of mid-late stage hepatocellular carcinoma improves disease remission rates, reduces serum Ki-67, PCNA, GP73, GPC-3, CA199, and AFP levels, reduces tumour malignancy, and improves survival rates without increasing the risk of liver function damage and adverse drug reactions.

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

Key Words: Advanced liver cancer; Renvatinib; Transcatheter arterial chemoembolization; Disease remission rate; Adverse reaction

Citation: Hu SN, Zhu SY, Wei YB.Lenvatinib in combination with transcatheter arterial chemoembolization for treatment of mid-late stage hepatocellular carcinoma: Efficacy and impact on serum Ki-67, PCNA, GP73, and GPC-3 levels. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(11): 470-476
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i11/470.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i11.470

摘要

背景

多数肝癌患者就诊时已进展至中晚期, 安全有效的抗肿瘤治疗方式十分重要. 肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)可控制肿瘤增殖、侵袭, 仑伐替尼有抗血管生成作用, 二者联合应用可能对中晚期肝癌治疗效果更佳.

目的

探究仑伐替尼联合TACE治疗中晚期肝癌的的疗效及对增殖指标细胞增殖核抗原67(proliferating cell nuclear antigen 67, Ki-67)、增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)、浸润转移指标高尔基体蛋白73(golgi protein 73, GP73)、磷脂酰肌醇蛋白聚糖(glypicans-3, GPC-3)水平的影响.

方法

回顾性选取我院2018-01/2021-05中晚期肝癌患者102例作为研究对象, 根据临床病理特征差异给予不同治疗方案, 并分组, 各51例. 对照组采取TACE治疗, 观察组采取仑伐替尼联合TACE治疗. 比较两组疾病缓解率、治疗前后肿瘤标志物[糖类抗原199(carbohydrate antigen 199, CA199)、甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)]、肝功能指标[谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)]、血清Ki-67、PCNA、GP73、GPC-3水平及不良反应.

结果

观察组疾病缓解率高于对照组($P<0.05$); 两组治疗2 mo后血清AFP、CA199水平较治疗前下降, 观察组低于对照组($P<0.05$); 治疗2 mo后两组血清Ki-67、PCNA、GP73、GPC-3低于治疗前, 观察组低于对照组($P<0.05$); 治疗2 mo后观察组血清ALT、AST、ALP、TBIL水平与对照组差异无统计学意义; 观察组不良反应与对照组无明显差异; 随访12 mo, 观察组失访1例, 对照组失访2例. 观察组12 mo生存率高于对照组($P<0.05$).

结论

仑伐替尼联合TACE治疗中晚期肝癌能提高疾病缓解率, 降低血清Ki-67、PCNA、GP73、GPC-3、CA199及AFP水平, 减轻肿瘤恶性程度, 提高生存率, 且不增加肝功能损伤风险与药物不良反应.

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

关键词: 中晚期肝癌; 仑伐替尼; 肝动脉化疗栓塞术; 疾病缓解率; 不良反应

核心提要: 本研究尝试探究仑伐替尼联合肝动脉化疗栓塞术治疗中晚期肝癌的疾病缓解率、不良反应的影响, 发现二者联合能提高中晚期肝癌疾病缓解率, 降低血清Ki-67、增殖细胞核抗原、高尔基体蛋白73、磷脂酰肌

醇蛋白聚糖、肿瘤标志物(糖类抗原199及甲胎蛋白)水平, 提高生存率, 且不增加不良反应.

文献来源: 胡邵宁, 朱书渊, 魏燕斌. 仑伐替尼联合TACE治疗中晚期肝癌的疗效及对血清Ki-67、PCNA、GP73、GPC-3水平的影响. 世界华人消化杂志 2023; 31(11): 470-476
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i11/470.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i11.470

0 引言

肝癌是临床常见消化道恶性肿瘤, 据统计, 肝癌发病率在所有恶性肿瘤中居于第三位, 死亡率居于第二位, 已成为全球范围内严重的公共卫生问题之一[1,2]. 早期肝癌无明显临床症状, 多数患者就诊时已进展至中晚期, 丧失最佳手术根治时间[3]. 近年来, 肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)成为临床治疗中晚期肝癌的主要手段, 可通过阻断肿瘤组织血供控制肿瘤增殖、侵袭, 从而达到抗肿瘤的目的[4]. 但研究表明[5,6], TACE术后出现的缺氧缺血现象会促使肿瘤新生血管形成, 增加肿瘤复发风险, 是TACE治疗失败的重要因素. 仑伐替尼属于抗血管生成药物, 可高选择性地结合生长因子受体, 竞争性抑制生长因子与其受体结合, 从而发挥抗肿瘤作用[7]. 目前关于仑伐替尼联合TACE的应用价值仍缺乏大量循证依据. 为此, 本研究尝试探究仑伐替尼联合TACE治疗中晚期肝癌的疾病缓解率、不良反应的影响. 报告如下.

1 材料和方法

1.1 材料 回顾性选取我院2018-09/2021-08中晚期肝癌患者102例作为研究对象, 按照治疗方案不同分组, 各51例. 两组年龄、性别、肿瘤直径、巴塞罗那分期、肝功能Child-Pugh分级、远处转移、合并门脉癌栓、慢性肝炎等一般资料均衡可比(P>0.05), 见表1. 本研究经我院伦理委员会审批通过.

(1)纳入标准: 均基于《原发性肝癌诊疗规范(2017年版)》标准经影像学(腹部彩超、肝脏CT等)、病理学(穿刺活检)检查首次确诊为原发性肝癌; 预计生存期>6 mo; 符合TACE治疗指征; 患者及家属均知情, 自愿签订知情同意书; 治疗前肾功能正常; 临床资料完整; (2)排除标准: 伴有活动性出血者; 合并精神病史、认知异常者; 心脑肾肺等其他重要脏器功能异常者; 存在其他肿瘤者; 凝血功能异常者; 对本研究药物过敏或存在药物禁忌者.

1.2 方法 (1)治疗方法根据临床病理特征制定: 对照组采取TACE治疗, 患者均取仰卧位, 常规消毒铺巾, 局麻, 采用改良Seldinger技术经右股动脉穿刺置管, 在导丝引导下将导管(5F)置入腹腔, 行肝动脉造影, 仔细观察肿瘤病灶部位、大小及血供等情况, 将洛铂(海南长安国际制药有限公司, 批准文号: 国药准字H20050308, 规格: 10 mg)40 mg、盐酸表柔比星(浙江海正药业股份有限公司, 批准文号: 国药准字H19990279, 规格: 10 mg)40 mg采用明胶海绵辅助栓塞处理. 术后下肢严格制动8 h, 卧床24 h, 密切监测患者生命体征. 观察组在对照组基础上给予仑伐替尼(Eisai GmbH, 批准文号: HJ20200044, 规格: 4 mg), 口服, 体质量<60 kg者起始剂量为8 mg/次, 1次/d, ≥60 kg者起始剂量为12 mg/次, 1次/d, 并根据患者实际情况合理调整剂量, 持续用药2 mo; (2)检测方法: 以化学发光法测定糖类抗原199(carbohydrate antigen 199, CA199)水平, 采用酶联免疫吸附法检测血清甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)、Ki-67、增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)、高尔基体蛋白73(golgi protein 73, GP73)、磷脂酰肌醇蛋白聚糖-3(glypicans-3, GPC-3)水平, 采用日本日立有限公司全自动生化分析仪(型号为7170A)检测血清谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)水平.

1.3 疗效评价标准[8] 肿瘤病灶消失, 维持时间>4 wk为完全缓解(complete remission, CR); 肿瘤病灶缩小≥50%, 维持时间>4 wk为部分缓解(partial remission, PR); 肿瘤病灶缩小<50%或增加<25%为稳定(stable disease, SD); 肿瘤病灶增加≥25%为进展(progressive disease, PD). 将CR、PR纳入疾病缓解率.

1.4 观察指标 (1)两组疾病缓解率; (2)两组治疗前、治疗2 mo后肿瘤标志物血清AFP、CA199水平; (3)两组治疗前、治疗2 mo后肿瘤恶性程度指标血清Ki-67、PCNA、GP73、GPC-3水平; (4)两组治疗前、治疗2 mo后血清ALT、AST水平; (5)两组不良反应; (6)两组生存预后, 随访12 mo统计对比两组生存率.

统计学处理 采用统计学软件SPSS 22.0处理数据, 计量资料均确认具备方差齐性且近似服从正态分布, 以mean±SD描述, 组间比较采用独立样本t检验; 计数资料用n(%)表示, χ^2检验. P<0.05表明差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组疾病缓解率 观察组疾病缓解率高于对照组(P<0.05), 见表2.

2.2 两组肿瘤标志物 两组治疗前血清AFP、CA199水平差异无统计学意义; 两组治疗2 mo后血清AFP、CA199水平较治疗前下降, 观察组低于对照组(P<0.05), 见表3.

2.3 两组血清Ki-67、PCNA、GP73、GPC-3水平 两组治疗前血清Ki-67、PCNA、GP73、GPC-3差异无统计

表 1　两组一般资料比较

资料	观察组(n = 51)	对照组(n = 51)	t/χ^2	P
性别			0.382	0.537
男	31(60.78)	34(66.67)		
女	20(39.22)	17(33.33)		
年龄(岁)	57.13 ± 6.65	58.02 ± 7.14	0.651	0.516
肿瘤直径(cm)	6.28 ± 0.61	6.19 ± 0.57	0.770	0.443
BCLC分期			0.158	0.691
B期	22(43.14)	24(47.06)		
C期	29(56.86)	27(52.94)		
肝功能Child-Pugh分级			0.166	0.685
A级	30(58.82)	32(62.75)		
B级	21(41.18)	19(37.25)		
远处转移	12(23.53)	10(12.61)	0.232	0.630
合并门脉癌栓	8(15.69)	5(9.80)	0.793	0.373
合并慢性肝炎	10(19.61)	11(21.57)	0.060	0.807

BCLC分期: 巴塞罗那分期.

表 2　两组疾病缓解率比较n(%)

组别	例数	CR	PR	SD	PD	疾病缓解率
观察组	51	1(1.96)	36(70.59)	9(17.65)	5(9.80)	37(72.55)
对照组	51	0(0.00)	27(52.94)	15(29.41)	9(17.65)	27(52.94)
χ^2						4.194
P						0.041

CR: 完全缓解; PR: 部分缓解; SD: 稳定; PD: 进展.

表 3　两组治疗前后肿瘤标志物比较(mean ± SD)

组别	例数	AFP(ng/mL)		CA199(U/mL)	
		治疗前	治疗2 mo后	治疗前	治疗2 mo后
观察组	51	51.38 ± 6.71	22.38 ± 5.12[a]	57.96 ± 5.36	22.45 ± 4.13[a]
对照组	51	50.96 ± 7.55	30.25 ± 6.64[a]	59.18 ± 6.62	31.16 ± 5.32[a]
t		0.297	6.703	1.023	9.236
P		0.767	<0.001	0.309	<0.001

[a]P<0.05, 与同组治疗前比较. AFP: 甲胎蛋白; CA199: 糖类抗原199.

学意义; 治疗2 mo后两组血清Ki-67、PCNA、GP73、GPC-3低于治疗前, 观察组低于对照组(P<0.05), 见表4、图1.

2.4 两组肝功能指标　两组治疗前、治疗2 mo后血清ALT、AST、ALP、TBIL水平差异无统计学意义, 见表5.

2.5 两组不良反应　观察组不良反应与对照组无明显差异, 见表6.

2.6 两组生存预后　随访12 mo, 观察组失访1例, 对照组失访2例. 观察组12 mo生存率为86.00%(43/50)高于对照组69.39%(34/49)(χ^2 = 3.951, P = 0.047).

3　讨论

肝癌具有发病率高、并发症多、预后差、死亡率高等特点, 相关资料显示, 我国每年约有11万人死于肝癌, 占全球范围内肝癌死亡人数的45%左右, 严重威胁我国居民生命健康及生存质量, 防治形势极为严峻[9,10]. 因此, 积极探索较为可靠、安全的治疗方案成为临床重要研究

表 4　两组治疗前后血清Ki-67、PCNA、GP73、GPC-3水平比较(mean ± SD)

时间	组别	例数	Ki-67(pg/mL)	PCNA(pg/mL)	GP73(μg/L)	GPC-3(μg/L)
治疗前	观察组	51	53.16 ± 13.79	452.38 ± 28.15	220.78 ± 23.34	19.15 ± 2.89
	对照组	51	51.72 ± 10.56	448.19 ± 30.07	216.59 ± 21.52	18.68 ± 3.04
	t		0.592	0.727	0.943	0.800
	P		0.555	0.469	0.348	0.426
治疗2 mo后	观察组	51	18.51 ± 7.10[a]	357.22 ± 23.34[a]	112.36 ± 18.76[a]	10.10 ± 1.47[a]
	对照组	51	24.39 ± 8.32[a]	392.05 ± 26.17[a]	138.77 ± 15.32[a]	13.24 ± 1.68[a]
	t		3.839	7.093	7.787	10.045
	P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

[a]*P*<0.05, 与同组治疗前比较. Ki-67: 细胞增殖核抗原67; PCNA: 增殖细胞核抗原; GP73: 浸润转移指标高尔基体蛋白73; GPC-3: 磷脂酰肌醇蛋白聚糖.

表 5　两组治疗前后肝功能指标比较(mean ± SD)

组别	例数	ALT(U/L)		AST(U/L)		ALP(U/L)		TBIL(μmol/L)	
		治疗前	治疗2 mo后	治疗前	治疗2 mo后	治疗前	治疗2 mo后	治疗前	治疗2 mo后
观察组	51	62.17 ± 7.23	58.73 ± 7.37	64.59 ± 8.81	60.55 ± 8.34	115.72 ± 28.64	96.27 ± 13.52	58.13 ± 13.39	46.52 ± 11.47
对照组	51	61.09 ± 6.67	60.94 ± 8.09	65.03 ± 7.56	63.71 ± 7.92	113.94 ± 27.72	95.82 ± 14.33	60.22 ± 15.48	44.89 ± 12.35
t		0.784	1.442	0.271	1.627	0.319	0.163	0.729	0.691
P		0.425	0.152	0.787	0.107	0.750	0.871	0.468	0.491

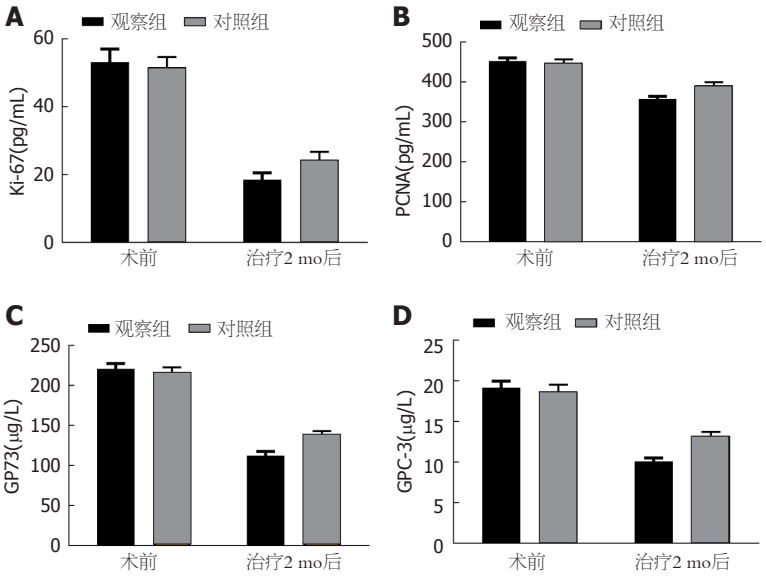
ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; ALP: 碱性磷酸酶; TBIL: 总胆红素.

表 6　两组不良反应比较*n*(%)

组别	例数	恶心呕吐	便秘	食欲下降	肾功能异常
观察组	51	13(25.49)	15(29.41)	14(27.45)	8(15.69)
对照组	51	11(21.57)	10(19.61)	16(31.37)	11(21.57)
χ^2		0.218	1.325	0.189	0.582
P		0.641	0.250	0.664	0.446

方向.

TACE是临床治疗中晚期肝癌的一线治疗方法, 对于无法进行手术切除治疗的中晚期肝癌患者而言, TACE可通过阻断肿瘤病灶血供达到控制肿瘤病情进展、延长生存期的目的[11]. 且相关研究表明[12], TACE可上调Fas在肝癌细胞中的表达, 抑制Bcl-xl表达, 从而加快肝癌细胞凋亡, 缩小肿瘤病灶. 但临床实践显示, 晚期肝癌患者经TACE治疗后仅少部分肿瘤病灶完全坏死, 多数肿瘤胞膜内外均可见存活的肿瘤细胞, 加之其在控制肿瘤新生血管方面作用欠佳, 导致术后肿瘤复发风险高, 需进行重复治疗, 极易损伤肝功能[13]. Makker等[14]报道证实, 仑伐替尼用于晚期子宫内膜癌具有良好治疗效果. 为此, 本研究尝试在TACE基础上给予仑伐替尼治疗中晚期肝癌患者, 结果显示, 观察组疾病缓解率显著高于对照组, 说明仑伐替尼联合TACE能显著提高治疗效果. 仑伐替尼属于新型靶向药物, 作为一种多靶点受体络氨酸激酶抑制剂, 对肿瘤血管生成相关通路具有控制作用, 其主要作用靶点包括cKIT、成纤维细胞生长因子受体1-4、血管内皮生长因子受体1-3等, 可经由以上靶点抑制肿瘤血管生成, 还可阻滞肿瘤细胞分裂、增殖, 从而加快肿瘤细胞坏死、凋亡, 达到抗肿瘤的目的, 有利于延长患者生存期[15,16]. AFP、CA199是临床常见肿瘤标志物, 可有效反映肿瘤发生发展情况[17]. Ki-67、PCNA、GP73、GPC-3作为细胞增殖相关, 可通过调节生长因子与受体之间的相互作用, 蛋白酶、胞外基质等结合, 影响信号传递, 对细胞生长、分化、肿瘤形成、转移发挥重要作用[18,19]. 本研究发现, 与TACE单独治疗相比, 仑伐替尼联合TACE治疗中晚期肝癌患者能显著降低血清AFP、CA199、Ki-67、PCNA、GP73、GPC-3水平, 提示两者联合在控制肿瘤进展、抑制肿瘤细胞生长方面



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i11.470 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 1　两组术前、治疗2 mo后Ki-67、PCNA、GP73、GPC-3比较. A: 两组术前、治疗2 mo后Ki-67比较; B: 两组术前、治疗2 mo后PCNA比较; C: 两组术前、治疗2 mo后GP73比较; D: 两组术前、治疗2 mo后GPC-3比较. Ki-67: 细胞增殖核抗原67; PCNA: 增殖细胞核抗原; GP73: 浸润转移指标高尔基体蛋白73; GPC-3: 磷脂酰肌醇蛋白聚糖.

具有明显优势. 分析原因, TACE能有效阻断病灶血流, 在此基础上, 仑伐替尼可有效抑制肿瘤新生血管生成, 控制肿瘤病灶侧支循环, 弥补TACE的局限性, 使得对肿瘤病灶血供的切断作用更为彻底有效, 从而致使肿瘤细胞无法增殖、侵袭, 进而明显降低肿瘤标志物水平[20,21]. 故仑伐替尼联合TACE在临床应用中具有较为突出的优势. 本研究结果还显示, 两者联合能够显著提高生存率, 与联合治疗时疗效增强有关.

此外, 除保障治疗效果外, 用药安全性亦是需要关注的重要因素[22,23]. 本研究结果显示, 治疗2 mo后, 两组血清ALT、AST、ALP、TBIL水平及不良发生率差异无统计学意义, 说明仑伐替尼联合TACE治疗不会增加肝功能损伤风险及药物不良反应. 但本研究中, 观察组胃肠道反应发生率高达29.41%, 提示临床在实际应用仑伐替尼中应重点关注胃肠道反应发生情况, 并及时采取对症处理措施, 控制胃肠道症状, 或视具体情况停药. 需注意的是, 若在服用仑伐替尼过程中患者出现动脉血栓栓塞, 则应永久停用仑伐替尼. 本研究局限性在于, 纳入样本少、随访时间短, 可能造成数据偏移, 需扩大样本量、延长随访时间, 以获取更为全面的数据支持.

4 结论

综上可知, 仑伐替尼联合TACE治疗中晚期肝癌能提高疾病缓解率, 降低血清Ki-67、PCNA、GP73、GPC-3、CA199及AFP水平, 减轻肿瘤恶性程度, 提高生存率, 且不增加肝功能损伤风险与药物不良反应.

文章亮点

实验背景

肝癌是全球最常见的恶性肿瘤之一, 病死率较高, 肝切除治疗后5年总存活率约50%, 但临床实际工作中仅10%-30%患者符合切除术指征.目前中晚期肝癌多采用放化疗、免疫治疗、靶向药物治疗等, 但单一方法疗效不理想. 本研究联合化疗、药物治疗, 旨在提高临床疗效.

实验动机

探究仑伐替尼联合肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)治疗中晚期肝癌的的疗效, 拟分析该联合治疗方案对增殖指标Ki-67、增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)、高尔基体蛋白73(golgi protein 73, GP73)、磷脂酰肌醇蛋白聚糖(glypicans-3, GPC-3)水平的影响, 从肿瘤增殖、浸润、转移方面观察对中晚期肝癌的治疗效果, 为临床治疗提供新思路.

实验目标

观察仑伐替尼、TACE联合应用对中晚期肝癌肿瘤标志物、血清Ki-67、PCNA、GP73、GPC-3水平的影响, 发现该方案可有效降低上述指标水平, 在常规肿瘤标志物以外发现了抗肿瘤过程中的新型标志物.

实验方法

研究中以治疗方案不同进行分组, 检测两组肿瘤标志

物、肝功能及相关血清指标, 随访12 mo观察治疗后生存率, 创新性探究仑伐替尼联合TACE用于中晚期肝癌的影响.

实验结果

研究结果表明仑伐替尼、TACE联合治疗确能提高中晚期肝癌疾病缓解率, 在不增加肝功能损伤及不良反应的前提下, 可有效调节病情进展过程中相关因子(AFP、CA199、Ki-67、PCNA、GP73、GPC-3)的异常表达; 对临床延长患者生存期具有重要指导意义.

实验结论

研究在现有化疗、药物抗肿瘤的中晚期肝癌治疗方法基础上, 进行仑伐替尼、TACE联合的应用, 发现二者联合应用的效果优于单独化疗疗效, 为中晚期肝癌治疗提供了新思路, 从消杀恶性肿瘤细胞、一致肿瘤血管生成两个方面发挥协同作用, 可能对未来临床抗肿瘤工作具有一定指导作用.

展望前景

未来进一步研究可吸取经验, 多渠道纳入病例, 进行大样本量研究, 病延长随访时间, 观察远期预后, 进一步证实抗血管药物与化疗联合方案的抗肿瘤效果.

5 参考文献

1 黄昕, 江亮, 何海燕, 梁卫明. 仑伐替尼联合洛铂、吡柔比星经TACE治疗不可切除肝癌患者的疗效评价. 江西医药 2020; 55: 1657-1659 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-2238.2020.11.036]

2 Yang WS, Zeng XF, Liu ZN, Zhao QH, Tan YT, Gao J, Li HL, Xiang YB. Diet and liver cancer risk: a narrative review of epidemiological evidence. *Br J Nutr* 2020; 124: 330-340 [PMID: 32234090 DOI: 10.1017/S0007114520001208]

3 朱泽民, 谢智钦, 赵志坚, 刘智勇, 易波, 唐才喜. 阿帕替尼联合经导管肝动脉化疗栓塞治疗中晚期肝癌疗效及安全性的Meta分析. 中国普通外科杂志 2019; 28: 798-808 [DOI: 10.7659/j.issn.1005-6947.2019.07.005]

4 寸江平, 姜永能, 宗璇, 万程, 范宏杰, 蔡顺然. CalliSpheres微球联合空白微球TACE治疗中晚期肝癌的近期疗效及安全性研究. 介入放射学杂志 2019; 28: 237-241 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2019.03.007]

5 段瑞芳, 杨道坤, 魏帅. TACE联合阿帕替尼治疗中晚期肝癌临床疗效与安全性的meta分析. 肝脏 2021; 26: 55-59 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-1704.2021.01.018]

6 Liu K, Zhou C, Lv W, Cheng D, Lu D, Zhang Z, Xiao J, Zhang X, Fang W. Factors to transcatheter arterial chemoembolization Liver Cancer stage C. *Minim Invasive Ther Allied Technol* 2020; 29: 49-55 [PMID: 30849260 DOI: 10.1080/13645706.2019.1575241]

7 袁冰, 张金龙, 王茂强, 王燕, 阎洁羽, 袁凯, 王修琪. TACE后应用仑伐替尼联合PD-1单抗治疗肝癌腹膜后淋巴结转移瘤一例. 中华转移性肿瘤杂志 2019; 2: 40-41 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-5400.2019.04.008]

8 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范(2017年版). 中华肝脏病杂志 2017; 25: 886-895 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2017.12.002]

9 陈志南. 经皮射频消融术与肝切除术对原发性单发肝细胞小肝癌的疗效分析. 郑州大学 2019

10 蔡业冰, 任家俊, 郝风节, 叶枫, 杨宇尘, 龚笑勇, 马迪, 王俊青, 陈拥军. 人类假基因在以肝癌为主的肿瘤中的作用及研究进展. 诊断学理论与实践 2019; 18: 590-594 [DOI: 10.16150/j.1671-2870.2019.05.022]

11 Habibollahi P, Shamchi SP, Tondon R, Ecker BL, Gade TP, Hunt S, Soulen MC, Furth EE, Levine MH, Nadolski G. Combination of Neoadjuvant Transcatheter Arterial Chemoembolization and Orthotopic Liver Transplantation for the Treatment of Cirrhotomimetic Hepatocellular Carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2018; 29: 237-243 [PMID: 29221923 DOI: 10.1016/j.jvir.2017.09.008]

12 邢燕来, 王晓磊. 射频消融技术联合TACE诱导肝癌细胞凋亡的机制. 肝脏 2019; 24: 525-527 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-1704.2019.05.015]

13 胡鸿, 廖运国, 魏欣, 唐梓瑜, 邓丹, 蒲嘉骐, 钟立明. 125I粒子植入或3DCRT联合TACE治疗晚期原发性肝癌患者临床疗效对比研究. 实用肝脏病杂志 2020; 23: 268-271 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2020.02.030]

14 Makker V, Taylor MH, Aghajanian C, Oaknin A, Mier J, Cohn AL, Romeo M, Bratos R, Brose MS, DiSimone C, Messing M, Stepan DE, Dutcus CE, Wu J, Schmidt EV, Orlowski R, Sachdev P, Shumaker R, Casado Herraez A. Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Patients With Advanced Endometrial Cancer. *J Clin Oncol* 2020; 38: 2981-2992 [PMID: 32167863 DOI: 10.1200/JCO.19.02627]

15 Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F, Baron A, Park JW, Han G, Jassem J, Blanc JF, Vogel A, Komov D, Evans TRJ, Lopez C, Dutcus C, Guo M, Saito K, Kraljevic S, Tamai T, Ren M, Cheng AL. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2018; 391: 1163-1173 [PMID: 29433850 DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30207-1]

16 滕颖, 丁晓燕, 李文东, 陈京龙. 程序性细胞死亡受体1抑制剂联合仑伐替尼治疗晚期原发性肝癌的效果及不良反应. 临床肝胆病杂志 2021; 37: 606-610 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.03.020]

17 黎增辉. 血清AFP-L3%、CA125、CA199和IL-6变化与乙肝后肝硬化和癌变的相关性研究. 临床输血与检验 2019; 21: 535-539 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-2587.2019.05.026]

18 邬谨鸿, 吴晓凤, 钟崇, 陈湘宾. 软坚四逆散配合肝动脉化疗栓塞术治疗对原发性肝癌患者T淋巴细胞亚群、GP-73及GPC-3水平的影响. 广州中医药大学学报 2022; 39: 19-24 [DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2022.01.004]

19 周鉴基, 王山, 王太洪. ADPGK-AS1调控miR-1301-3p基因表达影响胃癌细胞增殖和凋亡的机制研究. 河北医药 2021; 43: 1285-1290 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2021.09.001]

20 党之俊, 温树伟, 赵玉山, 南志宇. CalliSpheres载药栓塞微球联合仑伐替尼治疗原发性肝癌的效果及安全性分析. 中国临床实用医学 2021; 12: 43-46 [DOI: 10.3760/cma.j.cn115570-20210125.00245]

21 Zhao Y, Zhang YN, Wang KT, Chen L. Lenvatinib for hepatocellular carcinoma: From preclinical mechanisms to anti-cancer therapy. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer* 2020; 1874: 188391 [PMID: 32659252 DOI: 10.1016/j.bbcan.2020.188391]

22 王洪云. 甲磺酸仑伐替尼联合TACE治疗中晚期原发性肝癌的临床效果及安全性分析. 中国医学创新 2020; 17: 6-9 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-4985.2020.31.002]

23 袁冰, 王燕, 张金龙, 阎洁羽, 袁凯, 王修琪, 付金鑫, 段峰, 王茂强. 仑伐替尼治疗经肝动脉化疗栓塞术无效的中晚期肝细胞癌患者的临床观察. 中华医学杂志 2020; 100: 833-836 [DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20190818-01832]

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6月8日; 31(11): 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、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《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 6 月 28 日　第 31 卷　第 12 期　(Volume 31 Number 12)



12/2023

《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、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《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 12>

世界华人消化杂志 https://www.wjgnet.com 二零二三年六月二十八日 第三十一卷 第十二期

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2023年6月28日 第31卷 第12期 (总第728期)

基础研究

477 白藜芦醇通过铁死亡途径逆转食管癌细胞Eca109/DDP化疗耐药
王陈等, 马柏强, 易弼顺

485 川芎嗪对胃癌细胞增殖、迁移、侵袭及糖酵解的调控作用
王韩英, 陈勇, 朱双媚

临床研究

492 VTIQ和SPECT首次通过法测定肝血流指数对乙肝纤维化的临床诊断价值
刘相艳, 鲁剑芳, 王立东, 王卓轶

临床实践

501 医联体模式对基层医生幽门螺杆菌感染规范化诊治的干预效果研究
赵振中, 沈靖, 华益波, 汪铁军, 郑元秀

508 丙泊酚联合不同麻醉药物对肠道内镜黏膜下剥离术患者呼吸循环功能及红细胞免疫的影响
徐军, 夏水风, 方建塔

病例报告

515 乌司奴单抗治疗老年难治性溃疡性结肠炎1例
萧绮莉, 徐钰婷

消　　息

484　《世界华人消化杂志》正文要求
500　《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
507　《世界华人消化杂志》参考文献要求
520　《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》书讯

封面故事

刘纯杰, 博士, 博士生导师, 军事科学院军事医学研究院生物工程研究所研究员. 长期从事病原微生物致病机制与基因工程疫苗研究, 作为课题负责人, 负责承担了国家863计划、支撑计划、重点研发计划、新药创制重大专项、重大传染病专项等各类课题十余项. 获军队科技进步奖8项, 其中一等奖2项、二等奖1项. 荣立个人二等功1次. 负责研制的幽门螺杆菌疫苗, 获得了国家预防用生物制品Ⅰ类新药临床试验批件, 现正开展临床研究. 授权国家发明专利8项, 发表各类研究论文130余篇. 兼任国家科技项目评审专家等.

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 2023-06-28
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、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《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 12 June 28, 2023

BASIC RESEARCH

477 Resveratrol reverses drug resistance of esophageal cancer cell line Eca109/DDP *via* regulating ferroptosis
Wang CD, Ma BQ, Yi BS

485 Regulatory effect of tetramethylpyrazine on cell proliferation, migration, invasion, and glycolysis in gastric cancer cells
Wang HY, Chen Y, Zhu SM

CLINICAL RESEARCH

492 Diagnostic value of shear wave velocity measured by virtual touch tissue imaging quantification combined with hepatic blood flow index measured by single-photon emission computed tomography first-pass method for hepatitis B fibrosis
Liu XY, Lu jf, Wang LD, Wang ZY

CLINICAL PRACTICE

501 Impact of medical conjoined mode on standardized diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection by primary doctors
Zhao ZZ, Shen J, Hua YB, Wang TJ, Zheng YX

508 Effect of propofol combined with different anesthetic drugs on respiratory circulation function and erythrocyte immunity in patients undergoing intestinal endoscopic submucosal dissection
Xu J, Xia SF, Fang JT

CASE REPORT

515 Ustekinumab for treatment of refractory ulcerative colitis in an elderly patient: A case report
Xiao QL. Xu YT

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 31 Number 12 June 28, 2023

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Chun-Jie Liu, PhD, Professor, Doctoral Supervisor. State Key Laboratory of Pathogen and Biosecurity, Institute of Biotechnology, Academy of Military Medical Sciences, No. 20 Dongda Street, Fengtai District, Beijing 100071, China. liucj@bmi.ac.cn

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, 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 June 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6月28日; 31(12): 477-484

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i12.477

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

基础研究 BASIC RESEARCH

白藜芦醇通过铁死亡途径逆转食管癌细胞Eca109/DDP化疗耐药

王陈等, 马柏强, 易弼顺

王陈等, 马柏强, 易弼顺, 丽水市人民医院胃肠与疝外科、减重代谢外科、急诊创伤外科 浙江省丽水市 323000

王陈等, 住院医师, 主要从事普通外科与腹壁外科方面相关的研究.

作者贡献分布: 此课题由马柏强设计; 研究过程由王陈等及易弼顺操作完成; 研究所用试剂及分析工具由王陈等及马柏强提供; 数据分析由王陈等及易弼顺完成; 本论文写作由王陈等完成.

通讯作者: 王陈等, 本科, 323000, 浙江省丽水市莲都区岩泉街道丽阳街1188号, 丽水市人民医院东城院区丽水市人民医院胃肠与疝外科、减重代谢外科、急诊创伤外科. wangchendeng522@tom.com

收稿日期: 2023-04-03
修回日期: 2023-04-28
接受日期: 2023-05-24
在线出版日期: 2023-06-28

Resveratrol reverses drug resistance of esophageal cancer cell line Eca109/DDP *via* regulating ferroptosis

Chen-Deng Wang, Bai-Qiang Ma, Bi-Shun Yi

Chen-Deng Wang, Bai-Qiang Ma, Bi-Shun Yi, Department of Gastrointestinal, Hernia, Bariatric metabolic, and Trauma Surgery, Lishui City People's Hospital, Lishui 323000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Chen-Deng Wang, Bachelor, Department of Gastrointestinal, Hernia, Bariatric metabolic, and Trauma Surgery, Dongcheng Ward, Lishui City People's Hospital, No. 1188 Liyang Street, Yanquan Street, Liandu District, Lishui 323000, Zhejiang Province, China. wangchendeng522@tom.com

Received: 2023-04-03
Revised: 2023-04-28
Accepted: 2023-05-24
Published online: 2023-06-28

Abstract

BACKGROUND

Resveratrol not only has anti-tumor effects, but also can enhance the chemosensitivity of tumor cells to a variety of chemotherapeutic agents. However, its effect on cisplatin sensitivity of drug-resistant esophageal cancer cells remains unclear.

AIM

To investigate whether resveratrol reverses the drug resistance of esophageal cancer Eca109/DDP cells and to explore the potential mechanism involved from the perspective of ferroptosis.

METHODS

The optimal treatment time and concentration of resveratrol and cisplatin were determined by MTT assay. Cell proliferation and the intracellular levels of malon-dialdehyde (MDA), glutathione (GSH), reactive oxygen species (ROS), and ferrous iron were detected. The protein expression of the ferroptosis-related molecules acyl coenzyme A synthetase long chain family member 4 (ACSL4), ferritin heavy chain (FTH), glutathione peroxidase 4 (GPX4), and tumor protein 53 (P53) was detected by Western blot assay.

RESULTS

MTT assay showed that compared with cisplatin alone, resveratrol combined with cisplatin significantly inhibited the growth of Eca109/DDP cells ($P < 0.05$). The combination of resveratrol and cisplatin not only reduced the number of colonies formed ($P < 0.05$), but also increased the levels of ferrous iron, MDA, and ROS ($P < 0.05$) and decreased the level of GSH ($P < 0.05$) in Eca109/DDP cells. The inhibitory

effect of resveratrol on Eca109/DDP cell proliferation was partially reversed by ferrostatin-1 (Fer-1) and deferoxamine (DFO) ($P < 0.05$). Western blot analysis showed that compared with other groups, the protein expression of FTH and GPX4 in the resveratrol and cisplatin combination group was significantly decreased ($P < 0.05$), and the protein expression of ACSL4 and P53 was significantly increased ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Resveratrol can inhibit cell proliferation and reverse cisplatin resistance by regulating ferroptosis in Eca109/DDP cells.

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

Key Words: Resveratrol; Esophageal cancer cell line Eca109/DDP; Cisplatin resistance; Ferroptosis

Citation: Wang CD, Ma BQ, Yi BS. Resveratrol reverses drug resistance of esophageal cancer cell line Eca109/DDP *via* regulating ferroptosis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(12): 477-484
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i12/477.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i12.477

摘要

背景

白藜芦醇不仅具有抗肿瘤作用, 其还能增强多种化疗药物的化疗敏感性, 但其对食管癌耐药细胞的顺铂敏感性的作用尚不清楚.

目的

探讨白藜芦醇逆转食管癌细胞Eca109/DDP的耐药效应并从铁死亡的角度分析其潜在的作用机制.

方法

采用MTT法确定白藜芦醇和顺铂的最佳作用时间和浓度;检测细胞增殖、细胞内丙二醛(malondialdehyde, MDA)、谷胱甘肽(glutathione, GSH)、活性氧(reactive oxygen species, ROS)及铁离子的水平; Western blot检测铁死亡相关调控因子酰基辅酶A合成酶长链家族成员4(acyl coenzyme A synthetase long chain family member 4, ACSL4)、铁蛋白重链(ferritin heavy chain, FTH)、谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4, GPX4)和肿瘤蛋白53(tumor protein 53, P53)的蛋白表达情况.

结果

MTT检测结果显示, 相较于单用顺铂, 联用白藜芦醇对Eca109/DDP细胞的生长抑制作用较为显著($P<0.05$). 此外, 白藜芦醇和顺铂联用可显著降低Eca109/DDP细胞克隆形成数($P<0.05$), 增加细胞内铁离子、MDA和ROS水平($P<0.05$), 降低GSH水平($P<0.05$). 铁死亡抑制剂(ferrostatin-1, Fer-1)和铁离子螯合剂(deferoxamine, DFO)可部分逆转白藜芦醇对细胞增殖的抑制作用($P<0.05$). Western blot的结果显示相较于其他组, 白藜芦醇和顺铂联用组的FTH和GPX4的蛋白表达显著降低($P<0.05$), 而ACSL4和P53的蛋白表达显著增加($P<0.05$).

结论

白藜芦醇可通过铁死亡抑制Eca109/DDP细胞的增殖并逆转顺铂耐药.

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

关键词: 白藜芦醇; 食管癌细胞Eca109/DDP; 顺铂耐药; 铁死亡

核心提要: 在食管癌细胞Eca109/DDP中, 白藜芦醇对顺铂化疗具有增敏效应, 这种增敏作用与其促进铁死亡有关.

文献来源: 王陈等, 马柏强, 易弼顺. 白藜芦醇通过铁死亡途径逆转食管癌细胞Eca109/DDP化疗耐药. 世界华人消化杂志 2023; 31(12): 477-484
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i12/477.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i12.477

0 引言

食管癌是常见的消化系统恶性肿瘤之一, 据国家癌症中心发布的最新数据显示, 食管癌的发病率在恶性肿瘤中排第六位, 而死亡率居第四位[1]; 其中约90%的食管癌属于食管鳞癌, 由于早期症状不明显, 很多患者均存在诊断晚、治疗效果差的现象. 辅助化疗在食管癌的治疗中仍有着不可替代的作用, 获得性耐药的产生则成为影响化疗效果及患者长期生存的主要因素[2,3]. 肿瘤细胞获得性耐药的发生机制以及逆转耐药的新型药物研发依旧是目前的研究热点和重点[3]; 大量的临床实践表明中药在改善化疗药物的多药耐药现象, 缓解化疗所致的不良反应, 提升患者化疗完成度及治疗效果上具有明显的优势[3-5]. 白藜芦醇是一种非黄酮多酚类化合物, 广泛存在于天然植物及传统中药中; 作为一种天然的抗毒素, 白藜芦醇具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤等多种药理学功效[6-8]. 早期有研究显示, 白藜芦醇可通过调节PI3K/AKT/mTOR信号通路逆转卵巢癌细胞化疗耐药[7]. 此外, 白藜芦醇可靶向miR-122-5p增加乳腺癌细胞MCF-7对阿霉素的敏感性[8]. 由此可见, 白藜芦醇可与多种化疗药物联用, 增加药物疗效; 然而目前并未有关于白藜芦醇对人食管癌细胞Eca109化疗耐药的影响及相关机制的报道. 本研究以人食管癌细胞Eca109及其顺铂耐药细胞系Eca109/DDP为观察对象, 评估白藜芦醇

干预后Eca109/DDP细胞顺铂耐药性的变化, 并从细胞铁死亡的角度初步探究其可能的作用机制, 为白藜芦醇在食管癌化疗中的实践应用提供一定的理论基础.

1 材料和方法

1.1 材料 人食管癌细胞Eca109及其顺铂耐药细胞系Eca109/DDP购自中科院上海生物化学与细胞生物学研究所; RPMI1640液体细胞培养基购自美国Hyclone公司; 白藜芦醇、铁死亡抑制剂(ferrostatin-1, Fer-1)和铁离子螯合剂(deferoxamine, DFO)购自Sigma公司; 注射用顺铂购自齐鲁制药有限公司; 铁分析试剂盒购自美国Abnova公司; 酰基辅酶A合成酶长链家族成员4(acyl coenzyme A synthetase long chain family member 4, ACSL4)、铁蛋白重链(ferritin heavy chain, FTH)、谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4, GPX4)、肿瘤蛋白53(tumor protein 53, P53)和肌动蛋白β(β-actin)抗体均购自美国Abcam公司; 噻唑蓝(methyl thiazolyl tetrazolium, MTT)细胞增殖检测试剂盒以及丙二醛(malondialdehyde, MDA)、谷胱甘肽(glutathione, GSH)、活性氧(active oxygen species, ROS)检测试剂盒均购自上海碧云天生物技术有限公司; 其余试剂均为国产市售分析纯.

1.2 方法

1.2.1 细胞培养: 食管癌细胞Eca109及其顺铂耐药细胞系Eca109/DDP常规培养于含10%胎牛血清和1%青-链霉素的RPMI1640液体细胞培养基中, 定期换液和传代. 为保证细胞的耐药性, Eca109/DDP细胞培养基中需间断性加入顺铂. 培养环境为: 37 ℃, 50 mL/L CO_2.

1.2.2 MTT检测: 采用MTT法检测细胞经处理后增殖情况的变化, 将细胞接种至96孔板中(2×10^4个/mL), 给予相应的药物处理后, 加入MTT试剂, 培养箱中继续孵育4 h. 最后用酶标仪检测各孔在490 nm波长处的吸光度值(OD), 分析细胞的增殖情况. 每次实验设三个复孔取平均值, 同时设不含细胞的单孔作为空白对照. 实验重复三次. 不同实验分组设置如下:

检测顺铂对Eca109及Eca109/DDP细胞的半数抑制浓度(IC50), 顺铂的浓度梯度设置为0、3.125 μM、6.25 μM、12.5 μM、25 μM和50 μM.

检测白藜芦醇对食管癌耐药细胞Eca109/DDP的毒性作用, 白藜芦醇的浓度设置为0、15 μM、30 μM、60 μM、120 μM和240 μM.

1.2.3 细胞集落形成检测: 采用细胞集落形成实验评估细胞的增殖情况. 将细胞铺板于6孔板(1000个/孔), 依据下述实验分组分别加药处理, 置于细胞培养箱继续培养2 wk. 吸弃培养液, PBS清洗后加多聚甲醛固定细胞集落, 而后加结晶紫染液染色, 将染色结果置于显微镜下拍照观察并计算细胞的集落形成数.

实验分组如下: 对照组(不加顺铂及白藜芦醇; Ctrl); 白藜芦醇组(白藜芦醇浓度为30 μM; Res); 顺铂组(顺铂浓度为12.5 μM; DDP); 顺铂及白藜芦醇联用组(顺铂浓度为12.5 μM, 白藜芦醇浓度为30 μM; Res+DDP).

1.2.4 细胞内MDA、GSH检测: 依据实验分组分别处理各组细胞, 按照试剂盒提供的操作说明书进行如下操作: 首先离心收集各组细胞经PBS清洗后, 重悬细胞. 超声破碎细胞并离心收集上清液, 依据说明说加入相应的工作液孵育, 酶标仪检测450 nm波长处的吸光度值. 绘制标准曲线并分析相应的检测指标. 实验分组同2.3.

1.2.5 二价铁离子(Fe^{2+})含量检测: 依据实验分组分别处理各组细胞, 按照试剂盒提供的操作说明书进行如下操作: 胰酶消化收集各组细胞, 离心后加Assay buffer重悬细胞. 涡旋化冰后再次离心收集上清液待检, 向待检样品中依次加入铁还原剂和探针, 孵育后经酶标仪检测593 nm波长处的吸光度值. 绘制标准曲线并分析各实验组铁离子的浓度. 实验分组同2.3.

1.2.6 ROS检测: 将细胞铺板于24孔板(2×10^4个/孔), 依据实验分组分别处理各组细胞, 并增加空白对照孔(仅溶剂)和阳性对照孔(加ROS对照试剂5 mg/mL Rosup), 更换细胞培养液, 避光加DCFH-DA染液染色30 min. 消化收集细胞, PBS洗涤并重悬, 于荧光显微镜下拍照观察并分析荧光强度. 实验分组同2.3.

1.2.7 western blot蛋白表达水平检测: 细胞经冰PBS洗涤后, 加RIPA裂解液收集各组细胞蛋白. 参考BCA蛋白定量试剂盒测定蛋白浓度, 而后上样进行SDS-PAGE凝胶电泳和电转, 将分离的目的蛋白转移至PVDF膜. 加入5%的脱脂乳粉于室温下封闭90 min. 依据说明书要求加入相应比例的一抗4 ℃孵育过夜, TBST洗涤后加入相对应的二抗室温孵育2 h. TBST洗涤, 暗室中经ECL化学发光法检测目的蛋白的表达情况并行灰度半定量分析. 实验分组同2.3.

统计学处理 所得数据录入GraphPad8.3软件中进行统计学分析. 实验结果以均数±标准差(mean±SD)表示, 多组间的比较采用方差分析, 各组均数间的两两比较用Bonferroni校正的t检验, $P<0.05$表示差异有显著性.

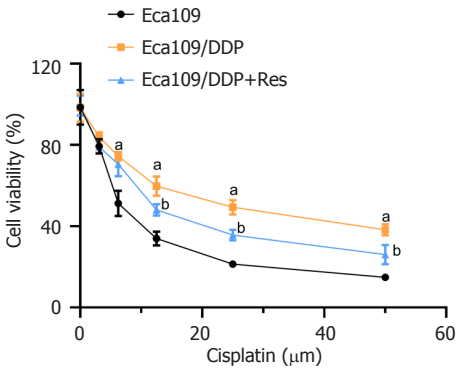
2 结果

2.1 白藜芦醇及顺铂在食管癌化疗中的协同增敏作用 本研究首先采用MTT法确定Eca109/DDP细胞对顺铂的耐药性. 结果如图1所示, 顺铂可浓度依赖性抑制Eca109及Eca109/DDP细胞的增殖, 其中顺铂对Eca109细胞和Eca109/DDP细胞的IC50分别为(7.70±1.18) μM和

表 1　白藜芦醇对Eca109/DDP细胞活力的影响

时间	白藜芦醇(μM)					
	0	15	30	60	120	240
24 h	100 ± 0.63	94.67 ± 3.85	92.33 ± 6.06	87.93 ± 4.71	72.99 ± 5.09[a]	61.47 ± 4.55[a]
48 h	97.32 ± 5.26	92.81 ± 3.1	88.46 ± 5.53	56.98 ± 5.63[a]	48.88 ± 4.1[a]	36.02 ± 6.34[a]

[a]*P*<0.05 *vs* 0 μM, *n* = 3, mean ± SD.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i12.477 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 1　白藜芦醇及顺铂联用对Eca109/DDP细胞活力的影响. *n* = 3, [a]*P*<0.05 *vs* Eca109细胞, [b]*P*<0.05 *vs* Eca109/DDP细胞. Res: 白藜芦醇.

(24.73±4.45) μM; Eca109/DDP细胞对顺铂具有明显的耐药性, 可用于后续实验分析.

CCK-8细胞活力检测的结果显示(表1), Eca109/DDP细胞经不同浓度的白藜芦醇处理24 h后, 细胞活力随白藜芦醇浓度的增加有所降低, 其中120 μM及240 μM的白藜芦醇可显著抑制细胞活力(*P*<0.05); 处理48 h后, 白藜芦醇浓度在60 μM、120 μM及240 μM时的作用较为显著(*P*<0.05). 选取无细胞毒性作用的浓度为白藜芦醇的耐药逆转浓度, 即30 μM.

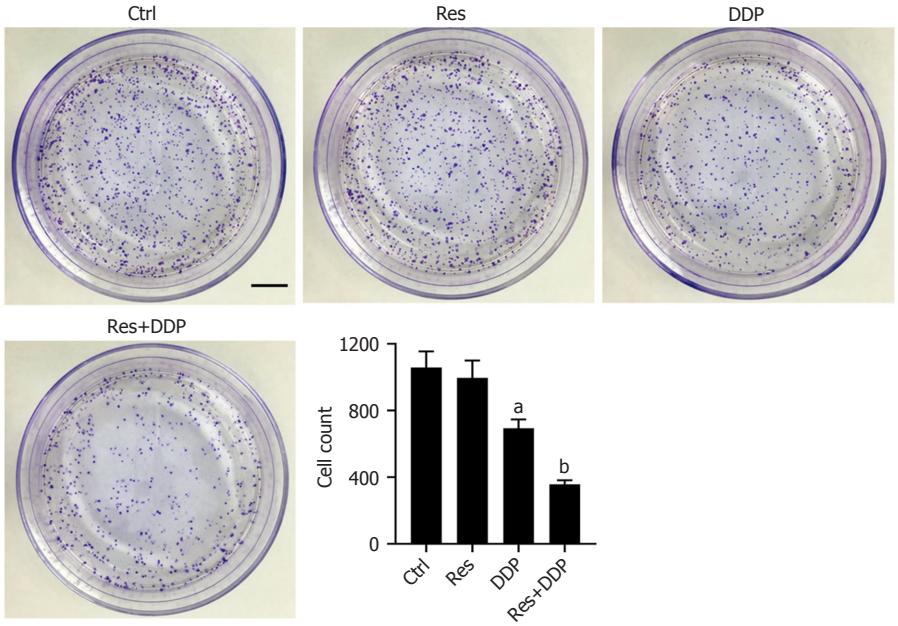
为进一步验证白藜芦醇是否可逆转Eca109/DDP细胞的耐药性, 本研究采用MTT法检测30 μM白藜芦醇预孵之后, 顺铂对Eca109/DDP细胞的杀伤作用. 结果图1所示; 30 μM白藜芦醇预孵后, Eca109/DDP细胞对顺铂的敏感性显著增强, 且在顺铂浓度为12.5 μM时, 差异较为显著(*P*<0.05), 故而后续实验选用此浓度进行处理.

2.2 白藜芦醇和顺铂联用对细胞集落形成的影响　细胞克隆形成实验检测结果显示(图2), 相比于对照组, 单用顺铂处理(DDP组)细胞集落形成数由1058.27±95.82减少至693.69±53.25(*P*<0.05), 而白藜芦醇和顺铂联合处理组(Res+DDP组)细胞集落形成数进一步减少至357.78±23.24. 结果表明在Eca109/DDP细胞中, 白藜芦醇和顺铂联用可进一步增强顺铂对细胞的杀伤力.

2.3 白藜芦醇和顺铂联用对细胞铁死亡的影响　细胞铁死亡相关指标的检测结果显示(图3), 相比于对照组, 顺铂处理组(DDP组)细胞内二价铁离子的含量有所升高, 同时MDA和ROS水平显著升高(*P*<0.05), 而GSH水平显著降低. 加入30 μM的白藜芦醇预孵后, 细胞内二价铁离子的含量以及MDA和ROS水平显著高于DDP组; GSH水平则显著低于DDP组, 差异具有统计学意义(*P*<0.05). 结果说明白藜芦醇联用顺铂可显著促进Eca109/DDP细胞内铁离子的蓄积, 并诱导细胞铁死亡.

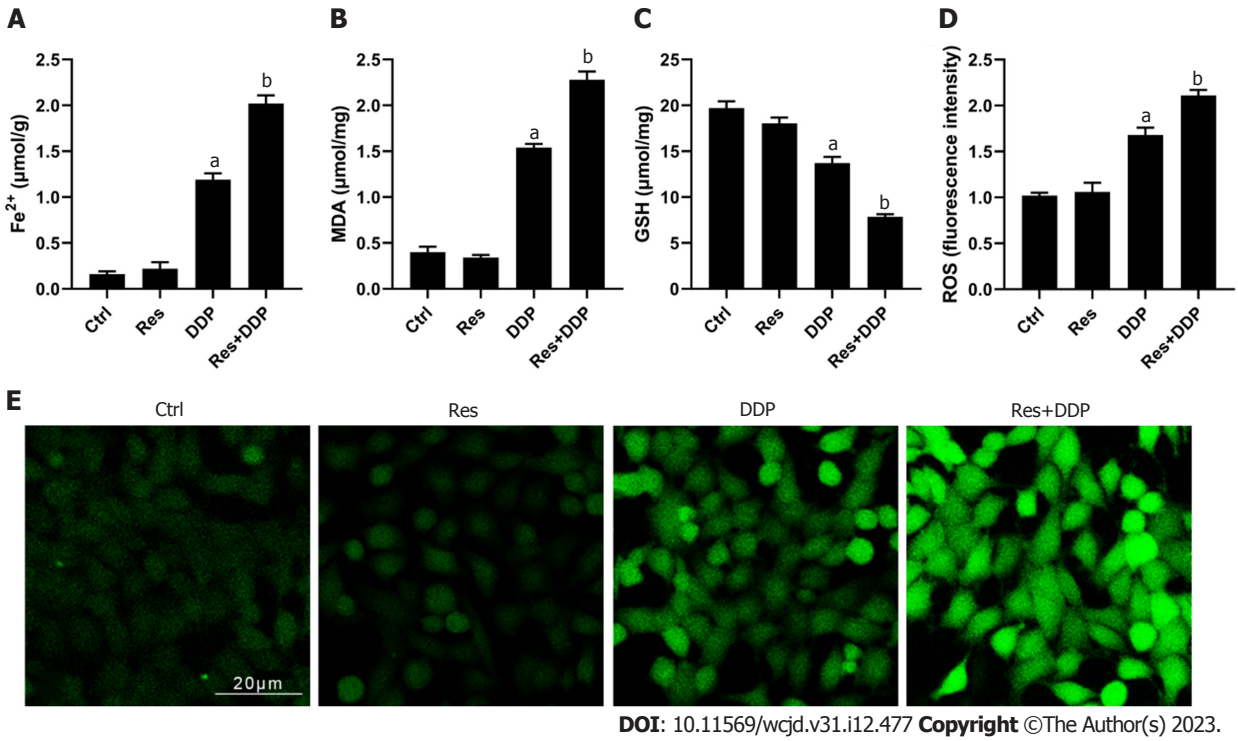
2.4 白藜芦醇和顺铂联用逆转耐药性与铁死亡的相关性　本部分实验通过Fer-1和DFO进一步验证白藜芦醇和顺铂联用逆转耐药性与铁死亡的相关性(图4), MTT细胞毒性检测结果显示Fer-1和DFO对Eca109/DDP细胞无明显损伤; 白藜芦醇和顺铂联用组(Res+DDP)细胞活力为(48.05±2.83)%, 加2.5 μM铁死亡抑制剂Fer-1或者2.5 μM铁离子螯合剂DFO干预, 细胞活力分别回升至(60.36±2.87)%和(57.70±2.74)%, 差异具有统计学意义(*P*<0.05). 结果表明, 白藜芦醇和顺铂联用所致的Eca109/DDP细胞增殖抑制作用可被铁死亡抑制剂Fer-1和铁离子螯合剂DFO部分逆转.

2.5 白藜芦醇和顺铂联用对细胞中铁死亡相关调控因子的影响　Western blot检测结果如图5所示, 相比于对照组, 顺铂处理组(DDP组)细胞内FTH及GPX4的蛋白表达有所降低(*P*<0.05); ACSL4及P53的蛋白表达则呈增加趋势(*P*<0.05). 白藜芦醇和顺铂联合处理组(Res+DDP组)细胞内FTH及GPX4的蛋白表达相比于DDP组显著降低(*P*<0.05); ACSL4及P53的蛋白表达相比于DDP组则进一步增加(*P*<0.05). 结果说明白藜芦醇可影响Eca109/DDP



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i12.477 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 2　白藜芦醇及顺铂联用对Eca109/DDP细胞集落形成的影响(比例尺 = 5 mm). Ctrl: 对照组; Res: 白藜芦醇组; DDP: 顺铂组; Res+DDP: 顺铂及白藜芦醇联用组. n = 3, [a]P<0.05 *vs* Ctrl组, [b]P<0.05 *vs* DDP组.



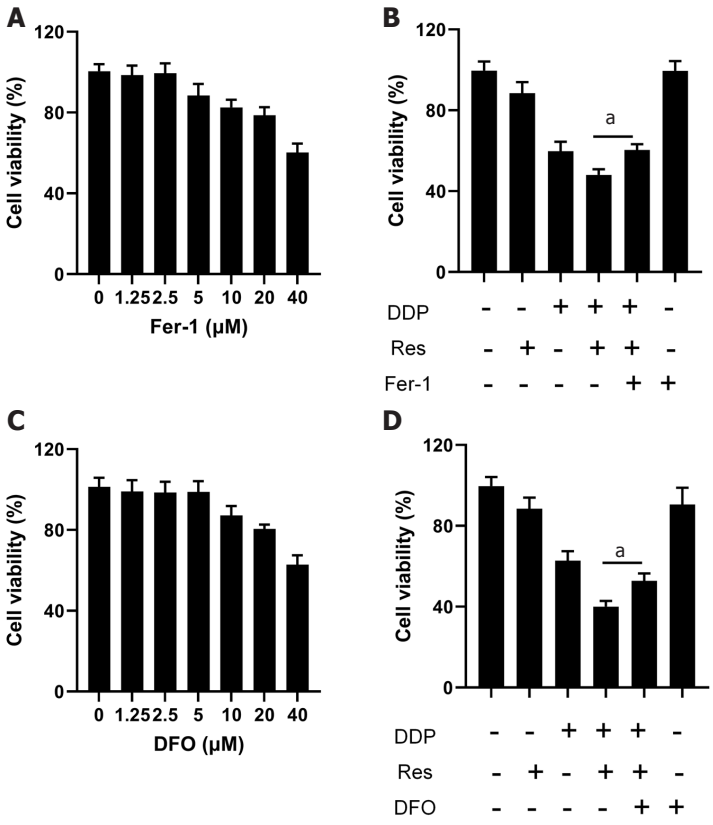
DOI: 10.11569/wcjd.v31.i12.477 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 3　白藜芦醇及顺铂联用对Eca109/DDP细胞铁死亡的影响. A: 二价铁离子含量; B: MDA水平; C: GSH水平; D和E: ROS水平, 放大倍数400×, 比例尺 = 20 μm. n = 3, [a]P<0.05 *vs* Ctrl 组, [b]P<0.05 *vs* DDP组. MDA: 丙二醛; GSH: 谷胱甘肽; ROS: 活性氧; Ctrl: 对照组; Res: 白藜芦醇组; DDP: 顺铂组; Res+DDP: 顺铂及白藜芦醇联用组.

细胞内铁死亡相关调控因子的蛋白表达.

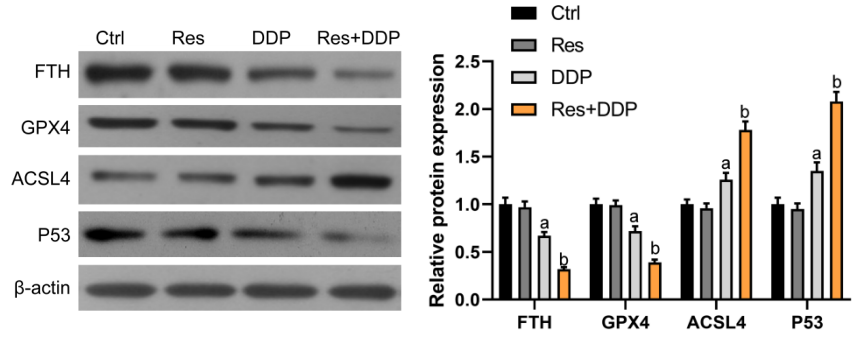
3 讨论

中药往往具有多种药理学功效, 且自身毒副作用较小, 在应对复杂疾病上具有天然的优势. 本研究探究了白藜芦醇对食管癌顺铂耐药细胞Eca109/DDP化疗耐药性的影响. MTT药敏实验结果显示白藜芦醇自身对食管癌细胞Eca109和Eca109/DDP的毒性较小, 联合应用白藜芦醇



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i12.477 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 4　铁死亡抑制剂Fer-1和铁离子螯合剂DFO对Eca109/DDP细胞活力的影响. A: Fer-1的细胞毒性检测; B: MTT检测Fer-1、Res和DDP对Eca109/DDP细胞活力的影响; C: DFO的细胞毒性检测; D: MTT检测DFO、Res和DDP对Eca109/DDP细胞活力的影响. Res: 白藜芦醇; DDP: 顺铂. n = 3, ^{a}P<0.05 *vs* Res+DDP组.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i12.477 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 5　白藜芦醇及顺铂联用对Eca109/DDP细胞铁死亡相关调控因子的影响. n = 3, ^{a}P<0.05 *vs* Ctrl组, ^{b}P<0.05 *vs* DDP组. FTH: 丙二醛; GPX4: 谷胱甘肽; ACSL4: 活性氧; Ctrl: 对照组; Res: 白藜芦醇组; DDP: 顺铂组; Res+DDP: 顺铂及白藜芦醇联用组.

和顺铂可增加Eca109/DDP细胞对顺铂的敏感性, 具有一定的耐药逆转效应. 同时克隆形成实验的结果显示相较于单用顺铂, 白藜芦醇和顺铂联用可进一步抑制Eca109/DDP细胞克隆形成, 提升顺铂的作用效果. 结果提示, 白藜芦醇可逆转食管癌顺铂耐药细胞Eca109/DDP对顺铂的耐药性.

化疗药物对肿瘤细胞的杀伤作用主要体现在抑制肿瘤细胞的无限增殖, 诱导其多种模式的死亡上[9]. 细胞死亡的方式主要包括: 细胞凋亡、细胞焦亡、坏死性凋亡、铁死亡以及自噬等, 它们具有不同的形态和生化特征[9-11]. 本研究从铁死亡的角度初步探究了白藜芦醇逆转Eca109/DDP细胞顺铂耐药性的作用机制. 铁死亡是一种铁和脂质过氧化依赖性的细胞死亡模式, 其主要特征表现为细胞内铁离子蓄积通过芬顿反应生成大量的ROS, 同时伴随GSH耗竭, 导致细胞内脂质过氧化物水平升高, 最终诱发细胞死亡[12]. 目前有大量的文献报道, 在

包括胃癌[13]、结直肠癌[14]以及食管癌[15]中, 诱导细胞铁死亡是改善肿瘤细胞放化疗耐药的重要策略. 本研究的检测结果显示, 白藜芦醇联用顺铂可促进Eca109/DDP细胞内铁离子的蓄积, 并诱导细胞铁死亡; 同时白藜芦醇和顺铂联用所致的Eca109/DDP细胞增殖抑制作用可被铁死亡抑制剂Fer-1和铁离子螯合剂DFO部分逆转. 结果表明, 白藜芦醇可通过铁死亡途径逆转食管癌顺铂耐药细胞Eca109/DDP的耐药性.

铁离子依赖性脂质过氧化是铁死亡发生的关键特征, 故而细胞内调节脂质过氧化和铁代谢的相关因子也是调节铁死亡的关键因子[12]. GPX4是含硒GPX家族的成员之一, 可通过催化谷胱甘肽还原反应, 抑制脂质过氧化物的蓄积, 是抵抗铁死亡的核心因素[16]; ACSL4则是长链脂酰CoA合成酶家族的成员之一, 可通过参与合成易被氧化的膜磷脂诱发铁死亡[17]. 另一方面, 铁蛋白则是胞内铁的主要储存形式, 由铁蛋白重链1和轻链组成, 对防止铁超载进而产生ROS具有重要的意义[18]. 除了依赖于GPX4的铁死亡途径外, P53信号也被证明通过SLC7A11以及ALOX12等途径参与调控铁死亡[19]. 本实验的检测结果显示, 白藜芦醇联用顺铂可显著降低Eca109/DDP细胞内FTH和GPX4的蛋白表达, 而增加ACSL4以及P53的蛋白表达水平, 这可能是其促进铁死亡的调控机制之一.

4 结论

综上所述, 白藜芦醇联合顺铂使用可显著提高食管癌细胞Eca109/DDP对顺铂的敏感性, 其作用机制可能是通过影响细胞铁死亡相关调控因子FTH、GPX4、ACSL4和P53的表达, 促进细胞内二价铁离子的蓄积, 进而诱导细胞铁死亡.

文章亮点

实验背景

诱导癌细胞铁死亡是改善包括食管癌在内的多种肿瘤细胞放化疗耐药的重要策略.

实验动机

白藜芦醇被报道其可作为多种化疗药的增敏剂, 但其在食管癌耐药细胞的顺铂化疗中的作用以及其中是否涉及铁死亡途径并不清楚.

实验目标

探讨白藜芦醇对食管癌耐药细胞的顺铂敏感性的影响, 并验证铁死亡途径在此过程中所起的作用.

实验方法

白藜芦醇+顺铂处理Eca109/DDP细胞后, 检测细胞活性和集落形成以验证白藜芦醇对顺铂的增敏作用, 并检测铁死亡关键表征和调控因子的水平. 用铁死亡抑制剂和铁离子螯合剂处理细胞, 观察是否消除了白藜芦醇对顺铂的增敏作用.

实验结果

白藜芦醇在增强Eca109/DDP细胞对顺铂敏感过程中伴随促进铁死亡, 抑制铁死亡能在一定程度上消除白藜芦醇对顺铂的增敏作用.

实验结论

白藜芦醇可通过诱导细胞铁死亡来恢复食管癌顺铂耐药细胞Eca109/DDP对顺铂的敏感性.

展望前景

白藜芦醇可能是改善食管癌耐药的潜在药剂.

5 参考文献

1 Qiu H, Cao S, Xu R. Cancer incidence, mortality, and burden in China: a time-trend analysis and comparison with the United States and United Kingdom based on the global epidemiological data released in 2020. *Cancer Commun (Lond)* 2021; 41: 1037-1048 [PMID: 34288593 DOI: 10.1002/cac2.12197]

2 Demarest CT, Chang AC. The Landmark Series: Multimodal Therapy for Esophageal Cancer. *Ann Surg Oncol* 2021; 28: 3375-3382 [PMID: 33629251 DOI: 10.1245/s10434-020-09565-5]

3 Mwachiro M, White R. Management of Esophageal Cancer Treatment in Resource-Limited Settings. *Thorac Surg Clin* 2022; 32: 397-404 [PMID: 35961747 DOI: 10.1016/j.thorsurg.2022.04.007]

4 Lohan-Codeço M, Barambo-Wagner ML, Nasciutti LE, Ribeiro Pinto LF, Meireles Da Costa N, Palumbo A Jr. Molecular mechanisms associated with chemoresistance in esophageal cancer. *Cell Mol Life Sci* 2022; 79: 116 [PMID: 35113247 DOI: 10.1007/s00018-022-04131-6]

5 Tang KY, Du SL, Wang QL, Zhang YF, Song HY. Traditional Chinese medicine targeting cancer stem cells as an alternative treatment for hepatocellular carcinoma. *J Integr Med* 2020; 18: 196-202 [PMID: 32067923 DOI: 10.1016/j.joim.2020.02.002]

6 Ren B, Kwah MX, Liu C, Ma Z, Shanmugam MK, Ding L, Xiang X, Ho PC, Wang L, Ong PS, Goh BC. Resveratrol for cancer therapy: Challenges and future perspectives. *Cancer Lett* 2021; 515: 63-72 [PMID: 34052324 DOI: 10.1016/j.canlet.2021.05.001]

7 Muhanmode Y, Wen MK, Maitinuri A, Shen G. Curcumin and resveratrol inhibit chemoresistance in cisplatin-resistant epithelial ovarian cancer cells via targeting P13K pathway. *Hum Exp Toxicol* 2022; 41: 9603271221095929 [PMID: 35722665 DOI: 10.1177/09603271221095929]

8 Zhang W, Jiang H, Chen Y, Ren F. Resveratrol chemosensitizes adriamycin-resistant breast cancer cells by modulating miR-122-5p. *J Cell Biochem* 2019; 120: 16283-16292 [PMID: 31155753 DOI: 10.1002/jcb.28910]

9 Zhao S, Tang Y, Wang R, Najafi M. Mechanisms of cancer cell death induction by paclitaxel: an updated review. *Apoptosis* 2022; 27: 647-667 [PMID: 35849264 DOI: 10.1007/s10495-022-01750-z]

10 Das S, Shukla N, Singh SS, Kushwaha S, Shrivastava R.

Mechanism of interaction between autophagy and apoptosis in cancer. *Apoptosis* 2021; 26: 512-533 [PMID: 34510317 DOI: 10.1007/s10495-021-01687-9]
11 王婷安, 吴留成, 韦尉元, 凌通, 黄名威, 覃宇周. 铁死亡调控通路及其在肿瘤放化疗和免疫治疗抵抗中的研究进展. 中国癌症防治杂志 2022; 14: 682-686 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-5671.2022.06.15]
12 Valashedi MR, Najafi-Ghalehlou N, Nikoo A, Bamshad C, Tomita K, Kuwahara Y, Sato T, Roushandeh AM, Roudkenar MH. Cashing in on ferroptosis against tumor cells: Usher in the next chapter. *Life Sci* 2021; 285: 119958 [PMID: 34534562 DOI: 10.1016/j.lfs.2021.119958]
13 Ouyang S, Li H, Lou L, Huang Q, Zhang Z, Mo J, Li M, Lu J, Zhu K, Chu Y, Ding W, Zhu J, Lin Z, Zhong L, Wang J, Yue P, Turkson J, Liu P, Wang Y, Zhang X. Inhibition of STAT3-ferroptosis negative regulatory axis suppresses tumor growth and alleviates chemoresistance in gastric cancer. *Redox Biol* 2022; 52: 102317 [PMID: 35483272 DOI: 10.1016/j.redox.2022.102317]
14 Zhang Q, Deng T, Zhang H, Zuo D, Zhu Q, Bai M, Liu R, Ning T, Zhang L, Yu Z, Zhang H, Ba Y. Adipocyte-Derived Exosomal MTTP Suppresses Ferroptosis and Promotes Chemoresistance in Colorectal Cancer. *Adv Sci (Weinh)* 2022; 9: e2203357 [PMID: 35978266 DOI: 10.1002/advs.202203357]
15 Yao W, Wang J, Meng F, Zhu Z, Jia X, Xu L, Zhang Q, Wei L. Circular RNA CircPVT1 Inhibits 5-Fluorouracil Chemosensitivity by Regulating Ferroptosis Through MiR-30a-5p/FZD3 Axis in Esophageal Cancer Cells. *Front Oncol* 2021; 11: 780938 [PMID: 34966683 DOI: 10.3389/fonc.2021.780938]
16 Wang Z, Wu S, Zhu C, Shen J. The role of ferroptosis in esophageal cancer. *Cancer Cell Int* 2022; 22: 266 [PMID: 35999642 DOI: 10.1186/s12935-022-02685-w]
17 Doll S, Proneth B, Tyurina YY, Panzilius E, Kobayashi S, Ingold I, Irmler M, Beckers J, Aichler M, Walch A, Prokisch H, Trümbach D, Mao G, Qu F, Bayir H, Füllekrug J, Scheel CH, Wurst W, Schick JA, Kagan VE, Angeli JP, Conrad M. ACSL4 dictates ferroptosis sensitivity by shaping cellular lipid composition. *Nat Chem Biol* 2017; 13: 91-98 [PMID: 27842070 DOI: 10.1038/nchembio.2239]
18 Hu W, Zhou C, Jing Q, Li Y, Yang J, Yang C, Wang L, Hu J, Li H, Wang H, Yuan C, Zhou Y, Ren X, Tong X, Du J, Wang Y. FTH promotes the proliferation and renders the HCC cells specifically resist to ferroptosis by maintaining iron homeostasis. *Cancer Cell Int* 2021; 21: 709 [PMID: 34965856 DOI: 10.1186/s12935-021-02420-x]
19 Liu Y, Gu W. p53 in ferroptosis regulation: the new weapon for the old guardian. *Cell Death Differ* 2022; 29: 895-910 [PMID: 35087226 DOI: 10.1038/s41418-022-00943-y]

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6月28日; 31(12): 485-491

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i12.485

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

基础研究 BASIC RESEARCH

川芎嗪对胃癌细胞增殖、迁移、侵袭及糖酵解的调控作用

王韩英, 陈 勇, 朱双媚

王韩英, 陈勇, 朱双媚, 丽水市人民医院肿瘤放化疗科 浙江省丽水市 323000

王韩英, 主治医师, 主要从事肿瘤方面的基础与临床研究.

作者贡献分布: 此课题由王韩英设计; 研究过程由王韩英及陈勇操作完成; 研究所用试剂及分析工具由王韩英提供; 数据分析由王韩英及朱双媚完成; 本论文写作由王韩英及陈勇完成.

通讯作者: 王韩英, 本科, 主治医师, 浙江省丽水市莲都区岩泉街道丽阳街1188号, 丽水市人民医院东城院区肿瘤放化疗科. wanghanying225@2980.com

收稿日期: 2023-03-24
修回日期: 2023-04-26
接受日期: 2023-05-24
在线出版日期: 2023-06-28

Regulatory effect of tetramethylpyrazine on cell proliferation, migration, invasion, and glycolysis in gastric cancer cells

Han-Ying Wang, Yong Chen, Shuang-Mei Zhu

Han-Ying Wang, Yong Chen, Shuang-Mei Zhu, Department of Tumor Chemoradiotherapy, Lishui People's Hospital, Lishui 323000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Han-Ying Wan, Physician-in-Charge, Department of Tumor Chemoradiotherapy, Lishui City People's Hospital, No. 1188 Liyang Street, Yanquan Street, Liandu District, Lishui 323000, Zhejiang Province, China. wanghanying225@2980.com

Received: 2023-03-24
Revised: 2023-04-26
Accepted: 2023-05-24
Published online: 2023-06-28

Abstract

BACKGROUND

Tetramethylpyrazine (TMP) has been reported to have antitumor effects, but its effect on gastric cancer and the underlying mechanism are not fully understood.

AIM

To investigate the regulatory effect and potential mechanism of TMP on the proliferation, migration, invasion, and glycolysis of gastric cancer cells.

METHODS

Gastric cancer cells cultured *in vitro* were randomly divided into four groups: Control group (Ctrl), low-dose TMP group (TMP-L, 10 μM), medium-dose TMP group (TMP-M, 20 μM), and high-dose TMP group (TMP-H, 40 μM). After treatment, cell viability was detected by CCK-8 assay, and cell proliferation, migration, and invasion were detected by colony formation assay and transwell assay. Glucose metabolism was determined by measurements of glucose uptake, lactate production, oxygen consumption rate (OCR), and extracellular acidification rate (ECAR). The activity of hexokinase (HK) and lactate dehydrogenase (LDH) was determined. The expression of glycolysis-related proteins and activation of the protein kinase B (AKT)/glucose transporter-1 (GLUT1) axis were assessed by Western blot assay.

RESULTS

TMP reduced the viability of gastric cancer cells in a dose-dependent manner ($P < 0.05$). Compared to the Ctrl group, medium- and high-dose TMP inhibited cell proliferation, migration, and invasion ($P < 0.05$). After treatment with TMP, glucose uptake, lactate production, OCR, and ECAR were decreased significantly ($P < 0.05$), and the activity of HK and LDH was reduced significantly in the TMP-H group ($P < 0.05$). Western blot analysis showed that the expression of p-AKT/AKT, GLUT1, HK2, and LDHA in gastric cancer cells treated with TMP was downregulated ($P < 0.05$).

CONCLUSION

TMP reduces glycolysis and inhibits cell proliferation and

migration in gartric cancer cells.

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

Key Words: Tetramethylpyrazine; Gastric cancer cells; Proliferation; Migration; Glycolysis

Citation: Wang HY, Chen Y, Zhu SM. Regulatory effect of tetramethylpyrazine on cell proliferation, migration, invasion, and glycolysis in gastric cancer cells. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(12): 485-491
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i12/485.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i12.485

摘要

背景

川芎嗪(tetramethylpyrazine, TMP)被报道具有抗肿瘤作用, 但其对胃癌的作用及其机制并不完全清楚.

目的

探讨TMP对胃癌细胞增殖、迁移、侵袭和葡萄糖代谢的影响及潜在的作用机制.

方法

体外培养的胃癌细胞随机分为4组: 对照组(control, Ctrl)、低剂量TMP组(TMP-L, 10 μM)、中剂量TMP组(TMP-M, 20 μM)、高剂量TMP组(TMP-H, 40 μM). 胃癌细胞经相应处理后, 采用CCK-8检测细胞活力、集落形成实验及transwell细胞实验分别用来检测细胞的增殖及迁移侵袭能力; 此外, 检测细胞的葡萄糖摄取、乳酸生成、氧消耗速率(oxygen consumption rate, OCR)以及胞外酸化率(extra-cellular acidification rate, ECAR)来反映细胞的葡萄糖代谢情况并分析糖酵解关键酶[己糖激酶(hexokinase, HK)和乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)]的活性; Western blot检测糖酵解相关蛋白的表达以及蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)/葡萄糖转运蛋白1(glucose transporter-1, GLUT1)信号通路的活性.

结果

TMP可剂量依赖性抑制胃癌细胞的活力(P<0.05). 相较于对照组, 中、高剂量TMP可抑制细胞增殖、迁移及侵袭(P<0.05). 此外, 给予TMP干预后, 胃癌细胞中葡萄糖摄取量和乳酸产量降低(P<0.05), OCR及ECAR也显著降低(P<0.05); 高剂量的TMP可显著降低细胞HK和LDH的活性(P<0.05). Western blot检测结果显示, TMP干预后细胞内p-AKT/AKT、GLUT1、HK2以及LDHA蛋白表达水平均显著下调(P<0.05).

结论

TMP可降低胃癌细胞的糖酵解水平, 抑制细胞的增殖、迁移及侵袭.

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

关键词: 川芎嗪; 胃癌细胞; 增殖; 迁移; 糖酵解

核心提要: 川芎嗪可抑制胃癌细胞糖酵解、增殖、迁移、侵袭和蛋白激酶B/葡萄糖转运蛋白1信号活性.

文献来源: 王韩英, 陈勇, 朱双媚. 川芎嗪对胃癌细胞增殖、迁移、侵袭及糖酵解的调控作用. 世界华人消化杂志 2023; 31(12): 485-491
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i12/485.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i12.485

0 引言

据国家癌症中心2022年发布的全国癌症统计学数据显示, 胃癌作为常见的消化系统肿瘤, 其发病例数和死亡率均位居第三[1]. 临床上胃癌早期筛出率较低, 常见为中晚期胃癌患者, 手术及放化疗效果有限[2,3], 寻找高效的抗肿瘤药物及靶点依旧是临床胃癌辅助治疗的重点研究领域. 2000年和2011年Weinberg及其研究伙伴[4,5]总结了包括能量代谢异常、持续的增殖信号、逃避生长抑制以及侵袭转移等在内的肿瘤十大特征. 能量代谢在肿瘤细胞的恶性增殖过程中具有重要的作用, 研究显示, 胃癌细胞的糖酵解代谢十分活跃, 符合Warburg效应的代谢特征[3,6]. 抑制肿瘤细胞的糖酵解代谢对抑制肿瘤的生长具有重要的意义, 也为抗肿瘤药物的研发提供了新的方向和思路. 中医药在肿瘤的治疗上具有独特的优势, 川芎嗪(tetramethylpyrazine, TMP)是中药川芎的主要活性成分, 目前常用于辅助治疗心脑血管疾病. 但现代药理学研究显示, TMP具有抗氧化、抗炎、抗肿瘤等多效作用, 且对机体多个系统均具有调节效应, 临床应用前景广阔[7-9]. 本研究以胃癌细胞株为对象, 评估TMP对其增殖、迁移的影响, 并从葡萄糖代谢的角度初步探讨其可能的作用机制, 为TMP的临床应用提供一定理论基础.

1 材料和方法

1.1 材料 细胞培养用RPMI-1640培养基购自美国Invitrogen公司; 川芎嗪(TMP, 纯度>98%)购自上海源叶生物科技有限公司; 胃癌细胞株AGS和SGC7901购自武汉中国典型培养物保藏中心; 蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)、p-AKT和β-actin抗体购自美国Cell Signaling公司; 葡萄糖转运蛋白1(glucose transporter-1, GLUT1)、己糖激酶2(hexokinase 2, HK2)及乳酸脱氢酶A(lactate dehydrogenase A, LDHA)抗体购自美国Abcam公司; CCK-8细胞增殖检测试剂盒购自上海莼试生物技术有限公司; 葡萄糖(glucose, GLU)、乳酸(lactic acid, LD)、己糖激酶(hexokinase, HK)及乳酸脱氢酶(lactate

dehydrogenase, LDH)检测试剂盒购自南京建成生物工程研究所; 其余试剂均为国产市售分析纯.

1.2 方法

1.2.1 细胞培养及CCK-8细胞活力测定: 胃癌细胞株AGS和SGC7901生长于含10%胎牛血清、100 U/mL青霉素及100 U/mL链霉素的RPMI-1640细胞培养基中, 培养条件: 5%二氧化碳、37 ℃细胞培养箱, 定期更换培养基并传代, 维持细胞良好的生长状态. 将消化后的AGS和SGC7901细胞(5000个/孔)分别接种至细胞培养皿中, 同步化处理后加TMP浓度梯度设置: (0、5、10、20、40、80) μM分别干预24 h、48 h、72 h. 每孔中加入10 μL的CCK-8试剂, 孵育2 h后经酶标仪检测450 nm波长处各孔的吸光度值(OD). 每组均设置三个复孔, 结果取其均值, 同时设不加细胞的单孔作为空白对照; 绘制细胞生长曲线. 实验重复3次(n = 3).

1.2.2 细胞增殖检测: 采用细胞克隆形成实验检测细胞增殖情况. 将生长良好的细胞接种至培养皿中, 贴壁同步化后, 依据实验分组加药干预至实验预定的时间. 吸弃培养基, 加4%多聚甲醛固定后, 结晶紫染色并于显微镜下拍照计数细胞克隆数, 计算细胞克隆形成率. 细胞分组设置: 对照组(control, Ctrl)、低剂量TMP组(TMP-L, 培养基中TMP浓度为10 μM)、中剂量TMP组(TMP-M, 培养基中TMP浓度为20 μM)、高剂量TMP组(TMP-H, 培养基中TMP浓度为40 μM).

1.2.3 细胞迁移检测: 采用transwell细胞迁移实验检测细胞的迁移. 依据实验分组设计, 将AGS和SGC7901细胞对应的各自的细胞悬液加入transwell小室的上室中, 下室中加入相应的培养基, 置于细胞培养箱中继续培养48 h. 移除上室表面未迁移的细胞, 迁移细胞经甲醇固定后加结晶紫染液染色, 置于显微镜下拍照观察并计算细胞迁移率.

1.2.4 细胞侵袭检测: 采用transwell细胞侵袭实验检测细胞的侵袭能力. 预先将Matrigel胶均匀铺至Transwell小室底部膜的上室面, 37 ℃培养箱中孵育, 使基质胶聚合成薄膜, 用以模拟细胞外基质; 而后将各组处理的AGS和SGC7901细胞对应的各自的细胞悬液加入transwell小室的上室中, 操作步骤同1.2.3, 最后经结晶紫染色, 并置于显微镜下拍照观察并计算细胞侵袭率.

1.2.5 细胞葡萄糖代谢指标检测: AGS和SGC7901细胞分别经相应的上述分组处理后, 均依据公司提供的试剂盒说明书进行GLU摄取、LD产量、HK及LDH指标的检测操作.

1.2.6 氧消耗速率(oxygen consumption rate, OCR)及细胞外酸化率(extra-cellular acidification rate, ECAR)检测: 采用细胞能量分析仪(Seahorse XF24, 美国Seahorse Bioscience公司)检测细胞经TMP干预后OCR以及ECAR. 将胃癌细胞株AGS和SGC7901细胞分别接种至专用培养板(10000个/孔). 依据说明书操作如下: 贴壁后更换细胞培养基为检测液, 先监测基础条件下的OCR和ECAR, 依次加药(寡霉素、解偶联剂FCCP、抗霉素A)后检测并分析OCR和ECAR的结果.

1.2.7 细胞相关蛋白表达水平检测: 采用western blot实验检测各组胃癌细胞株AGS和SGC7901经TMP干预后葡萄糖代谢相关蛋白的表达以及AKT/GLUT1信号通路的活性. RIPA裂解并离心收集细胞蛋白, BCA蛋白定量法对细胞蛋白进行定量后, 采用SDS-PAGE蛋白凝胶电泳上样并分离目的蛋白, 之后通过电转法将目的蛋白转移至PVDF膜上. 5%的脱脂牛奶孵育封闭后, 按说明书要求依次加入相应的一抗和二抗孵育, 暗室中利用ECL化学发光液显影, 定影并对结果进行灰度半定量分析.

统计学处理 所得数据录入GraphPad 8.3软件中进行统计学分析. 实验结果以均数±标准差(mean±SD)表示, 多组间的比较采用方差分析, 各组均数间的两两比较用Bonferroni校正的t检验, P<0.05表示有显著差异.

2 结果

2.1 TMP对胃癌细胞活力的影响 CCK-8法检测细胞活力的结果显示如图1所示, 随TMP浓度及作用时间增加, 胃癌细胞AGS和SGC7901的活力均逐步降低. 本实验后续选取10 μM、20 μM和40 μM的TMP处理胃癌细胞48 h分别作为低、中、高剂量处理组.

2.2 TMP对胃癌细胞增殖和迁移的影响 克隆形成实验检测胃癌细胞的增殖情况, 结果如图2A所示, TMP可剂量依赖性抑制AGS和SGC7901细胞增殖形成的细胞群落; 统计学结果显示, 中、高剂量组克隆形成数显著低于对照组(P<0.05).

Transwell细胞迁移及侵袭实验检测胃癌细胞AGS和SGC7901的迁移情况及侵袭情况, 结果如图2B和C所示, TMP可剂量依赖性抑制AGS和SGC7901细胞迁移及侵袭; 统计学分析表明, 中、高剂量组细胞迁移率和侵袭率均显著低于对照组(P<0.05).

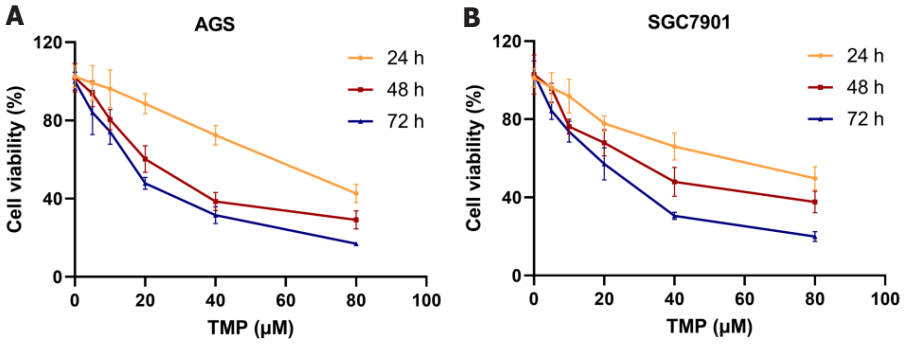
2.3 TMP对胃癌细胞葡萄糖代谢的影响 检测结果如表1所示, 中、高剂量的TMP可显著抑制胃癌细胞对葡萄糖的利用, 并抑制细胞内乳酸生成; 同时中、高剂量TMP组的OCR和ECAR值较对照组显著降低.

2.4 TMP对胃癌细胞葡萄糖代谢过程中关键酶活性的影响 进一步检测TMP对胃癌细胞葡萄糖代谢过程中关键酶HK、LDH活性的影响, 结果显示(图3), 高剂量TMP可显著抑制HK和LDH的活性, 差异有统计学意义

表 1 川芎嗪对胃癌细胞葡萄糖代谢的影响

组别		葡萄糖摄取(μL/mL)	乳酸产量(mM)	氧消耗速率(mph/min/105cells)	胞外酸化率(mMol/min/105cells)
AGS	Ctrl	2.97 ± 0.49	4.59 ± 0.41	277.38 ± 25.56	443.37 ± 38.95
	TMP-L	2.31 ± 0.55	3.84 ± 0.53	235.74 ± 35.12	399.54 ± 30.65
	TMP-M	1.07 ± 0.52[a]	3.37 ± 0.45[b]	202.19 ± 18.74[c]	321.28 ± 25.36[d]
	TMP-H	0.76 ± 0.43[a]	2.03 ± 0.38[b]	179.26 ± 10.33[c]	300.56 ± 21.28[d]
SGC7901	Ctrl	3.05 ± 0.62	4.78 ± 0.43	301.56 ± 27.32	474.82 ± 41.26
	TMP-L	2.74 ± 0.57	3.89 ± 0.52	256.63 ± 25.48	409.28 ± 35.51
	TMP-M	2.05 ± 0.43[e]	3.01 ± 0.44	212.91 ± 20.76[g]	337.72 ± 27.34[h]
	TMP-H	0.89 ± 0.45[e]	2.26 ± 0.51[f]	183.46 ± 12.38[g]	306.65 ± 23.27[h]

n = 3, mean ± SD, [a]P<0.05, [b]P<0.05, [c]P<0.05, [d]P<0.05 *vs* Ctrl组AGS细胞; [e]P<0.05, [f]P<0.05, [g]P<0.05, [h]P<0.05 *vs* Ctrl组SGC7901细胞. Ctrl: 对照组; TMP-L: 低剂量川芎嗪组; TMP-M: 中剂量川芎嗪组; TMP-H: 高剂量川芎嗪组.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i12.485 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 1 川芎嗪对胃癌细胞增殖活力的影响. A: CCK-8法检测的梯度浓度(0 μM、5 μM、10 μM、20 μM、40 μM和80 μM)TMP干预AGS细胞不同时间(24 h、48 h、72 h)后的细胞活力数据的统计结果; B: CCK-8法检测的梯度浓度(0 μM、5 μM、10 μM、20 μM、40 μM和80 μM)TMP干预SGC7901细胞不同时间(24 h、48 h、72 h)后的细胞活力数据的统计结果. TMP: 川芎嗪. n = 3.

(P<0.05).

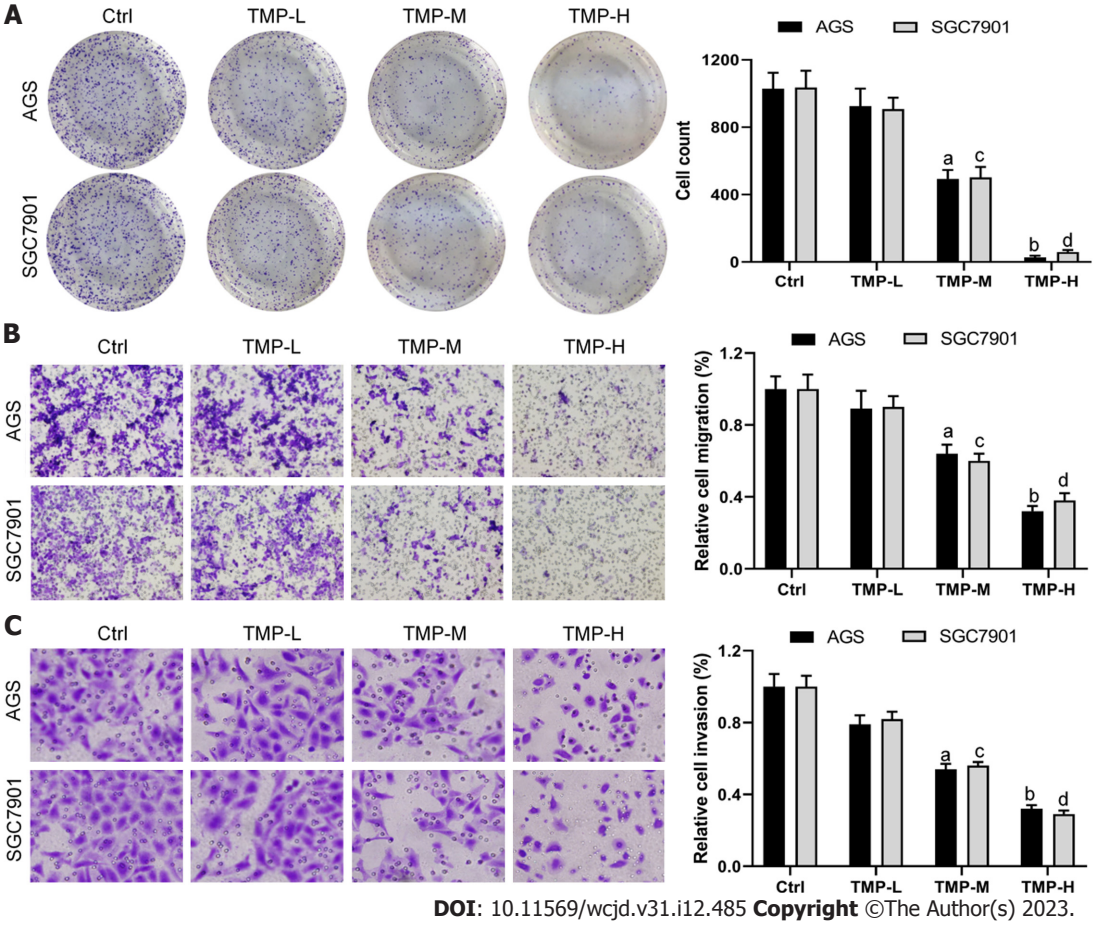
2.5 TMP对胃癌细胞AKT/GLUT1信号及葡萄糖代谢相关蛋白的影响 Western blot检测结果如图4所示, 与对照组相比, TMP孵育可显著降低胃癌AGS及SGC7901细胞中磷酸化AKT的水平, 总AKT蛋白表达不变; 同时可抑制AGS及SGC7901细胞中GLUT1、HK2及LDHA的蛋白表达水平.

3 讨论

TMP具有抗肿瘤活性, 在胃癌中的研究显示, TMP可通过激活ROS/AMPK通路促进SGC7901胃癌细胞经线粒体途径凋亡[9]. 另一项研究也同样表明[10], 在SGC7901胃癌细胞中TMP可通过核因子κB及周期调控因子发挥抑制增殖及促凋亡的效应. 本研究旨在探讨TMP对AGS及SGC7901胃癌细胞增殖及迁移能力的影响以及其中涉及的能量代谢异常问题. 结果显示TMP可浓度依赖性降低AGS及SGC7901胃癌细胞活力, 并抑制其增殖及迁移.

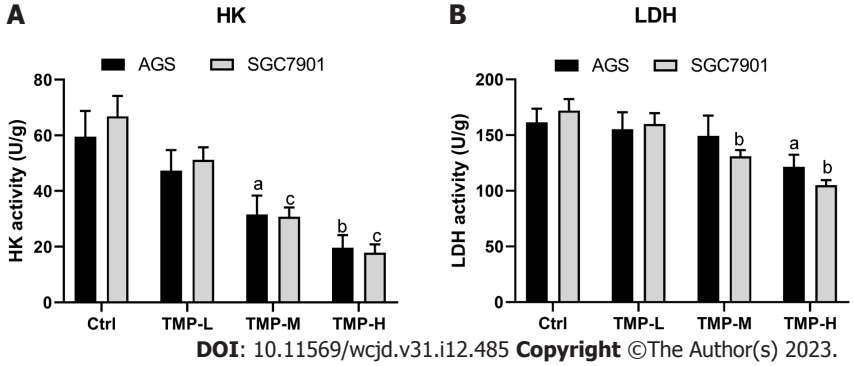
本实验进一步从能量代谢的角度研究了TMP抑制胃癌细胞生长可能涉及的作用机制. 依据Warburg效应, AGS和SGC7901胃癌细胞与其他肿瘤细胞类似, 以有氧糖酵解代谢为主要的能量来源; 为维持自身无限增殖的信号, 胃癌细胞对一方面培养环境中葡萄糖的需求量较大, 另一方面有氧糖酵解代谢会生成大量的乳酸, 维持其生存所需的酸性微环境[11,12]. 故而本研究首先检测了胃癌细胞及培养体系中葡萄糖的消耗量和乳酸的生成量, 结果显示经TMP干预后, AGS细胞及SGC7901细胞消耗的葡萄糖量及乳酸的生成量显著降低. OCR测量细胞的耗氧量可以反应线粒体的氧化磷酸化作用, ECAR测定的培养基酸化速率也是一种检测葡萄糖代谢的方法. 检测结果表明TMP可降低胃癌细胞的耗氧量和培养基酸化速率; 这些结果均提示TMP可抑制AGS及SGC7901胃癌细胞利用葡萄糖进行有氧糖酵解代谢, 能量代谢异常可能是导致肿瘤细胞增殖及迁移能力下降的原因之一.

肿瘤细胞有氧糖酵解代谢过程中同样需要己糖激酶、乳酸脱氢酶等关键酶的催化. 胃癌细胞中HK2表达上调与细胞的恶性生物学行为密切相关[13]; HK2水平降低可阻碍细胞利用葡萄糖, 抑制糖酵解的顺利进行. 作



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i12.485 Copyright ©The Author(s) 2023.

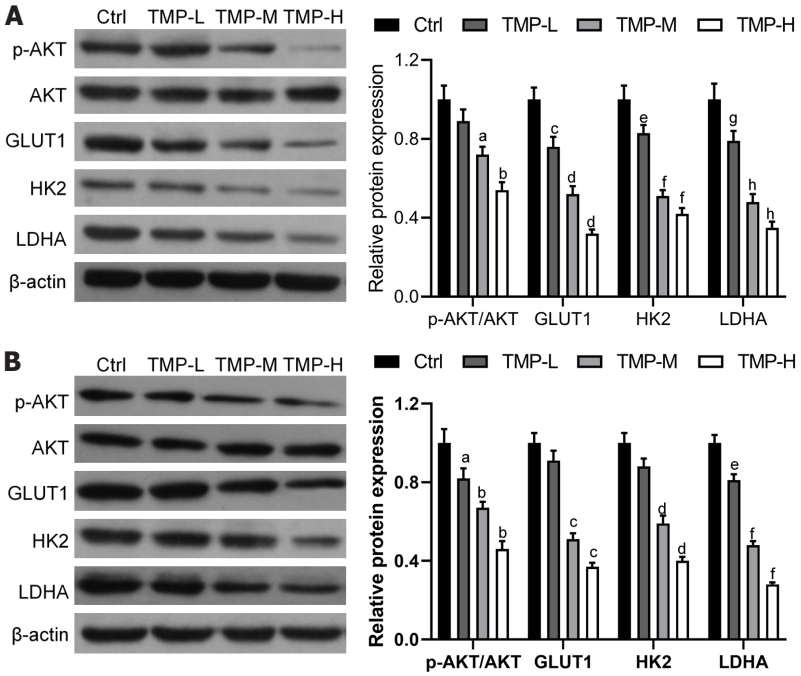
图 2　川芎嗪对胃癌细胞增殖和迁移的影响. A: 集落形成实验的代表性图像和统计学结果, n = 3, mean ± SD, ^{a}P<0.05, ^{b}P<0.01 *vs* Ctrl组AGS细胞; ^{c}P<0.05, ^{d}P<0.01 *vs* Ctrl组SGC7901细胞. B: Transwell迁移实验的代表性图像和统计学结果, n = 3, mean ± SD, ^{a}P<0.05, ^{b}P<0.01 *vs* Ctrl组AGS细胞; ^{c}P<0.05, ^{d}P<0.01 *vs* Ctrl组SGC7901细胞. C: Transwell侵袭实验的代表性图像和统计学结果, n = 3, mean ± SD, ^{a}P<0.05, ^{b}P<0.01 *vs* Ctrl组AGS细胞; ^{c}P<0.05, ^{d}P<0.01 *vs* Ctrl组SGC7901细胞. Ctrl: 对照组; TMP−L:低剂量川芎嗪组; TMP−M: 中剂量川芎嗪组; TMP−H: 高剂量川芎嗪组.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i12.485 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 3　川芎嗪对胃癌细胞葡萄糖代谢过程中关键酶活性的影响. A: HK活性的统计学结果, n = 3, mean ± SD, ^{a}P<0.05, ^{b}P<0.01 *vs* Ctrl组AGS细胞; ^{c}P<0.01 *vs* Ctrl组SGC7901细胞. B: LDH活性的统计学结果; n = 3, mean ± SD, ^{a}P<0.05 *vs* Ctrl组AGS细胞; ^{b}P<0.05 *vs* Ctrl组SGC7901细胞. Ctrl: 对照组; TMP−L: 低剂量川芎嗪组; TMP−M: 中剂量川芎嗪组; TMP−H: 高剂量川芎嗪组; HK: 己糖激酶; LDH: 乳酸脱氢酶.

为乳酸生成的关键酶之一, LDHA在胃癌组织中表达显著高于癌旁正常对照组织, 且LDHA的高表达与胃癌患者的不良预后密切相关[14,15]. 故而本研究进一步检测了胃癌细胞中, HK2和LDH的表达以及活性. 结果显示, TMP可显著抑胃癌细胞中HK2和LDH的活性, 同时抑制HK2和LDHA的蛋白表达. AKT信号已被证实参与调节肿瘤生长代谢, 磷酸化激活AKT之后可促进肿瘤细胞膜上葡萄糖转运蛋白的表达以及转位, 进而增加细胞摄取



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i12.485 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 4　川芎嗪对胃癌细胞AKT/GLUT1信号及葡萄糖代谢相关蛋白的影响. A: AGS细胞, n = 3, mean ± SD, $^{a}P<0.05$, $^{c}P<0.05$, $^{e}P<0.05$, $^{g}P<0.05$, $^{b}P<0.01$, $^{d}P<0.01$, $^{f}P<0.01$, $^{g}P<0.01$ *vs* Ctrl组; B: SGC7901细胞, $^{a}P<0.05$, $^{c}P<0.05$, $^{b}P<0.01$, $^{c}P<0.05$, $^{d}P<0.01$, $^{f}P<0.01$ *vs* Ctrl组. Ctrl: 对照组; TMP−L: 低剂量川芎嗪组; TMP−M: 中剂量川芎嗪组; TMP−H: 高剂量川芎嗪组.

葡萄糖的速度, 促进肿瘤细胞的有氧糖酵解代谢和肿瘤的生长[16,17]. 本研究的检测结果显示, TMP可显著抑制胃癌细胞中AKT的磷酸化和GLUT1的蛋白表达水平. 以上结果提示TMP可抑制AKT/GLUT1信号轴, 下调糖酵解代谢关键酶HK2和LDHA的表达, 进而抑制胃癌细胞的有氧糖酵解代谢; 然而该信号轴是否会对胃癌细胞其他相关的生物学行为产生影响, 所涉及的具体机制如何, 还需进一步的研究.

4 结论

综上所述, TMP可抑制AGS及SGC7901胃癌细胞增殖及迁移, 并通过AKT/GULT1信号轴抑制胃癌细胞有氧糖酵解代谢.

文章亮点

实验背景

川芎嗪具有多种抗癌作用, 而其对胃癌细胞的增殖、迁移和侵袭的影响和潜在的细胞学机制尚不完全清楚.

实验动机

糖酵解在胃癌细胞的生长以及转移中发挥巨大作用, 川芎嗪抑制胃癌细胞的增殖、迁移与侵袭的过程中是否涉及抑制糖酵解并不清楚.

实验目标

评估川芎嗪对胃癌细胞增殖、迁移和侵袭的影响, 并以糖酵解的角度初步探讨其涉及的细胞学机制.

实验方法

用10 μM、20 μM和40 μM川芎嗪处理胃癌细胞后, 检测细胞活性、迁移与侵袭、葡萄糖代谢指标、葡萄糖代谢关键酶活性的变化; 并用Western blot分析糖酵解相关蛋白的表达和蛋白激酶B/葡萄糖转运蛋白1信号活性.

实验结果

川芎嗪抑制胃癌细胞糖酵解、增殖、迁移、侵袭和蛋白激酶B/葡萄糖转运蛋白1信号活性.

实验结论

川芎嗪抑制胃癌细胞增殖及转移的作用可能涉及到抑制蛋白激酶B/葡萄糖转运蛋白1信号轴介导的糖酵解.

展望前景

川芎嗪可能是潜在的抗胃癌药剂.

5　参考文献

1　Zheng RS, Zhang SW, Zeng HM, Wang SM, Sun KX, Chen R, Li L, Wei WQ, He J. Cancer incidence and mortality in China, 2016. *Journal of the National Cancer Center* 2022; 2: 1-9 [DOI: 10.1016/

j.jncc.2022.02.002]
2 Thrift AP, El-Serag HB. Burden of Gastric Cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18: 534-542 [PMID: 31362118 DOI: 10.1016/j.cgh.2019.07.045]
3 Machlowska J, Baj J, Sitarz M, Maciejewski R, Sitarz R. Gastric Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Classification, Genomic Characteristics and Treatment Strategies. *Int J Mol Sci* 2020; 21 [PMID: 32512697 DOI: 10.3390/ijms21114012]
4 Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011; 144: 646-674 [PMID: 21376230 DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.013]
5 Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000; 100: 57-70 [PMID: 10647931 DOI: 10.1016/s0092-8674(00)81683-9]
6 Luo Y, Liu JS, Dai B, Qian K. The influence of metabolic syndrome on gastric cancer: A meta-analysis. *Asian J Surg* 2021; 44: 1596-1597 [PMID: 34511362 DOI: 10.1016/j.asjsur.2021.08.014]
7 Zou J, Gao P, Hao X, Xu H, Zhan P, Liu X. Recent progress in the structural modification and pharmacological activities of ligustrazine derivatives. *Eur J Med Chem* 2018; 147: 150-162 [PMID: 29432947 DOI: 10.1016/j.ejmech.2018.01.097]
8 Lin J, Wang Q, Zhou S, Xu S, Yao K. Tetramethylpyrazine: A review on its mechanisms and functions. *Biomed Pharmacother* 2022; 150: 113005 [PMID: 35483189 DOI: 10.1016/j.biopha.2022.113005]
9 Yi B, Liu D, He M, Li Q, Liu T, Shao J. Role of the ROS/AMPK signaling pathway in tetramethylpyrazine-induced apoptosis in gastric cancer cells. *Oncol Lett* 2013; 6: 583-589 [PMID: 24137375 DOI: 10.3892/ol.2013.1403]
10 Ji AJ, Liu SL, Ju WZ, Huang XE. Anti-proliferation effects and molecular mechanisms of action of tetramethypyrazine on human SGC-7901 gastric carcinoma cells. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 3581-3586 [PMID: 24870761 DOI: 10.7314/apjcp.2014.15.8.3581]
11 Zhao M, Wei F, Sun G, Wen Y, Xiang J, Su F, Zhan L, Nian Q, Chen Y, Zeng J. Natural compounds targeting glycolysis as promising therapeutics for gastric cancer: A review. *Front Pharmacol* 2022; 13: 1004383 [PMID: 36438836 DOI: 10.3389/fphar.2022.1004383]
12 Deng P, Li K, Gu F, Zhang T, Zhao W, Sun M, Hou B. LINC00242/miR-1-3p/G6PD axis regulates Warburg effect and affects gastric cancer proliferation and apoptosis. *Mol Med* 2021; 27: 9 [PMID: 33514309 DOI: 10.1186/s10020-020-00259-y]
13 Xu J, Xu Y, Ye G, Qiu J. LncRNA-SNHG1 promotes paclitaxel resistance of gastric cancer cells through modulating the miR-216b-5p-hexokianse 2 axis. *J Chemother* 2022: 1-12 [PMID: 36548909 DOI: 10.1080/1120009X.2022.2157618]
14 Sun X, Sun Z, Zhu Z, Li C, Zhang J, Xu H, Sun M. Expression of SIP1 is strongly correlated with LDHA and shows a significantly poor outcome in gastric cancer. *Tumour Biol* 2015; 36: 7521-7530 [PMID: 25913622 DOI: 10.1007/s13277-015-3470-7]
15 Li X, Zhang C, Zhao T, Su Z, Li M, Hu J, Wen J, Shen J, Wang C, Pan J, Mu X, Ling T, Li Y, Wen H, Zhang X, You Q. Lysine-222 succinylation reduces lysosomal degradation of lactate dehydrogenase a and is increased in gastric cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 2020; 39: 172 [PMID: 32859246 DOI: 10.1186/s13046-020-01681-0]
16 Xu L, Chen J, Jia L, Chen X, Awaleh Moumin F, Cai J. SLC1A3 promotes gastric cancer progression via the PI3K/AKT signalling pathway. *J Cell Mol Med* 2020; 24: 14392-14404 [PMID: 33145952 DOI: 10.1111/jcmm.16060]
17 Zhou D, Jiang L, Jin L, Yao Y, Wang P, Zhu X. Glucose Transporter-1 Cooperating with AKT Signaling Promote Gastric Cancer Progression. *Cancer Manag Res* 2020; 12: 4151-4160 [PMID: 32581586 DOI: 10.2147/CMAR.S251596]

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6月28日; 31(12): 492-500

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i12.492

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

VTIQ和SPECT首次通过法测定肝血流指数对乙肝纤维化的临床诊断价值

刘相艳, 鲁剑芳, 王立东, 王卓轶

刘相艳, 鲁剑芳, 王立东, 王卓轶, 树兰(杭州)医院肝胆外科 浙江省杭州市 310000

刘相艳, 主治医师, 主要从事肝硬化、肝癌以及肝衰竭等终末期肝病的诊治.

作者贡献分布: 刘相艳、鲁剑芳负责课题设计和主导课题研究实施及撰写文章; 王立东负责资料收集数据统计; 王卓轶负责提供实验材料.

通讯作者: 王卓轶, 副主任医师, 310000, 浙江省杭州市拱墅区东新路848号, 树兰(杭州)医院肝胆外科. roopheyog@163.com

收稿日期: 2022-09-29
修回日期: 2023-02-17
接受日期: 2023-06-16
在线出版日期: 2023-06-28

Diagnostic value of shear wave velocity measured by virtual touch tissue imaging quantification combined with hepatic blood flow index measured by single-photon emission computed tomography first-pass method for hepatitis B fibrosis

Xiang-Yan Liu, Jian-Fang Lu, Li-Dong Wang, Zhuo-Yi Wang

Xiang-Yan Liu, Jian-Fang Lu, Li-Dong Wang, Zhuo-Yi Wang, Department of Hepatological Surgery, Shulan (Hangzhou) Hospital, Hangzhou 310000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Zhuo-Yi Wang, Associate Chief Physician, Department of Hepatological Surgery, Shulan (Hangzhou) Hospital, No. 848 Dongxin Road, Gongshu District, Hangzhou 310000, Zhejiang Province, China. roopheyog@163.com

Received: 2022-09-29
Revised: 2023-02-17
Accepted: 2023-06-16
Published online: 2023-06-28

Abstract

BACKGROUND

The degree of liver fibrosis in patients with chronic liver disease can be evaluated by combining single-photon emission computed tomography (SPECT) first-pass method to measure hepatic blood flow index with virtual touch tissue imaging quantification (VTIQ) to detect shear wave velocity (SWV).

AIM

To evaluate the clinical value of VTIQ combined with SPECT first-pass method for the diagnosis of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B (CHB).

METHODS

Forty-two CHB patients with liver fibrosis at our hospital from August 2020 to August 2021 were selected as a study group, and another 42 patients with CHB without hepatic fibrosis were selected as a control group. VTIQ was performed to obtain the shear wave transverse velocity (SWV), and SPECT examination was performed to obtain liver blood flow index. General data, routine blood indexes [white blood cell count (WBC), absolute monocyte count (AMC), and neutrophil count (NEUT)], blood coagulation function [prothombin time (PT) and prothrombin activity (PTA)], liver function indexes [total bilirubin (TBIL), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), and albumin (ALB)] and SWV, and liver blood flow index were compared between the two groups. The degree of liver fibrosis in the study group was determined through liver tissue pathology, and SWV and liver blood flow index were compared among patients with different liver fibrosis degrees. Spearman correlation coefficient was used to assess the correlation of SWV and liver blood flow index with CHB liver fibrosis degree. The value of SWV and liver blood flow index in diagnosing

CHB liver fibrosis was assessed by receiver operating characteristic (ROC) curve analysis.

RESULTS

The SWV and liver blood flow index of the study group were significantly higher than those of the control group ($P < 0.05$). The SWV and hepatic blood flow index were significantly higher in patients with liver fibrosis grade S3-S4 in the study group than in those with grade S1-S2, and and in those with grade S2 than in those with grade S1 ($P < 0.05$). SWV and liver blood flow index were positively correlated with CHB liver fibrosis degree ($P < 0.05$). The area under the curve (AUC) values of SWV and liver blood flow index, alone or in combination, for the diagnosis of CHB liver fibrosis were all > 0.7, and the AUC of the combination was the largest (0.930).

CONCLUSION

SWV measured by VTIQ combined with liver blood flow index measured by SPECT has appreciated value in the diagnosis of CHB liver fibrosis and in the assessment of the degree of liver fibrosis.

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

Key Words: Chronic hepatitis B; Hepatic fibrosis; Virtual touch tissue imaging quantification; Single photon emission computed tomography; Diagnosis

Citation: Liu XY, Lu jf, Wang LD, Wang ZY. Diagnostic value of shear wave velocity measured by virtual touch tissue imaging quantification combined with hepatic blood flow index measured by single-photon emission computed tomography first-pass method for hepatitis B fibrosis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(12): 492-500

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i12/492.htm

DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i12.492

摘要

背景

通过单光子发射计算机断层显像(single-photon emission computed tomography, SPECT)首次通过法测定肝血流指数, 定量声触诊组织成像(virtual touch tissue imaging quantification, VTIQ)检测剪切波横向速度(shear wave velocity, SWV), 将两种方法结合评估慢性肝病患者的肝纤维化程度.

目的

探究VTIQ和SPECT首次通过法诊断慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者肝纤维化的临床诊断价值.

方法

选取2020-08/2021-08我院42例CHB肝纤维化患者作为研究组, 另选42例CHB无肝纤维化患者作为对照组, 开展前瞻性研究. 均行VTIQ获取SWV, 行SPECT检查获取肝血流指数, 比较两组一般资料、血常规指标[白细胞计数(white blood cell count, WBC)、单核细胞计数(absolute monocyte count, AMC)、中性粒细胞计数(neutrophil count, NEUT)、血小板计数(platelet count, PLT)]、凝血功能[血酶原时间(prothombin time, PT)、凝血酶原活动度(prothrombin activity, PTA)]、肝功能指标[总胆红素(total bilirubin, TBIL)、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、白蛋白(albumin, ALB)]、AST与PLT比值(aspartate aminotransferase to platelet ratio index, APRI)、纤维蛋白原(fibrinogen, Fib)-4及SWV、肝血流指数, 通过肝组织病理确定研究组肝纤维化程度, 比较不同肝纤维化程度患者SWV、肝血流指数, 采用Spearman相关系数模型分析SWV、肝血流指数与CHB肝纤维化程度的相关性, 并通过受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析SWV、肝血流指数诊断CHB肝纤维化的价值.

结果

研究组APRI、Fib-4、SWV、肝血流指数均高于对照组($P<0.05$); 研究组肝纤维化S3-S4级患者SWV、肝血流指数均高于S2级、S1级患者, S2级患者高于S1级患者($P<0.05$); SWV、肝血流指数与CHB肝纤维化程度呈正相关($P<0.05$); SWV、肝血流指数诊断CHB肝纤维化的曲线下面积(area under the curve, AUC)均>0.7, 联合诊断的AUC最大, 为0.930.

结论

VTIQ中SWV值和SPECT首次通过法测定肝血流指数CHB肝纤维化诊断方面具有良好价值, 且能评估肝纤维化程度, 具有一定应用价值.

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

关键词: 慢性乙型肝炎; 肝纤维化; 定量声触诊组织成像; 单光子发射计算机断层显像; 诊断

核心提要: 定量声触诊组织成像检测肝纤维化程度具有较高的诊断准确度, 单光子发射计算机断层显像核素首次通过法测定肝动脉血流指数在预测肝纤维化方面具有一定价值, 两者联合诊断能够更大程度地精准评估肝纤维化程度.

文献来源: 刘相艳, 鲁剑芳, 王立东, 王卓轶. VTIQ和SPECT首次通过法测定肝血流指数对乙肝纤维化的临床诊断价值. 世界华人消化杂志 2023; 31(12): 492-500

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i12/492.htm

DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i12.492

0 引言

慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)是由乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)引起的肝脏疾病, HBV反复感染会导致肝脏发生纤维化, 若不加以控制, 25%-40%的患者最终发展为肝硬化甚至肝癌等难治性肝病, 延缓、阻止甚至逆转肝纤维化已成为影响CHB患者预后及生存质量的关键[1,2]. 因此, 及时、准确的评估肝纤维化程度, 对于HBV防治及评估CHB都具有重要的临床价值. 目前, 诊断肝纤维化的金标准依然是肝穿刺活检病理诊断, 但该方法属于有创检查, 临床应用存在一定局限性[3]. 血清学指标是近年常用评估肝纤维化程度的无创方法, 包括常规生化、细胞因子、免疫功能和肝纤维化指标等[4,5], 但迄今为止, 还没有任何单一指标能足够敏感、准确地反映肝纤维化程度. 定量声触诊组织成像(virtual touch tissue imaging quantification, VTIQ)作为超声无创检测肝纤维化程度的新方式, 具有较高诊断准确度[6]. 前期研究笔者发现, 单光子发射计算机断层显像(single-photon emission computed tomography, SPECT)核素首次通过法测定肝动脉血流指数在预测血吸虫肝纤维化方面具有一定价值[7]. 为进一步扩大VTIQ和SPECT首次通过法测定肝血流指数应用, 本研究以CHB患者为研究对象, 以肝活检病理指标为金标准, 分析VTIQ和SPECT技术对CHB肝纤维化的临床诊断价值, 旨在为临床医师诊治CHB肝纤维化提供依据.

1 材料和方法

1.1 材料 本研究经我院伦理委员会审批通过, 开展前瞻性研究. 选取2020-08/2021-08我院42例CHB肝纤维化患者作为研究组, 纳入标准: (1)参照《慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)》[8]诊断为CHB; (2)年龄≥18岁; (3)肝穿刺取肝组织病理检查结果S1-S4级; (4)无神经系统疾病, 能正常沟通交流; (5)无肝脏手术史; (6)已签署知情同意书. 排除标准: (1)肝癌及其他慢性肝病等患者; (2)高血压、糖尿病等疾病患者; (3)有夹杂症及顽固性腹水者; (4)凝血功能障碍者; (5)妊娠期或哺乳期女性; (6)严重心脑血管疾病、肺肾功能障碍者.

另选42例CHB无肝纤维化患者作为对照组, 纳入标准: (1)参照《慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)》[8]诊断为CHB; (2)肝穿刺取肝组织病理检查显示无肝纤维化; (3)无肝脏手术史; (4)无神经系统疾病, 能正常沟通交流; (5)无肝脏手术史; (6)已签署知情同意书. 排除标准: (1)肝癌及其他慢性肝病等患者; (2)高血压、糖尿病等疾病患者; (3)有夹杂症及顽固性腹水者; (4)凝血功能障碍者; (5)妊娠期或哺乳期女性; (6)严重心脑血管疾病、肺肾功能障碍者.

1.2 方法

1.2.1 VTIQ检查: 入院当天采用Ascendus超声诊断仪(日本日立), 高频探头, 频率4.0 MHz-9.0 MHz, 配有声辐射力脉冲VTIQ成像软件. 患者取仰卧位或侧卧位, 充分暴露腹部, 由一位经验丰富并熟练掌握VTIQ技术的高年资超声医师完成操作, 选取图像最清晰的切面, 首先行腹部肝常规超声检查, 记录肝大小、内部回声、血流分布等数据. 随后行VTIQ检查, 选取6-7肋间隙肝切面, 注意不可对探头施压. 重点观察VTIQ速度模式图, 分别采集图像. 尽量将取样框置于感兴趣区(regions of interest, ROI)内, 避开肝内较大血管、钙化或囊肿区域. VTIQ速度模式可直观显示所获得图像的剪切波弹性分布, 在表示数据稳定的区域观察肝的VTIQ图像, 并嘱患者屏住呼吸, 可测得ROI的剪切波横向速度(shear wave velocity, SWV). VTIQ速度模式下, 可在图像内直观显示ROI内部二维空间分布的剪切波弹性成像图. 将ROI放置于肝内部不同区域, 每个测量7次, 去掉最大测值及最小测值, 留取5次测量值并计算其平均值. 在实际操作过程中排除操作的方法学错误后, 如果所测组织硬度过硬或过软, 超出机器设定的SWV 0-10 m/s, 则会显示为“HIGH”或“NA”, 此时, 则根据二维声像图进行判断. 仪器存储全部资料, 与病理结果对照, 由另一位经验丰富的并熟练掌握统计学非医师完成分析.

1.2.2 SPECT检查: 入院当天采用本院自有设备HAWKEYE Millennium VG核素检测仪(美国GE公司), 试剂采用上海欣科^{99}Tc-MDP, 采用肘静脉“弹丸”注射方式, 注射剂量25 mCi, 注射即刻采集60 s, 每秒采集1帧图像, 放大倍数1.0, 矩阵128×128. 分别测出肝区与肾区的时间-同位素^{99}Tc^{m}计数曲线图. 以肾时间-同位素^{99}Tc^{m}计数曲线图峰值时间点为肝时间-同位素^{99}Tc^{m}计数曲线图中肝动脉与门静脉供血的分界点, 最后计算出肝动脉供血期同位素^{99}Tc^{m}计数峰值与门静脉供血期同位素^{99}Tc^{m}计数峰值的比值, 即为肝血流指数.

1.2.3 生物学指标检测: 入院当天采集空腹静脉血5 mL, 采用德国罗氏COBAS 8000全自动生化分析仪, 血常规指标[白细胞计数(white blood cell count, WBC)、单核细胞计数(absolute monocyte count, AMC)、中性粒细胞计数(neutrophil count, NEUT)、血小板计数(platelet count, PLT)]、凝血功能[凝血酶原时间(prothombin time, PT)、凝血酶原活动度(prothrombin activity, PTA)]、肝功能指标[总胆红素(total bilirubin, TBIL)、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、白蛋白(albumin, ALB)], 试剂由德国罗氏提供. 并计算AST

与PLT比值(aspartate aminotransferase to platelet ratio index, APRI)、纤维蛋白原(fibrinogen, Fib)-4.

1.2.4 肝纤维程度评估: 所有患者均于VTIQ和SPECT检查后进行肝组织病理检查, 无创检查与肝穿刺操作的间隔时间≤2 d. 采用肝脏活体组织穿刺针(直径2.1 mm)于右侧腋中线第8、9肋间、肝实音处穿刺, 肝组织穿刺样本长度2 cm以上并且显微镜下包含11个汇管区. 通过肝组织病理确定研究组肝纤维化程度, 参照《肝纤维化诊断及治疗共识(2019年)》[9]将肝纤维程度分为: S0: 无纤维化; S1: 轻度纤维化; S2: 中度纤维化; S3: 进展期肝纤维化; S4: 肝硬化.

1.3 观察指标 (1)两组一般资料(性别、年龄、吸烟史、饮酒史、体重指数)、血常规指标、凝血功能、肝功能指标及SWV、肝血流指数; (2)研究组不同肝纤维化程度患者SWV、肝血流指数.

统计学处理 数据处理采用SPSS 22.0软件, 计数资料以例数描述, 采用χ^2检验. 方差齐性且服从正态分布的计量资料以mean±SD描述, 多组间比较采用单因素方差分析, 两两组间比较采用SNK-q检验, 两组间比较采用独立样本t检验. 采用Spearman相关系数模型分析SWV、肝血流指数与CHB肝纤维化程度的相关性. 通过受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析SWV、肝血流指数诊断CHB肝纤维化的价值, 采用DeLong检验. P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组一般资料及临床指标比较 两组性别、年龄、吸烟史、饮酒史、体重指数、WBC、AMC、NEUT、PT、PTA、TBIL、ALT、AST、ALB水平比较, 均差异无统计学意义; 研究组APRI、Fib-4、SWV、肝血流指数均较对照组高(P<0.05), 见表1. 前期预实验中本研究分别用SPECT技术检测对照组的受试者、肝纤维化S1和S3级患者各1例, 应用VTIQ成像技术检测S3级患者1例, 见图1-3.

2.2 不同肝纤维化程度患者SWV、肝血流指数比较 研究组42例中, 肝纤维化S1级18例, S2级15例, S3级6例, S4级3例. 随着患者肝纤维化程度加重, SWV、肝血流指数呈逐渐升高趋势(P<0.05). 见表2.

2.3 SWV、肝血流指数与CHB肝纤维化程度的相关性 经Spearman相关系数模型分析显示, SWV、肝血流指数与CHB肝纤维化程度呈显著正相关关系(r = 0.732、0.747, P<0.05). 见图4.

2.4 SWV、肝血流指数诊断CHB肝纤维化的价值 以研究组为阳性样本, 对照组为阴性样本, 绘制SWV、肝血流指数诊断CHB肝纤维化的ROC曲线, 结果显示, 二者单独诊断的曲线下面积(area under the curve, AUC)分别为0.721、0.789, 联合诊断的AUC最大, 为0.930, 阳性预测值和阴性预测值及准确度分别为86.05%、87.80%、89.02%. 见表3、图5.

3 讨论

肝纤维化是由于慢性非自限性肝损伤所致, 是一种可逆性创伤修复反应, 及时发现并得到正确治疗, 可以阻断、减轻乃至逆转肝纤维化, 可在很大程度上改善慢性肝病患者预后[10]. 因此, 尽早明确肝纤维化的程度并对症治疗, 对延缓肝硬化和肝癌的发生, 降低病死率有着重要作用.

影像学是目前肝纤维化检查的主要方法, 目前临床上较普及的有超声、CT和MRI等, 其中超声具有操作便捷、无辐射、价格低廉等优势, 临床应用最为广泛[11]. 超声弹性成像技术测定肝纤维化是最近几年兴起的利用超声波方法测定肝脏组织硬度的方法, 最新的VTIQ技术是超声弹性成像的技术之一, 该技术通过声脉冲辐射力使ROI组织产生横向振动, 通过剪切波相邻波峰间隔和波长得出SWV, 从而检测ROI组织质地方面信息, 为诊断提供帮助, 可避免不必要的创伤性诊断[12]. 国内常建东等[13]研究显示, 随着CHB患者肝纤维化程度加重, VTIQ测得的SWV值逐渐升高, 且SWV值不受合并脂肪肝的影响. 国外也有研究指出SWV可作为评估肝纤维化程度的定量指标[14]. 本研究结果显示, CHB肝纤维化患者SWV值明显高于CHB无肝纤维化患者, 且SWV值与CHB肝纤维化程度呈正相关, 其原因在于: 肝纤维化主要病理变化为肝脏内纤维组织异常增生, 随着纤维化程度加重, 增生组织所涉及范围更广, 肝脏实质硬度随之升高, 导致SWV值升高. 进一步说明SWV值可应用于评估CHB肝纤维化程度.

另外, 同位素$^{99}Tc^{m}$检测在肝病肝纤维化诊断中的应用研究也有报道[15,16]. 肝脏是唯一接受双重血液供应的器官, 20%-30%的血供源于肝动脉, 70%-80%源于门静脉系统, 且两者的供应存在时间差, 为核素肝脏灌注显像区分灌注成分及计算比例提供了生理学基础, 利用核素作为标记物, 测定肝动脉与门静脉供血比例, 可以推算出肝纤维化程度[17]. 国外Iranpour等[18]研究了大量文献后指出, 观察肝门静脉、肝动脉、肝静脉与肝硬化程度有相关性, 可以帮助诊断肝硬化与分期, 并提供预后信息. 本研究结果显示, 通过SPECT首次通过法测定CHB患者肝血流指数, 其中发生肝纤维化患者的肝血流指数明显高于无肝纤维化患者, 且肝纤维化程度越高, 肝血流指数越大, 二者呈现出明显正相关关系. 说明肝血流指数可应用于评估CHB肝纤维化程度.

表 1　两组一般资料及临床指标比较[(mean ± SD)/*n*(%)]

项目	研究组(n = 42)	对照组(n = 42)	t/χ^2	P
一般资料				
性别(男/女)	25/17	22/20	0.435	0.510
年龄(岁)	40.35 ± 7.20	37.54 ± 6.95	1.820	0.072
吸烟史	12(28.57)	9(21.43)	0.571	0.450
饮酒史	9(21.43)	5(11.90)	1.371	0.342
体重指数(kg/m^2)	23.41 ± 1.86	23.19 ± 1.77	0.555	0.580
血常规				
WBC(×10^9/L)	5.83 ± 1.28	5.91 ± 1.33	0.281	0.780
AMC(×10^9/L)	0.43 ± 0.15	0.45 ± 0.16	0.591	0.556
NEUT(×10^9/L)	3.46 ± 1.35	3.71 ± 1.42	0.827	0.411
PLT	171.03 ± 45.12	150.69 ± 49.75	1.963	0.053
凝血功能				
PT(s)	13.76 ± 1.63	13.25 ± 1.52	1.483	0.142
PTA(%)	82.43 ± 2.64	83.52 ± 2.51	1.939	0.056
肝功能				
TBIL(μmol/L)	40.56 ± 13.31	35.88 ± 11.92	1.698	0.093
ALT(U/L)	80.04 ± 25.37	69.86 ± 22.59	1.942	0.056
AST(U/L)	82.79 ± 27.24	72.93 ± 23.20	1.786	0.078
ALB(g/L)	42.59 ± 4.13	44.27 ± 4.36	1.813	0.074
APRI	0.47 ± 0.14	0.23 ± 0.07	9.937	<0.001
Fib-4	1.82 ± 0.51	1.35 ± 0.37	4.834	<0.001
VTIQ				
SWV	1.62 ± 0.55	0.93 ± 0.31	7.083	<0.001
SPECT				
肝血流指数	1.81 ± 0.79	0.68 ± 0.35	8.475	<0.001

WBC: 白细胞计数; AMC: 单核细胞计数; NEUT: 中性粒细胞计数; PLT: 血小板计数; PT: 凝血酶原时间; PTA: 凝血酶原活动度; TBIL: 总胆红素; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 天门冬氨酸氨基转移酶; ALB: 白蛋白; APRI: AST与PLT比值; Fib-4: 纤维蛋白原-4; VTIQ: 定量声触诊组织成像; SWV: 剪切波横向速度; SPECT: 单光子发射计算机断层显像.

表 2　不同肝纤维化程度患者SWV、肝血流指数比较(mean ± SD)

肝纤维化程度	n	SWV(m/s)	肝血流指数
S1级	18	1.28 ± 0.35	0.87 ± 0.35
S2级	15	1.71 ± 0.49[a]	1.96 ± 0.86[a]
S3-S4级	9	2.13 ± 0.67[ab]	3.42 ± 1.28[ab]
F		9.804	30.208
P		<0.001	<0.001

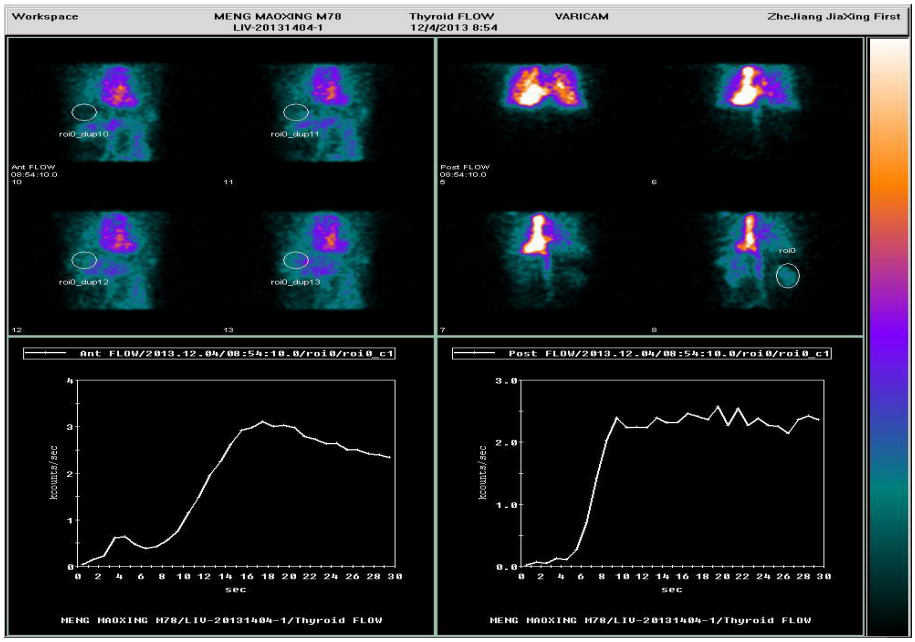
SWV: 剪切波横向速度; 与S1级对比, [a]P<0.01; 与S2级对比, [b]P<0.01.

基于上述研究结果, 本研究认为SWV、肝血流指数或许能作为诊断CHB肝纤维化的定量参数, 进一步通过ROC曲线分析发现, SWV、肝血流指数诊断CHB肝纤维化的AUC分别为0.721、0.789, 均在0.7以上, 具有一定诊断效能, 但二者单独诊断仍存在敏感度偏低的不足, 为此本研究采用SWV、肝血流指数联合诊断, 结果发现联合诊断的AUC为0.930, 诊断敏感度、特异度分别为88.10%、85.71%. 说明SWV、肝血流指数联合可为临床诊断CHB肝纤维化提供更准确参考依据, 其原因可能在于, SWV是反映肝脏硬度指标, 而肝血流指数可通过肝脏血流情况反映肝纤维化程度, 二者联合能更全面评估肝纤维化情况, 从而提高诊断效能.

表 3　SWV、肝血流指数诊断CHB肝纤维化的价值

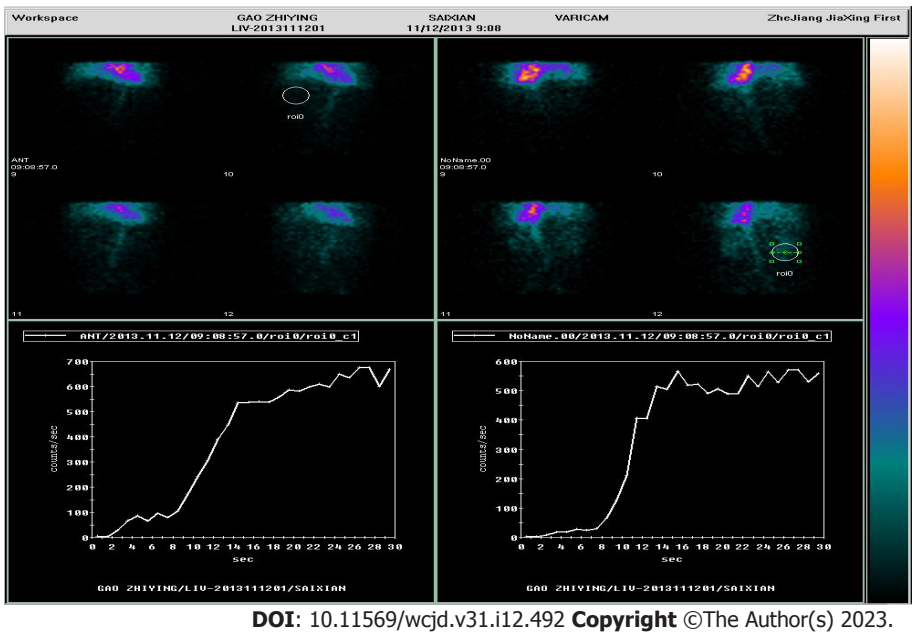
指标	AUC	95%CI	敏感度(%)	特异度(%)	*P*
SWV	0.721	0.612–0.813	61.90	85.71	<0.001
肝血流指数	0.789	0.686–0.871	62.03	92.86	<0.001
联合诊断	0.930	0.853–0.974	88.10	85.71	<0.001

CHB: 慢性乙型肝炎; SWV: 剪切波横向速度; AUC: 曲线下面积; 95%CI: 95%可信区间.



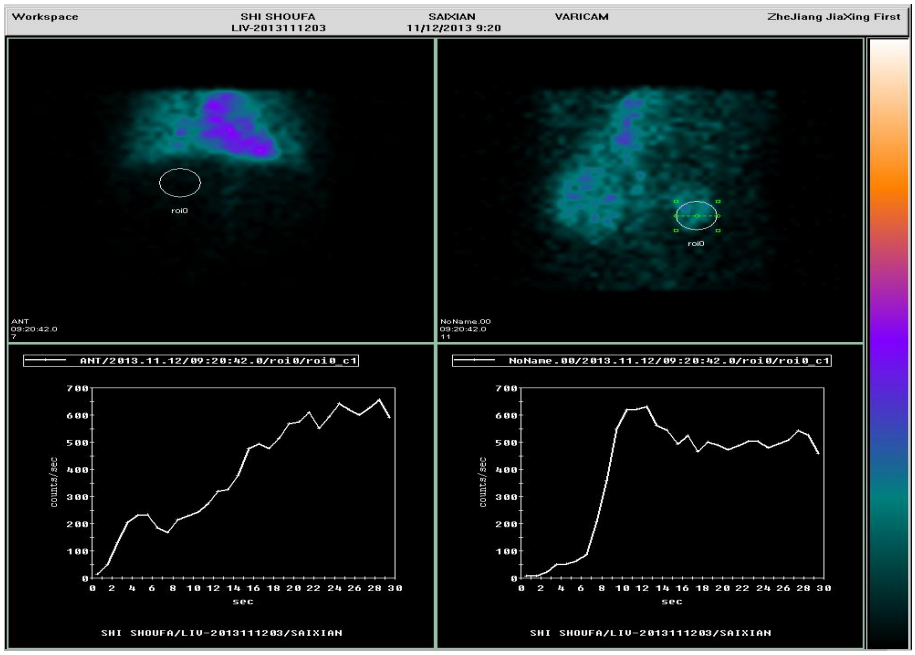
DOI: 10.11569/wcjd.v31.i12.492 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 1　对照组患者SPECT图像. 动脉期峰值: 506; 静脉期峰值: 1756; 动脉期/静脉期: 0.28. SPECT: 单光子发射计算机断层显像.



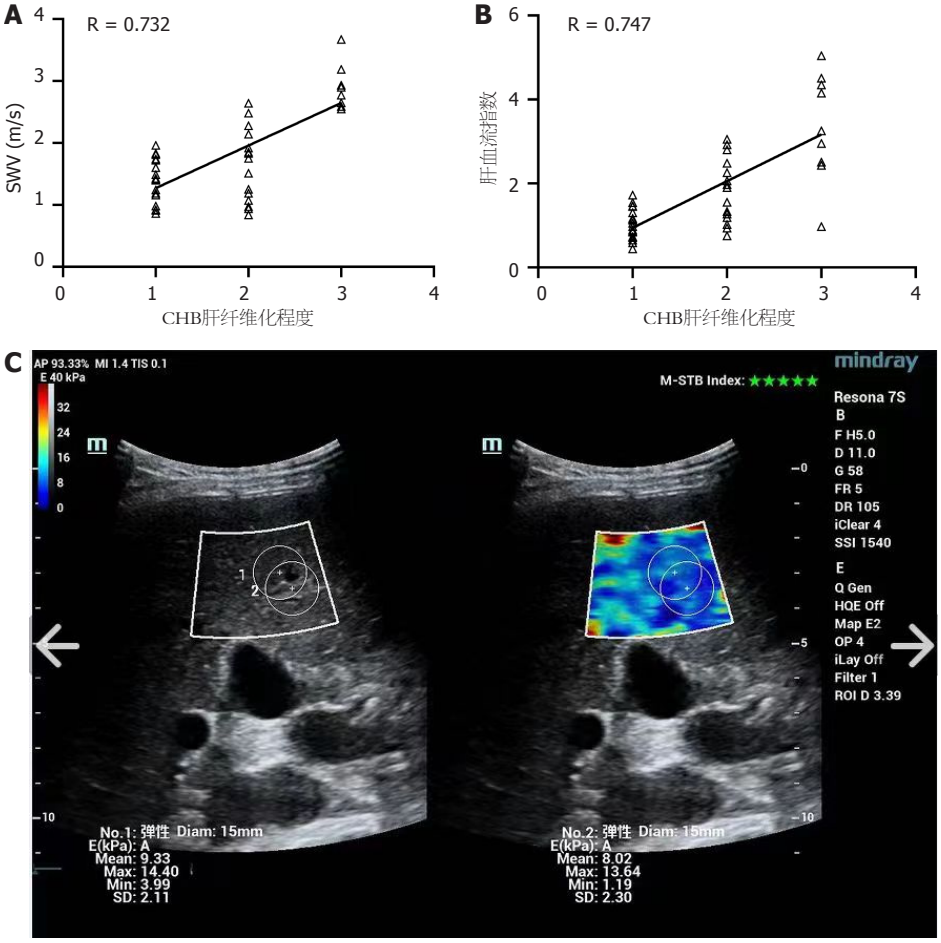
DOI: 10.11569/wcjd.v31.i12.492 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 2　肝纤维化S1级患者SPECT图像. 动脉期峰值: 911; 静脉期峰值: 1962; 动脉期/静脉期: 0.86. SPECT: 单光子发射计算机断层显像.



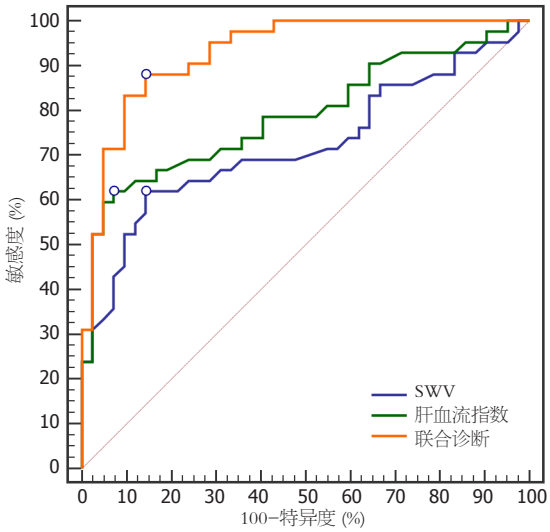
DOI: 10.11569/wcjd.v31.i12.492 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 3　肝纤维化S3级患者SPECT图像. 动脉期峰值: 1073; 静脉期峰值: 311; 动脉期/静脉期: 3.45. SPECT: 单光子发射计算机断层显像.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i12.492 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 4　SWV、肝血流指数与CHB肝纤维化程度的相关性. A: SWV与CHB肝纤维化程度的相关性图; B: 肝血流指数与CHB肝纤维化程度的相关性图. SWV: 剪切波横向速度; CHB: 慢性乙型肝炎. 赋值情况: S1 = 1, S2 = 2, S3−S4 = 3. C: SWV值检测.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i12.492 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 5 诊断ROC曲线. SWV: 为剪切波横向速度; ROC曲线: 受试者工作特征曲线.

4 结论

综上可知, VTIQ中SWV值、SPECT首次通过法测定肝血流指数均与CHB肝纤维化程度呈正相关关系, 二者联合在CHB肝纤维化诊断方面具有一定价值, 有助于临床建立对肝纤维化程度测定的无创、多模态诊断模型, 为乙肝纤维化临床无创诊断提供更多选择. 但本研究仍存在一定不足, 如样本量较少, 且样本选取范围较狭窄, 仅为CHB患者, 未来工作中仍需纳入更多样本、扩大样本选取范围进一步验证. 但本研究仍存在一定不足, 如未与APRI、Fib-4等现有无创肝纤维化方法比较, 未来工作中仍需进一步完善.

文章亮点

实验背景

乙肝病毒携带者受病毒的影响, 在一定程度上会发生肝纤维化的现象, 严重者会转变成肝硬化, 危及生命. 因此, 早确诊、早治疗、减少误诊率是降低肝纤维化进一步恶化的关键.

实验动机

影像学诊断是目前肝纤维化的主要诊断方法之一, 其具有无创性, 准确性高的优点, 但是结果可能受到炎症影响. 因此, 优化影像学诊断方法对于降低肝纤维化的误诊率具有重要意义.

实验目标

定量声触诊组织成像(virtual touch tissue imaging quantification, VTIQ)检测和单光子发射计算机断层显像(single-photon emission computed tomography, SPECT)核素首次通过法在肝纤维化程度的诊断方面均具有较高的准确度和临床应用价值, 探讨两者联合诊断对精准评估肝纤维化程度的临床应用价值.

实验方法

通过对慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)肝纤维化患者进行前瞻性研究, 采用VTIQ检测和SPECT核素首次通过法进行检测, 比较血常规指标、凝血功能、肝功能指标、纤维蛋白原等生物学指标, 分析肝纤维化的程度.

实验结果

随着患者肝纤维化程度加重, 剪切波横向速度(shear wave velocity, SWV)、肝血流指数呈逐渐升高趋势, 经Spearman相关系数模型分析显示, SWV、肝血流指数与CHB肝纤维化程度呈显著正相关关系, 2种方法联合诊断的特异度更高.

实验结论

VTIQ检测和SPECT核素首次通过法联合检测CHB肝纤维化程度的特异性更高, 对于临床的精准诊断具有较高的应用价值.

展望前景

VTIQ检测和SPECT核素首次通过法联合检测在CHB肝纤维化诊断方面具有较高的价值, 为乙肝纤维化临床无创诊断提供更多选择. 但本研究的样本仅为CHB患者,对其他病因引起的肝纤维化是否可行需进一步验证.

5 参考文献

1 Dawood RM, El-Meguid MA, Salum GM, El Awady MK. Key Players of Hepatic Fibrosis. *J Interferon Cytokine Res* 2020; 40: 472-489 [PMID: 32845785 DOI: 10.1089/jir.2020.0059]
2 中国中西医结合学会肝病专业委员会. 肝纤维化中西医结合诊疗指南(2019年版). 临床肝胆病杂志 2019; 35: 1444-1449 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.07.007]
3 Campos-Murguía A, Ruiz-Margáin A, González-Regueiro JA, Macías-Rodríguez RU. Clinical assessment and management of liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2020; 26: 5919-5943 [PMID: 33132645 DOI: 10.3748/wjg.v26.i39.5919]
4 Cho HJ, Choi J, Kim B, Ko J, Choi JI, Huh J, Lee JH, Kim JK. Combining hepatic surface nodularity and serum tests better predicts hepatic fibrosis stages in chronic liver disease. *Abdom Radiol (NY)* 2021; 46: 4189-4199 [PMID: 33977353 DOI: 10.1007/s00261-021-03113-9]
5 Chin J, Powell LW, Ramm LE, Hartel GF, Olynyk JK, Ramm GA. Utility of Serum Biomarker Indices for Staging of Hepatic Fibrosis Before and After Venesection in Patients With Hemochromatosis Caused by Variants in HFE. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021; 19: 1459-1468.e5 [PMID: 32745684 DOI: 10.1016/j.cgh.2020.07.052]
6 朱晨旭, 陈素华. VTQ技术在慢性乙肝肝纤维化程度评估中的应用价值. 临床研究 2021; 29: 140-142

7 吴一鸣, 高树兴, 殷新光. 测定肝动脉血流指数预测血吸虫肝纤维化的临床研究. 世界华人消化杂志 2018; 26: 434-440 [DOI: 10.11569/wcjd.v26.i7.434]
8 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). 临床肝胆病杂志 2019; 35: 2648-2669 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.12.007]
9 中华医学会肝病学分会; 中华医学会消化病学分会; 中华医学会感染病学分会. 肝纤维化诊断及治疗共识(2019年). 中华肝脏病杂志 2019; 27: 657-667 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.09.001]
10 Wang S, Friedman SL. Hepatic fibrosis: A convergent response to liver injury that is reversible. *J Hepatol* 2020; 73: 210-211 [PMID: 32402525 DOI: 10.1016/j.jhep.2020.03.011]
11 Agbim U, Asrani SK. Non-invasive assessment of liver fibrosis and prognosis: an update on serum and elastography markers. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2019; 13: 361-374 [PMID: 30791772 DOI: 10.1080/17474124.2019.1579641]
12 林惜丽, 陈俐莹, 陈桐榜. 肝硬化超声弹性成像及分期和肝功能临床分级的相关性研究. 黑龙江医学 2020; 44: 240-241 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-5775.2020.02.042]
13 常建东, 郭争捷, 陈小燕, 张艳平, 许梅娜. 慢性乙型肝炎及其合并脂肪肝患者各级纤维化声触诊组织量化技术测值的对比研究. 中国中西医结合影像学杂志 2018; 16: 51-52 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-0512.2018.01.016]
14 Özkan MB, Bilgici MC, Eren E, Caltepe G, Yilmaz G, Kara C, Gun S. Role of Point Shear Wave Elastography in the Determination of the Severity of Fibrosis in Pediatric Liver Diseases With Pathologic Correlations. *J Ultrasound Med* 2017; 36: 2337-2344 [PMID: 28586157 DOI: 10.1002/jum.14277]
15 程苗苗, 刘沛武. SPECT/CT融合成像对肝脏纤维化程度的定量分析. 影像科学与光化学 2020; 38: 844-848
16 Tokorodani R, Sumiyoshi T, Okabayashi T, Hata Y, Noda Y, Morita S, Daisaki H, Okada Y, Yasuda E. Liver fibrosis assessment using 99mTc-GSA SPECT/CT fusion imaging. *Jpn J Radiol* 2019; 37: 315-320 [PMID: 30656542 DOI: 10.1007/s11604-019-00810-w]
17 王莉, 裘云庆. 核素肝门静脉血流显像对肝硬化诊断及预后判断的临床意义. 肝脏 2016; 21: 319-320, 332 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-1704.2016.04.024]
18 Iranpour P, Lall C, Houshyar R, Helmy M, Yang A, Choi JI, Ward G, Goodwin SC. Altered Doppler flow patterns in cirrhosis patients: an overview. *Ultrasonography* 2016; 35: 3-12 [PMID: 26169079 DOI: 10.14366/usg.15020]

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

世界华人消化杂志 2023年6月28日; 31(12): 501-507

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i12.501

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

临床实践 CLINICAL PRACTICE

医联体模式对基层医生幽门螺杆菌感染规范化诊治的干预效果研究

赵振中, 沈 靖, 华益波, 汪铁军, 郑元秀

赵振中, 沈靖, 华益波, 汪铁军, 郑元秀, 浙江省杭州市余杭区第二人民医院 浙江省杭州市 311121

赵振中, 副主任医师, 研究方向为消化内科常见疾病的诊疗.

基金项目: 浙江省杭州市卫生科技计划项目, No. B20220169.

作者贡献分布: 此课题由赵振中设计; 研究过程由赵振中、沈靖、华益波、汪铁军及郑元秀共同完成.

通讯作者: 赵振中, 副主任医师, 311121, 杭州市余杭区余杭街道安乐路80号, 浙江省杭州市余杭区第二人民医院. 936375213@qq.com

收稿日期: 2023-02-27
修回日期: 2023-03-24
接受日期: 2023-06-16
在线出版日期: 2023-06-28

Impact of medical conjoined mode on standardized diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection by primary doctors

Zhen-Zhong Zhao, Jing Shen, Yi-Bo Hua, Tie-Jun Wang, Yuan-Xiu Zheng

Zhen-Zhong Zhao, Jing Shen, Yi-Bo Hua, Tie-Jun Wang, Yuan-Xiu Zheng, Yuhang District Second People's Hospital of Hangzhou, Hangzhou 311121, Zhejiang Province, China

Supported by: Projects of Medical and Health Technology Development Program in Hangzhoucity Zhejiang Province, No. B20220169.

Corresponding author: Zhen-Zhong Zhao, Associate Professor, Yuhang District Second People's Hospital of Hangzhou, No. 80 Anle Road, Yuhang Street, Yuhang District, Hangzhou 311121, Zhejiang Province, China. 936375213@qq.com

Received: 2023-02-27
Revised: 2023-03-24
Accepted: 2023-06-16
Published online: 2023-06-28

Abstract

BACKGROUND

Helicobacter pylori (*H. pylori*) infection has close relationship with chronic nonerosive gastritis, peptic ulcer, and gastritc cancer. The great majority of patients with *H. pylori* infection first visit grass-root health centers, where the diagnostic and therapeutic procedure of *H. pylori* infection is not standard. This study aimed to enhance the levels of diagnosis and treatment of *H. pylori* infection by standardized management and training of grassroots doctors under medical conjoined mode.

AIM

To investigate the effect of medical conjoined mode on the standardized diagnosis and treatment of *H. pylori* infection by primary doctors.

METHODS

Totally 112 primary doctors at our hospital and associated community service centers were selected. The primary doctors received a 3-d rotation training about the standardized diagnosis and treatment of *H. pylori* infection within 6 mo. The understanding and application of the *Fifth Chinese National Consensus on the Management of H. pylori Infection* (*Fifth Consensus*) among the primary doctors were compared before and after the training.

RESULTS

A total of 106 primary doctors completed the rotation training and questionnaire survey. The understanding and application of the *Fifth Consensus* among the primary doctors were poor before training. The *Fifth Consensus* has not been fully applied to the clinical diagnosis and treatment by primary doctors. After intervention, the understanding and application of the *Fifth Consensus* among the primary doctors were significantly improved compared with those

before intervention($P < 0.01$ and $P < 0.05$, respectively). About 88.24% of the primary doctors thought that the training was extremely essential, 87.25% considered that the result of the training was fairly satisfactory, and 95.10% approved the training model.

CONCLUSION

The primary doctors have low compliance to the *Fifth Consensus*, and their diagnosis and treatment of *H. pylori* infection are nonstandard. The medical conjoined mode can improve the understanding of the *Fifth Consensus* among primary doctors and enhance their levels of diagnosis and treatment of *H. pylori* infection.

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

Key Words: Medical conjoined mode; *Helicobacter pylori*; Primary doctors; Cognition

Citation: Zhao ZZ, Shen J, Hua YB, Wang TJ, Zheng YX. Impact of medical conjoined mode on standardized diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection by primary doctors. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(12): 501-507
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i12/501.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i12.501

摘要

背景

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)与慢性胃炎、消化性溃疡和胃癌关系密切. 多数*H. pylori*感染者首诊于社区卫生服务中心等基层医疗卫生机构, 而当前基层医生在*H. pylori*感染诊治过程中存在一些不规范之处. 本研究通过医共体模式对基层医生进行规范化管理和培训, 提高了基层医生*H. pylori*规范化诊疗水平.

目的

观察医联体模式对基层医生*H. pylori*感染规范化诊治的干预效果.

方法

选取我院所辖5家社区服务中心的基层医生112人, 在6 mo内分批对其进行为期3 d的*H. pylori*感染规范化诊治轮训, 比较轮训前后基层医生对《第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识》的掌握情况.

结果

共有106名基层医生完成模块化培训及问卷调查. 培训前, 基层医生对《第五次共识》的了解较为薄弱, 在诊治工作中没有完全应用《第五次共识》; 培训后, 基层医生对《第五次共识》的知晓和接受程度较培训前明显提高($P<0.01$, $P<0.05$). 其中, 88.24%的学员认为培训非常有必要, 87.25%的学员认为培训效果非常好, 95.10%的学员认同该培训模式.

结论

基层医生对《第五次共识》的依从性低, *H. pylori*感染诊治欠规范, 医联体模式可明显提高基层医生对《第五次共识》的知晓、接受程度, 较好的提高了*H. pylori*诊疗知识水平.

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

关键词: 医联体; 幽门螺杆菌; 基层医生; 指南

核心提要: 当前, 基层医生在幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染诊治过程中存在一些不规范之处甚至误区, 在诊治工作中没有完全应用指南或共识. 医共体模式对基层医生进行规范化管理和培训, 有效地提高了基层医生*H. pylori*规范化诊疗水平.

文献来源: 赵振中, 沈靖, 华益波, 汪铁军, 郑元秀. 医联体模式对基层医生幽门螺杆菌感染规范化诊治的干预效果研究. 世界华人消化杂志 2023; 31(12): 501-507
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i12/501.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i12.501

0 引言

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染作为体内最常见的一种慢性感染, 与胃癌的关系十分密切, 在慢性胃炎-肠上皮化生-异型增生-胃癌的癌变过程中, *H. pylori*感染起着先导作用. 国内外大量的临床研究[1,2]均证实根除*H. pylori*可有效地降低胃癌发病率. 目前, 社区卫生服务中心、卫生院等基层医院依然是多数*H. pylori*感染者的首诊医疗机构[3], 基层医生依然是*H. pylori*临床诊治(尤其是初次治疗)及健康宣教的主力军, 但目前基层医生对*H. pylori*患者的诊疗水平仍不容乐观. 如何通过行之有效的适宜技术规范基层医生*H. pylori*感染的诊治显得尤为重要. 本课题通过医联体这一桥梁, 对基层医生进行规范化管理和培训, 实现医疗资源共享, 较大的提高了基层医生*H. pylori*规范化诊疗水平, 现报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2022-06/2022-12杭州市余杭区第二人民医院医联体所属5家基层医院参加*H. pylori*规范化诊疗模块化培训的消化科医生或全科医生, 共8批, 每批12-15人, 共112人. 纳入标准: (1)具有临床执业医师资格; (2)临床工作5年及以上; (3)有*H. pylori*感染的治疗或*H. pylori*宣教经历. 排除标准: (1)未按要求完成模块化培训的医生; (2)拒绝填写问卷调查或填写不完整、不规范的医

生.

1.2 方法

1.2.1 培训方法: 对每批参加*H. pylori*规范化诊疗模块的学员采用“1+2”模式进行培训, 共24学时, 即1 d的理论授课与病例讨论、2 d临床轮训的教学模式(其中集体现场理论授课10学时、指南自行学习2学时、 一对一临床带教8学时、模拟病例演练4学时), 参加模块培训前后进行问卷调查测定. 培训方式主要通过我院消化内科专科医师或聘请三级医院的专家定期下沉到社区服务中心对当地基层医生授课培训并予实地指导. 培训教材参考《第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告》以及新近发表的《幽门螺杆菌感染基层诊疗指南实践版2019》. 培训内容包括: *H. pylori*的生物学特性、危害性、根除的必要性; *H. pylori*的预防及健康管理; *H. pylori*感染的临床症状、常用的诊断方法、诊断标准及流程、鉴别诊断、根除指征、治疗方案及时间、复查方法及时间、转诊建议; *H. pylori*患者的管理、筛查和随访及预防等. 模拟方案演练或选择典型、有针对性的案例进行讲解, 并让学员们讨论, 掌握*H. pylori*的规范诊疗, 在“一对一”的临床带教轮训过程中, 每个学员对自身诊治*H. pylori*患者的心得体会及病例进行总结汇报, 加深对*H. pylori*的规范诊疗的理解, 更好应用于临床. 同时, 建立*H. pylori*的规范诊疗微信群, 基层医师可对临床遇到的问题在群里讨论, 或在群里公布疾病最新进展, 最终达到持续学习的目的.

1.2.2 调查问卷的设计及调查方法: 采用问卷调查方式在培训前及完成模块化培训后1天对学员进行考核. 问卷设计: 根据《第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告》[4]内容, 并参考文献[5]设计调查问卷. 问卷题型菌为选择题, 内容主要包括5个方面一共50个问题, 每题1分: (1)对“第五次全国共识”的了解及执行情况共10个问题, 包括对共识的了解程度、推广执行情况的依据及障碍等; (2)对*H. pylori*根除指征的判断, 10个问题. 给出*H. pylori*阳性伴随的因素, 选择出第五次共识中推荐或强烈推荐的适应症; 设计5个*H. pylori*阳性病例, 被调查者需选择是否进行根除, 包括伴有消化不良症状未行胃镜检查及病理检查患者、无任何症状的*H. pylori*阳性患者主动要求根除者、*H. pylori*阳性伴胃大部切除患者、长期服用阿司匹林肠溶片或氯吡格雷片患者、长期服用PPI患者; (3)*H. pylori*感染诊断相关问题共10个, 包括侵入性检测及非侵入性检测方法、检测前注意事项、停药时间及治疗后复查时机、复查方法及注意事项等; (4)*H. pylori*感染的治疗问题, 共10个, 包括治疗方案的选择、药物的不良反应、治疗疗程的选择、补救方案的选择、抗生素耐药情况等; (5)特殊人群的*H. pylori*感染问题及*H. pylori*感染的预防问题10个, 包括儿童是否常规行H. pylori感染的检测、检测方案如何选择、*H. pylori*感染的老年人是否根除及*H. pylori*如何有效预防等. 问卷调查: 成立专项调查小组, 成员3-5名, 调查开始前对成员进行培训, 采取现场填写调查问卷的方式进行. 问卷填写前由小组成员向被调查者讲解填写方法和注意事项, 填写完毕后统一收回问卷并详细检查回收问卷, 剔除填写无效的问卷(如填写不完整、问卷答案全为同一个选项、重复填写问卷等)后统一上交至项目组成员进行数据分析.

统计学处理 应用SPSS 19.0软件进行统计, 所有数据行描述性分析、正态性检验及方差齐性检验, 在描述性分析中, 对于正态分布的数据, 以均数±标准差(mean±SD)表示, 正态分布数据经方差齐性检验后采用独立样本的t检验, 计数资料的比较采用χ^2检验或四格表确切概率法, P<0.05表示差异有统计学意义.

2 结果

2.1 基层医生一般情况及干预后反馈情况 5家基层医疗机构共选派112名学员参加培训, 完成模块化培训及问卷106名, 其中4名学员问卷填写不合格, 均剔除, 剩余102名纳入研究中分析, 其中女性48人, 男性54人; 平均年龄36.19岁; 平均工作年限为8.36年. 大专学历58人, 占56.86%; 本科学历41人, 占40.2%; 硕士学历3人, 占2.94%. 初级职称者45人, 占44.12%; 中级职称者28人, 占27.45%, 高级职称者29人, 占28.43%. 102位基层医生考核合格率达100%, 其中88.24%的学员认为培训非常有必要, 87.25%的学员认为培训效果非常好, 95.10%的学员认同该培训模式, 见表1.

2.2 干预前后基层医生“第五次共识”了解及应用情况比较 培训前基层医生对《第五次共识》的了解较为薄弱, 无论是对*H. pylori*的根除指征、检测及诊断, 还是对*H. pylori*治疗药物选择及特殊人群感染治疗及预防等方面的得分均较低. 经模块化培训干预后, 基层医生无论是对“第五次共识”了解及应用情况得分, 还是对*H. pylori*的根除指征、检测及诊断、治疗情况及特殊人群感染治疗及预防等方面得分及知晓率均较干预前有显著提高, 差异具有统计学意义(P<0.01, P<0.05), 见表2-7.

3 讨论

*H. pylori*感染是慢性胃炎、消化道溃疡和胃癌的重要致病因素. 我国是胃癌发病和*H. pylori*感染的“双高”国家, *H. pylori*感染率高达50%. 有研究发现[6], 我国归因于感染的恶性肿瘤负担占24.2%, 其中归因于*H. pylori*感染

表 1　基层医生培训后反馈情况

选项	培训必要性	培训效果	是否提高业务水平	是否认同该培训模式
	例数(构成比%)	例数(构成比%)	例数(构成比%)	例数(构成比%)
非常好	90(88.24)	89(87.25)	87(85.29)	97(95.10)
较好	11(10.78)	10(9.81)	11(10.79)	4(3.92)
一般	1(0.98)	3(2.94)	4(3.92)	1(0.98)
较差	0(0)	0(0)	0 (0)	0(0)

表 2　干预前后基层医生“第五次共识”了解及应用情况比较(mean ± SD)

组别	共识了解情况得分	根除指征得分	检测及诊断得分	治疗情况得分	特殊人群及预防情况得分
干预前	3.16 ± 0.16	4.33 ± 1.62	5.40 ± 1.18	5.55 ± 0.97	3.21 ± 1.12
干预后	8.25 ± 0.07^{b}	8.57 ± 0.42^{b}	9.10 ± 0.09^{a}	8.49 ± 0.11^{b}	7.88 ± 1.01^{b}

^{a}P<0.05, ^{b}P<0.01, 与干预前比.

表 3　干预前后基层医生“第五次共识”了解情况比较(人/%)

项目	干预前	干预后	χ^2	P
仔细阅读	49(48.04)	92(90.20)	40.51	<0.01
大致浏览	53(51.96)	10(9.80)	40.51	<0.01
未关注内容	0(0.00)	0(0.00)		

表 4　干预前后基层医生对*H. pylori*根除指征判断的比较(人/%)

项目	干预前	干预后	χ^2	P
消化性溃疡	88(86.27)	101(99.01)	9.4	<0.01
胃黏膜相关淋巴组织瘤	82(80.39)	97(95.10)	1.65	>0.05
慢性胃炎伴消化不良症状	79(77.45)	96(94.18)	10.29	<0.01
慢性胃炎伴胃黏膜萎缩、糜烂	82(80.39)	95(93.14)	6.15	<0.05
早期胃肿瘤已行内镜下切除	78(76.47)	89(87.25)	3.3	>0.05
长期服用质子泵抑制剂者	80(78.43)	99(97.06)	14.77	<0.01
胃癌家族史	88(86.27)	100(98.04)	8.21	<0.01
计划长期服用非甾体抗炎药	72(70.59)	85(83.33)	3.98	<0.05
特发性血小板减少紫癜	70(68.63)	90(88.24)	10.46	<0.01
不明原因的缺铁性贫血	68(66.67)	72(70.59)	0.2	>0.05
其他*H. pylori*相关疾病证实有*H. pylori*感染	64(62.75)	77(75.49)	3.31	>0.0

H. pylori: 幽门螺杆菌.

的恶性肿瘤负担则高达42.0%, 严重危害人类健康. 我国《第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告》[4]以及近年发表的《中国幽门螺杆菌根除与胃癌防控的专家共识意见(2019年, 上海)》[7]均认为, *H. pylori*感染是我国胃癌发病的主要病因, 根除*H. pylori*已作为我国胃癌一级预防的重要措施.

目前, 社区卫生服务中心、卫生院等基层医院依然是多数*H. pylori*感染患者的首诊医疗机构[3], 基层医生依然是*H. pylori*临床诊治(尤其是初治)及健康宣教的主力军. 因此, 基层医生进行*H. pylori*感染的规范化诊治, 对提高*H. pylori*初治根除率, 降低我国*H. pylori*感染率和胃癌发病率具有十分重要的意义. 然而, 目前我国的基层医生对*H. pylori*感染的诊疗水平仍不容乐观. 有调查显示[8], 尽管近年来, 基层医生对*H. pylori*感染的危害认识

表 5　干预前后基层医生对*H. pylori*检测及诊断认知比较(人/%)

项目	干预前	干预后	χ^2	*P*
检测方法的选择				
胃黏膜RUT	76(74.51)	96(94.18)	13.38	<0.01
14C或13C呼气试验	102(100)	102(100)		
血清学检测	67(65.69)	84(82.35)	6.53	<0.05
胃黏膜涂片染色	36(35.29)	58(56.86)	13.82	<0.01
胃黏膜组织切片染色	65(63.73)	88(86.27)	12.65	<0.01
*H. pylori*细菌培养	41(40.20)	77(75.49)	24.63	<0.01
粪便抗原试验	18(17.65)	39(38.24)	9.74	<0.01
检测前是否停用PPI、抗菌药、铋剂等药				
是	78(76.47)	99(97.06)	17.07	<0.01
否	24(23.53)	3(2.94)	17.07	<0.01
未听说过	0(0.00)	0(0.00)		
根除治疗后是否需要复查				
是	100(98.04)	102(100)	0.34	>0.05
否	2(1.96)	1(0.08)	0.34	>0.05
未听说过	0(0.00)	0(0.00)		
*H. pylori*根除治疗后复查时间				
治疗结束后即可复查	5(4.90)	2(1.96)	1.33	>0.05
治疗结束后至少4 wk	97(95.10)	100(98.04)	1.33	>0.05
治疗结束半年后	0(0.00)	0(0.00)		
*H. pylori*根除后复查方法				
胃黏膜组织快速尿素酶试验	10(9.80)	2(1.96)	4.34	<0.05
14C或13C尿素呼气试验	92(91.20)	100(98.04)	0.54	>0.05
血清学试验	0(0.00)	0(0.00)		
组织学或培养	0(0.00)	0(0.00)		
粪便抗原试验	0(0.00)	0(0.00)		

H. pylori: 幽门螺杆菌; PPI: 质子泵抑制剂.

表 6　干预前后基层医生根除*H. pylori*治疗情况的选择比较(人/%)

项目	干预前	干预后	χ^2	*P*
治疗方案				
PPI/铋剂+2种抗生素	36(35.29)	11(10.78)	17.28	<0.01
PPI+铋剂+2种抗生素	56(54.90)	90(88.24)	26.23	<0.01
其他	10(9.80)	1(0.98)	6.15	<0.05
治疗时间				
7 d	0(0.00)	0(0.00)		
10 d	42(41.18)	9(8.82)	26.77	<0.01
14 d	58(57.84)	92(90.20)	27.43	<0.01
1 mo	2(1.96)	1(0.98)	0.34	>0.05
未听说	0(0.00)	0(0.00)		

H. pylori: 幽门螺杆菌; PPI: 质子泵抑制剂.

及诊治水平有显著提高, 但仍有40%的基层医生未遵照共识进行*H. pylori*临床诊断、超过30%的基层医生选择根除方案或抗菌药物欠规范、超过20%的基层医生在根除治疗后不会常规进行复查评估等. 杨丽卡等学者调查[8]发现, 部分基层医生未按照“第四次全国*H. pylori*感染处理共识报告”中推荐的抗生素组合方案选择抗菌药物, 比如使用头孢类药物、红霉素或螺旋霉素等“第四次共识”不推荐的抗生素. 部分基层医院抗菌药物可

表 7　干预前后基层医生对特殊人群*H. pylori*感染处理情况比较(人/%)

项目	干预前	干预后	χ^2	*P*
14周岁以下儿童是否常规行*H. pylori*检测				
是	55(53.92)	10(9.80)	43.71	<0.01
否	54(52.94)	91(89.22)	31.75	<0.01
未听说	3(2.94)	1(0.98)	1.02	>0.05
老年人根除*H. pylori*治疗是否需综合评估				
是	47(46.08)	93(91.18)	46.1	<0.01
否	53(51.96)	8(8.82)	45.28	<0.01
未听说	2(1.96)	1(0.98)	0.34	>0.05

H. pylori: 幽门螺杆菌.

获得性受限制, 基层医生不得不使用如克拉霉素、左氧氟沙星、甲硝唑等耐药率较高的抗生素进行根除. 此外, 基层医生对*H. pylori*根除适应证的认知和内镜检查手段的使用认知均较低[5]. 这些调查结果显示, 不少基层医生在*H. pylori*根除治疗中指征、治疗方案、疗程和抗菌药物的选用等多方面与指南或共识尚存在较大出入, 也反映其对*H. pylori*相关指南或共识的理解和执行存在一定局限性甚至误区. 因此, 在基层医院推广*H. pylori*诊治指南和共识的应用, 规范基层医生*H. pylori*诊治显得尤为重要.

医联体模式是一种合理分配资源提高服务效能的举措. 实践证明[9,10], 医联体模式对多种疾病的防治和规范化管理起到了较理想的效果, 但对*H. pylori*的诊治方面仍鲜有报道. 国内仅有的一项研究[9]则侧重于医联体模式对*H. pylori*患者的管理, 而在基层医生的规范化诊治上仍未见报道. 本研究中, 我们应用了医联体的资源整合优势, 三级医院的消化科专家医生提供技术支持, 将*H. pylori*规范诊治的指南和共识的知识技能带到基层卫生院, 基层医院提供大量病例资源和实践资料, 二级医院进行技术推广的督导和执行, 促进质量改进. 医联体团队利用微信等互动平台对各类问题进行分析交流, 在问题反馈过程中, 不断学习获益, 达到了互学共赢的效果. 研究结果表明, 培训前基层医生对《第五次共识》的了解较为薄弱, 在诊治工作中没有完全应用《第五次共识》; 医联体模式干预后, 基层医生无论是对“第五次共识”了解及应用情况得分, 还是对*H. pylori*的根除指征、检测及诊断、治疗情况及特殊人群感染治疗及预防等方面得分均较干预前有显著提高($P<0.01$, $P<0.05$), 接受推广培训的基层医生都充分肯定了推广培训的必要性和效果, 并充分认同该培训模式, 这提示医联体模式可明显提高基层医生对指南或共识的知晓、接受程度, 较好的提高了*H. pylori*诊疗知识水平, 因此, 此模式是提高基层医生*H. pylori*规范化诊治的可行途径.

4 结论

基层医生对《第五次共识》的依从性低, *H. pylori*感染诊治欠规范, 医联体模式可明显提高基层医生对《第五次共识》的知晓、接受程度, 较好的提高了*H. pylori*诊疗知识水平.

文章亮点

实验背景

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染与胃癌的关系十分密切, 目前, 社区卫生服务中心、卫生院等基层医院依然是多数*H. pylori*感染者的首诊医疗机构, 基层医生依然是*H. pylori*临床诊治(尤其是初次治疗)及健康宣教的主力军, 但目前基层医生对*H. pylori*患者的诊疗水平仍不容乐观.

实验动机

本课题拟通过医联体这一桥梁, 对基层医生进行小班化模块化培训, 提高基层医生*H. pylori*规范化诊疗水平, 减少耐药率, 提高*H. pylori*的根除率, 为降低我国*H. pylori*感染相关疾病及胃癌发病率做出重要贡献.

实验目标

本研究通过医联体模式对基层医生进行*H. pylori*感染规范化诊治培训和指导, 提高基层医生对*H. pylori*的诊治水平, 减少耐药率, 提高*H. pylori*的根除率.

实验方法

选取我院所辖5家社区服务中心的基层医生112人, 在6 mo内分批对其进行为期3 d的*H. pylori*感染规范化诊治轮训, 比较轮训前后基层医生对《第五次全国幽门螺杆

菌感染处理共识》的掌握情况.

实验结果

共有106名基层医生完成模块化培训及问卷调查. 培训前, 基层医生对《第五次共识》的了解较为薄弱, 在诊治工作中没有完全应用《第五次共识》; 培训后, 基层医生对《第五次共识》的知晓和接受程度较培训前明显提高(P<0.01, P<0.05). 其中, 88.24%的学员认为培训非常有必要, 87.25%的学员认为培训效果非常好, 95.10%的学员认同该培训模式.

实验结论

基层医生对《第五次共识》的依从性低, *H. pylori*感染诊治欠规范, 医联体模式可明显提高基层医生对《第五次共识》的知晓、接受程度, 较好的提高了*H. pylori*诊疗知识水平.

展望前景

提升基层医师对*H. pylori*感染危害的认识, 使更多基层医师掌握规范的*H. pylori*临床诊治方法, 可极大地降低我国*H. pylori*感染相关疾病及胃癌发病率.

5 参考文献

1 Choi IJ, Kim CG, Lee JY, Kim YI, Kook MC, Park B, Joo J. Family History of Gastric Cancer and Helicobacter pylori Treatment. *N Engl J Med* 2020; 382: 427-436 [PMID: 31995688 DOI: 10.1056/NEJMoa1909666]

2 Li WQ, Zhang JY, Ma JL, Li ZX, Zhang L, Zhang Y, Guo Y, Zhou T, Li JY, Shen L, Liu WD, Han ZX, Blot WJ, Gail MH, Pan KF, You WC. Effects of Helicobacter pylori treatment and vitamin and garlic supplementation on gastric cancer incidence and mortality: follow-up of a randomized intervention trial. *BMJ* 2019; 366: l5016 [PMID: 31511230 DOI: 10.1136/bmj.l5016]

3 谢川, 祝荫. 重视基层医生对幽门螺杆菌感染的规范化诊治. 中华全科医师杂志 2020; 19: 394-396

4 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌和消化性溃疡学. 第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告. 中华内科杂志 2017; 56: 532-545

5 杨丽卡, 潘勤聪, 沈强, 刘敏, 张李霞, 程诺, 陈凤媛. 上海市医务人员对幽门螺杆菌感染诊疗的认知情况调查. 中华全科医师杂志 2017; 16: 930-936

6 Plummer M, de Martel C, Vignat J, Ferlay J, Bray F, Franceschi S. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. *Lancet Glob Health* 2016; 4: e609-e616 [PMID: 27470177 DOI: 10.1016/S2214-109X(16)30143-7]

7 国家消化系疾病临床医学研究中心. 中国幽门螺杆菌根除与胃癌防控的专家共识意见(2019年, 上海). 中华消化杂志 2019; 29: 310-316

8 Song C, Xie C, Zhu Y, Liu W, Zhang G, He S, Zheng P, Lan C, Zhang Z, Hu R, Du Q, Xu J, Chen Y, Zeng Z, Cheng H, Wang X, Zuo X, Lu H, Guo T, Chen Z, Xie Y, Lu N. Management of Helicobacter pylori infection by clinicians: A nationwide survey in a developing country. *Helicobacter* 2019; 24: e12656 [PMID: 31571330 DOI: 10.1111/hel.12656]

9 王登学, 刘露霞, 许光军, 刘钰, 陈再洪. 医联体模式下糖尿病视网膜病变社区干预效果研究. 重庆医学 2020; 49: 1855-1858

10 张楠, 张娜, 鲁秀玲, 尤秀梅, 薛兵, 陆红柳, 杨慧鹃, 夏文斌. 医联体药师团队参与COPD患者长期用药安全评估管理工作模式的实践研究. 中国药师 2018; 21: 441-444

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6月28日; 31(12): 508-514

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i12.508

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

临床实践 CLINICAL PRACTICE

丙泊酚联合不同麻醉药物对肠道内镜黏膜下剥离术患者呼吸循环功能及红细胞免疫的影响

徐 军, 夏水风, 方建塔

徐军, 夏水风, 方建塔, 杭州市富阳区第二人民医院麻醉科 浙江省杭州市 311404

徐军, 本科, 副主任医师, 研究方向为麻醉.

作者贡献分布: 徐军负责文章选题和撰写; 夏水风负责修复; 芳建塔负责收集文献.

通讯作者: 徐军, 本科, 副主任医师, 311404, 浙江省杭州市富阳区新登镇登城北路71号, 杭州市富阳区第二人民医院麻醉科. goujiaozhizaip@163.com

收稿日期: 2023-04-18
修回日期: 2023-04-30
接受日期: 2023-06-16
在线出版日期: 2023-06-28

Effect of propofol combined with different anesthetic drugs on respiratory circulation function and erythrocyte immunity in patients undergoing intestinal endoscopic submucosal dissection

Jun Xu, Shui-Feng Xia, Jian-Ta Fang

Jun Xu, Shui-Feng Xia, Jian-Ta Fang, Department of Anesthesiology, The Second People's Hospital of Fuyang District, Hangzhou 311404, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Jun Xu, Undergraduate, Deputy Chief Physician, Department of Anesthesiology, The Second People's Hospital of Fuyang District, No. 71 Dengcheng North Road, Xindeng Town, Fuyang District, Hangzhou 311404, Zhejiang Province, China. goujiaozhizaip@163.com

Received: 2023-04-18
Revised: 2023-04-30
Accepted: 2023-06-16
Published online: 2023-06-28

Abstract

BACKGROUND

Endoscopic submucosal dissection (ESD) is a difficult procedure with disadvantages of long operating time, intraoperative stimulation of sympathetic nerve excitation and postoperative pain, and suppression of immune function.

AIM

To investigate the effect of propofol combined with different anesthesia drugs in patients undergoing intestinal ESD.

METHODS

One hundred and fifty patients who planned to undergo intestinal ESD at our hospital from January 2019 to August 2022 were selected and randomly divided into three groups: A, B, and C, with 50 patients in each group. Group A was given propofol + sufentanil + nalbuphine, group B was given propofol + sufentanil, and group C was given propofol. Mean arterial pressure (MAP) and respiratory and circulatory function (pressure airway, Paw), partial pressure of end-expiratory carbon dioxide ($P_{ET}CO_2$), bispectral index (BIS), red blood cell immunity [RBC immunocomplex rosette rate (RBC-ICR), erythrocyte cell membrane C3b receptor rosette rate (RBC-C3bR), and cooperative tumor erythrocyte rosette rate (ATER)], intraoperative and post-operative conditions, and adverse reactions were compared among the groups.

RESULTS

Paw and $P_{ET}CO_2$ in group A were significantly lower than those in group B and group C from T1 to T3 ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference in BIS values among the three groups from T0 to T3 ($P < 0.05$). The amount of propofol used, the number of analgesic pump compressions within 48 h after surgery, and the consumption of analgesic

pump drugs were significantly lower in group A than in group B and group C ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions among the three groups ($P > 0.05$).

CONCLUSION

Propofol combined with sufentanil and nalbuphine can better alleviate respiratory and circulatory function inhibition, improve red cell immunity, and reduce the dosage of analgesic drugs in patients with intestinal ESD, with high safety.

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

Key Words: Intestinal endoscopic submucosal dissection; Propofol; Sufentanil; Nalbuphine

Citation: Xu J, Xia SF, Fang JT. Effect of propofol combined with different anesthetic drugs on respiratory circulation function and erythrocyte immunity in patients undergoing intestinal endoscopic submucosal dissection. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(12): 508-514

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i12/508.htm

DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i12.508

摘要

背景

内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)操作难度高, 手术时间长, 术中易刺激交感神经兴奋, 术后易引发较强疼痛感, 抑制机体免疫功能, 舒芬太尼、纳布啡均是常用镇痛药物, 但丙泊酚联合两种麻醉药物在肠道ESD中的应用效果仍待明确.

目的

探讨丙泊酚联合不同麻醉药物在肠道ESD患者中的应用效果.

方法

选取2019-01/2022-08我院150例拟行肠道ESD患者, 随机数字表法分为3组, 各50例. A组给予丙泊酚+舒芬太尼+纳布啡, B组给予丙泊酚+舒芬太尼, C组给予丙泊酚. 比较3组平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)及呼吸循环功能[气道压力(pressure airway, Paw)、呼气末二氧化碳分压(partial pressure of end-tidal carbon dioxide, $P_{ET}CO_2$)]、脑电双频指数(bispectral index, BIS)、红细胞免疫[红细胞免疫复合物花环率(RBC-immuno complexrosseterate, RBC-ICR)、红细胞膜C3b受体花环率(erythrocyte cell membrane C3b receptor wreath rate, RBC-C3bR)、协同肿瘤红细胞花环率(cooperative tumor erythrocyte wreath rate, ATER)]、术中及术后情况、不良反应.

结果

(1)T1-T3时, A组Paw、$P_{ET}CO_2$低于B组、C组($P<0.05$); (2)T0-T3时3组BIS值比较差异无统计学意义($P>0.05$); (3)术后24 h A组PGE_2、RBC-ICR、SP、5-HT<B组<C组, RBC-C3bR、ATER>B组>C组($P<0.05$); (4)A组丙泊酚用量<B组<C组($P<0.05$); (5)3组不良反应发生率比较差异无统计学意义.

结论

丙泊酚联合舒芬太尼、纳布啡可更好减轻肠道ESD患者呼吸循环功能抑制, 改善红细胞免疫, 且安全性高.

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

关键词: 肠道内镜黏膜下剥离术; 丙泊酚; 舒芬太尼; 纳布啡

核心提要: 相比单独应用丙泊酚, 丙泊酚联合舒芬太尼、纳布啡对内镜黏膜下剥离术患者呼吸循环功能抑制较小, 还可改善红细胞免疫, 且不会增加不良反应发生风险.

文献来源: 徐军, 夏水风, 方建塔. 丙泊酚联合不同麻醉药物对肠道内镜黏膜下剥离术患者呼吸循环功能及红细胞免疫的影响. 世界华人消化杂志 2023; 31(12): 508-514

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i12/508.htm

DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i12.508

0 引言

内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)是一种广泛开展的内镜微创技术, 因具有创伤小、术后恢复快等特点被广泛应用于胃肠道疾病治疗中, 可有效剥离病变[1,2]. 但其操作难度高, 手术时间长, 术中操作易刺激交感神经兴奋, 影响手术顺利进行. 且其作为一种有创操作, 术后易引发较强疼痛感, 抑制机体免疫功能, 影响术后病情康复[3,4]. 因此, 临床应积极探讨安全有效的麻醉方案, 促进手术顺利进行及术后康复. 丙泊酚是临床常用麻醉药物, 已被广泛应用于胃肠道手术中, 但镇痛效果较差, 且会抑制患者呼吸、循环功能, 常与其它麻醉药物联合应用[5,6]. 舒芬太尼是围术期常用强效阿片类镇痛药, 起效快, 药效强[7,8]. 纳布啡是一种阿片受体激动拮抗药, 镇痛效果显著, 对呼吸抑制作用较小[9,10]. 但丙泊酚联合不同麻醉药物在肠道ESD中应用效果如何, 临床尚无相关研究报道. 基于此, 本研究选取我院150例拟行肠道ESD患者, 通过对照实验原则, 探讨丙泊酚联合不同麻醉药物在肠道ESD患者中的应用效果.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 研究对象与分组方法: 本研究经我院伦理委员会审核批准, 选取2019-01/2022-08我院拟行肠道ESD患者作为研究对象. 纳入标准: 符合肠道ESD指征; 年龄>18岁; 美国麻醉医师协会分级(ASA)[11] Ⅰ-Ⅲ级; 无神经功能障碍; 认知功能正常; 体质量指数(body mass index, BMI)<30 kg/m^2; 无精神病史; 患者及家属均签署知情同意书. 排除标准: 凝血功能障碍; 对本研究药物过敏; 止痛、麻醉药滥用史; 肝、肾、心功能不全; 处于急性消化道出血活动期; 依从性较差; 长期服用镇痛类药物; 伴有其它恶性肿瘤. 共150例患者符合上述纳入标准, 按随机数字表法分为3组, 各50例. 具体步骤: 根据就诊顺序预先设置1-150个编号, 将所有编号导入随机数字表中, 设置1:1:1比例, 随机生成3组, 对应就诊序号患者入院就诊时, 征得患者同意后自动纳入分组, 并给予对应方案治疗.

1.1.2 基线资料对比: 3组性别、年龄、BMI、ASA分级、疾病分类、手术时间等一般资料见表1, 经SPSS统计学分析资料具有均衡性(P>0.05), 可进行对照研究.

1.2 方法 术前禁食6 h, 禁水4 h, 入室后开放外周静脉, 鼻导管吸氧3 L/min, 连接心电监护设备, 密切监测患者平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)、呼吸频率、心率等生命体征. 3组给予不同麻醉方案: A组给予丙泊酚(四川国瑞药业有限责任公司, 批准文号: H20030113)+舒芬太尼(宜昌人福药业有限责任公司, 批准文号: H20054256)+纳布啡(宜昌人福药业有限责任公司, 批准文号: H20130128), 先给予0.1 mg/kg纳布啡复合0.05 μg/kg舒芬太尼静脉注射, 5 min后持续静脉泵注丙泊酚, 丙泊酚起始剂量为2 μg/mL, 泵注速度2 mg/(kg·h); B组给予丙泊酚+舒芬太尼泵注麻醉, 静脉注射舒芬太尼0.05 μg/kg, 5 min后持续静脉泵注丙泊酚, 丙泊酚泵注剂量、速度同A组; C组单纯靶控输注丙泊酚, 泵注剂量、速度同A组; 待患者睫毛反射消失完全入睡后, 进行肠道ESD. 术中监测心电图(electrocardiograph, ECG)、血氧饱和度(oxygen saturation, SpO_2)、血压(blood pressure, BP)、呼末二氧化碳分压(partial pressure of end-tidal carbon dioxide, $P_{ET}CO_2$)、脑电双频指数(bispectral index, BIS)、七氟醚呼气末浓度; 术中若患者出现体动反应或痛苦表情, 适当追加丙泊酚维持麻醉; 若患者血压低于基础血压30%, 静脉注射麻黄碱(成都第一制药有限公司, H51022745)10 mg-15 mg; 若心率<60次/min, 给予阿托品(辽宁新高制药有限公司, H21024272)0.5 mg静脉注射; 若呼吸频率<6次/min或血氧饱和度<90%, 给予面罩给氧、呼吸囊加压等辅助通气处理. 手术结束即停止用药.

1.3 观察指标

1.3.1 MAP及呼吸循环功能: 麻醉诱导前(T0)、手术开始后5 min(T1)、手术开始后30 min(T2)、术毕拔管(T3)以彩色超声诊断仪(飞利浦公司, 型号: IE33型)测定3组MAP、气道压力(Pressure airway, Paw)、呼气末二氧化碳分压($P_{ET}CO_2$).

1.3.2 红细胞免疫: 于术前、术后24 h、术后48 h抽取3组晨起静脉血3 mL, 以刘景田法测定红细胞免疫复合物花环率(RBC-immuno complexrosseterate, RBC-ICR)、红细胞膜C3b受体花环率(erythrocyte cell membrane C3b receptor wreath rate, RBC-C3bR)、协同肿瘤红细胞花环率(cooperative tumor erythrocyte wreath rate, ATER).

1.3.3 麻醉深度监测: 记录并比较3组T0-T3时BIS值.

1.3.4 术中及术后情况: 比较3组手术时间、苏醒时间、丙泊酚用量.

1.3.5 不良反应: 比较3组呛咳、体动、呼吸抑制、恶心呕吐、嗜睡等不良反应发生率.

统计学处理 采用SPSS 22.0对数据进行分析, 计量资料均确认具备方差齐性且服从正态分布, 以(mean±SD)表示, 3组MAP、呼吸循环功能、红细胞免疫、疼痛因子、术中及术后情况等采用单因素方差分析, 不良反应等计数资料以n(%)表示, χ^2检验, 若理论频数<1, 用Fisher's精确检验, 理论频数≥1且≤5, 用校正检验, P<0.05表示差异有统计学意义.

2 结果

2.1 3组MAP及呼吸循环功能 T0-T3时3组MAP比较差异无统计学意义; T0时3组Paw、$P_{ET}CO_2$比较差异无统计学意义, T1-T3时, A组Paw、$P_{ET}CO_2$低于B组、C组(P<0.05), B组和C组Paw、$P_{ET}CO_2$比较差异无统计学意义. 见表2.

2.2 3组BIS值 T0-T3时3组BIS值比较差异无统计学意义. 见表3.

2.3 3组红细胞免疫 术前、术后48 h 3组外周血RBC-ICR、RBC-C3bR、ATER比较差异无统计学意义; 术后24 h A组RBC-ICR<B组<C组, RBC-C3bR、ATER>B组>C组(P<0.05). 见表4、图1.

2.4 3组术中及术后情况 3组手术时间、苏醒时间比较差异无统计学意义; A组丙泊酚用量<B组<C组(P<0.05). 见表5.

2.5 3组不良反应 3组不良反应发生率比较差异无统计学意义. 见表6.

3 讨论

肠道ESD是治疗胃肠道疾病的主要方式之一, 但由于手术器械多, 操作难度大, 手术时间长, 故对麻醉效果要求

表 1　3组基线资料比较

项目	A组(n = 50)	B组(n = 50)	C组(n = 50)	t/χ^2	P
性别(男/女)	24/26	27/23	26/24	0.374	0.830
年龄(岁)	29–72(51.85 ± 5.74)	31–74(52.07 ± 5.19)	32–72(51.58 ± 4.93)	0.107	0.898
BMI(kg/m^2)	21–27(24.17 ± 0.83)	21–26(23.95 ± 0.74)	20–27(24.06 ± 0.76)	1.001	0.370
ASA分级				0.433	0.980
Ⅰ级	7(14.00)	8(16.00)	8(16.00)		
Ⅱ级	33(66.00)	34(68.00)	32(64.00)		
Ⅲ级	10(20.00)	8(16.00)	10(20.00)		
疾病分类				0.927	0.988
消化道早期癌症	14(28.00)	12(24.00)	13(26.00)		
黏膜层病变	15(30.00)	15(30.00)	16(32.00)		
胃肠道息肉	19(38.00)	22(44.00)	20(40.00)		
其它	2(4.00)	1(2.00)	1(2.00)		
手术时间(min)	28–79(39.22 ± 4.42)	31–82(40.48 ± 3.76)	27–76(38.96 ± 5.50)	1.551	0.216

BMI: 体质量指数.

表 2　比较3组MAP呼吸循环功能(mean ± SD)

组别	n	Paw(cmH_2O)				MAP(mmHg)				PETCO_2(mmHg)			
		T0	T1	T2	T3	T0	T1	T2	T3	T0	T1	T2	T3
A组	50	12.65 ± 2.24	13.34 ± 2.30^{ac}	13.68 ± 2.87^{ac}	14.11 ± 3.56^{ac}	89.89 ± 6.61	92.63 ± 6.24	95.51 ± 6.33	96.72 ± 7.12	36.64 ± 4.11	37.42 ± 4.52^{ac}	38.01 ± 4.89^{ac}	38.56 ± 5.03^{ac}
B组	50	13.03 ± 1.89	17.96 ± 2.28	19.75 ± 3.94	18.33 ± 3.56	90.92 ± 5.46	94.40 ± 5.59	96.62 ± 5.98	96.82 ± 6.88	35.72 ± 4.86	39.94 ± 4.82	42.85 ± 4.36	43.73 ± 5.77
C组	50	13.24 ± 1.75	18.29 ± 3.52	20.24 ± 4.12	22.05 ± 4.46	91.11 ± 4.87	93.78 ± 5.74	95.12 ± 7.42	97.79 ± 5.54	37.01 ± 3.91	41.08 ± 4.33	43.46 ± 5.01	44.71 ± 4.22
F		1.151	50.217	49.171	52.328	0.665	1.173	0.694	0.407	1.186	8.430	19.663	21.437
P		0.319	<0.001	<0.001	<0.001	0.516	0.312	0.501	0.666	0.308	<0.001	<0.001	<0.001

^aP<0.001, 与B组比较; ^cP<0.001, 与C组比较. Paw: 气道压力; MAP: 平均动脉压; PETCO2: 呼末二氧化碳分压.

表 3　比较3组BIS值(mean ± SD)

组别	n	T0	T1	T2	T3
A组	50	90.92 ± 3.31	45.52 ± 4.96	46.01 ± 4.32	90.81 ± 4.46
B组	50	91.12 ± 2.89	46.13 ± 4.02	45.88 ± 4.59	89.92 ± 5.14
C组	50	89.89 ± 4.46	46.45 ± 3.81	46.14 ± 4.31	90.56 ± 4.38
F		1.667	0.606	0.043	0.483
P		0.192	0.547	0.957	0.618

BIS: 脑电双频指数.

较高. 丙泊酚是临床常用麻醉药物, 起效快、时效短、恢复快, 已被广泛应用于肠道ESD中[12,13]. 但临床研究显示, 丙泊酚治疗窗窄, 对血流动力学影响较大, 存在明显呼吸抑制作用[14]. 且丙泊酚缺乏拮抗剂, 不具备镇痛效果, 需与其它阿片类镇痛药物联合应用. 本研究尝试分析丙泊酚联合不同麻醉药物在肠道ESD患者中的应用效果, 结果显示, T0-T3时3组MAP、BIS值比较差异无统计学意义, 表明3组术中麻醉深度相近, 且丙泊酚联合舒芬太尼或丙泊酚联合舒芬太尼、纳布啡均可维持术中血压稳定, 且效果相近. 此外, 本研究结果还显示, T1-T3时, A组Paw、$P_{ET}CO_2$低于B组、C组, 表明丙泊酚联合舒芬太尼、纳布啡对患者呼吸循环功能影响更小, 可能机制为: 舒芬太尼是一种强效阿片类镇痛药, 药效强, 起效快, 但其也是一种特异性阿片受体激动剂, 与丙泊酚联用会加强呼吸抑制作用, 影响麻醉安全性[15,16]. 纳布啡是一种阿片受体激动-拮抗剂, 可通过拮抗分布于痛觉、呼

表 4　比较3组红细胞免疫(mean ± SD, %)

组别	*n*	RBC-ICR			RBC-C3bR			ATER		
		术前	术后24 h	术后48 h	术前	术后24 h	术后48 h	术前	术后24 h	术后48 h
A组	50	10.12 ± 1.33	12.23 ± 2.04[ac]	10.08 ± 1.35	15.54 ± 2.38	10.90 ± 1.13[ac]	15.50 ± 2.41	57.65 ± 5.57	55.56 ± 4.04[ac]	57.58 ± 5.61
B组	50	9.87 ± 1.52	14.08 ± 2.14[a]	9.94 ± 1.44	14.69 ± 3.41	8.86 ± 0.89[a]	14.73 ± 3.58	58.14 ± 4.36	52.02 ± 4.13[a]	58.08 ± 4.22
C组	50	10.06 ± 1.41	16.56 ± 2.85	10.10 ± 1.36	15.24 ± 2.50	7.15 ± 0.68	15.20 ± 2.77	56.95 ± 5.89	49.43 ± 4.56	57.01 ± 5.53
F		0.421	41.986	0.198	1.184	208.859	0.859	0.633	26.220	0.538
P		0.657	<0.001	0.820	0.309	<0.001	0.426	0.532	<0.001	0.585

[a]*P*<0.001, 与C组比较; [c]*P*<0.001, 与B组比较. RBC-ICR: 红细胞免疫复合物花环率; RBC-C3bR: 红细胞膜C3b受体花环率; ATER: 协同肿瘤红细胞花环率.

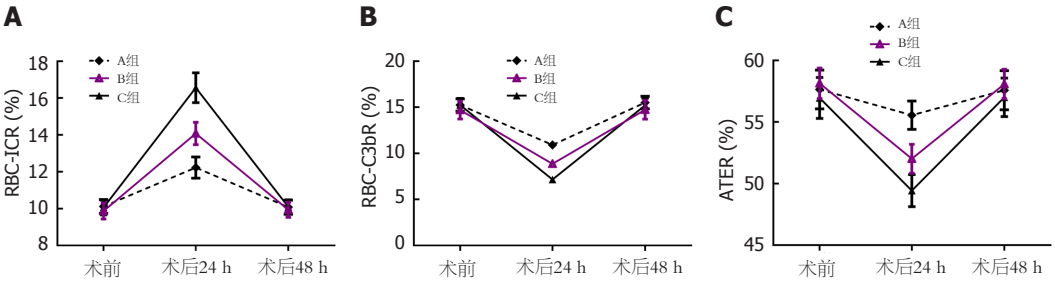
表 5　比较3组术中及术后情况(mean ± SD)

组别	*n*	丙泊酚用量(mg)	苏醒时间(min)
A组	50	330.21 ± 23.34[ac]	9.96 ± 1.12
B组	50	351.18 ± 24.77[a]	10.03 ± 0.95
C组	50	370.55 ± 27.56	10.11 ± 0.87
F		31.836	0.290
P		<0.001	0.749

[a]*P*<0.001, 与C组比较; [c]*P*<0.001, 与B组比较.

表 6　比较3组不良反应*n*(%)

组别	*n*	呛咳	体动	呼吸抑制	恶心呕吐	嗜睡
A组	50	2(4.00)	1(2.00)	1(2.00)	2(4.00)	1(2.00)
B组	50	3(6.00)	2(4.00)	3(6.00)	1(2.00)	2(4.00)
C组	50	2(4.00)	2(4.00)	2(4.00)	3(6.00)	1(2.00)
χ^2		0.300	0.414	1.042	1.042	0.514
P		0.861	0.813	0.594	0.594	0.774



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i12.508 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 1　3组术前、术后24 h、术后48 h红细胞免疫变化情况. A: 3组术前、术后24 h、术后48 h RBC-ICR变化情况; B: 3组术前、术后24 h、术后48 h RBC-C3bR变化情况; C: 3组术前、术后24 h、术后48 h ATER变化情况. RBC-ICR: 红细胞免疫复合物花环率; RBC-C3bR: 红细胞膜C3b受体花环率; C: ATER: 协同肿瘤红细胞花环率.

吸等相关区域的μ受体, 增强术中镇痛效果, 减轻呼吸抑制[17,18]. 本研究结果还显示, A组丙泊酚用量最少, 因此A组还可通过减少丙泊酚用量, 减轻丙泊酚引发的呼吸循环抑制, 改善机体呼吸循环功能.

另有研究表明[19], 手术创伤易引发机体应激反应, 影响机体免疫平衡, 阻碍病情恢复. RBC-ICR、RBC-

C3bR、ATER均为红细胞免疫相关指标, 当机体免疫功能受损时, RBC-ICR升高, RBC-C3bR、ATER降低[20]. 本研究结果显示, 术后24 h A组RBC-ICR<B组<C组, RBC-C3bR、ATER>B组>C组(P<0.05), 表明丙泊酚联合舒芬太尼、纳布啡对机体红细胞免疫功能影响小, 有利于维持机体免疫平衡, 可能与A组对机体呼吸循环功能影响较小, 机体应激反应较轻有关. 本研究结果还显示3组不良反应发生率、手术时间、苏醒时间比较差异无统计学意义, 表明丙泊酚联合舒芬太尼、纳布啡不会增加不良反应发生风险, 也不会延缓术后苏醒.

4 结论

综上, 丙泊酚联合舒芬太尼、纳布啡对肠道ESD患者呼吸循环功能及红细胞免疫影响较小, 且不会增加不良反应发生风险. 但本研究还存在些许不足, 本研究样本量较小, 临床还应多中心、多渠道取样, 做进一步研究探讨.

文章亮点

实验背景

肠道内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)是治疗胃肠道疾病的主要方式之一, 因具有创伤小、术后恢复快等特点被广泛应用于胃肠道疾病治疗中, 但由于手术器械多, 操作难度大, 手术时间长, 故对麻醉效果要求较高. 因此, 临床应积极探讨安全有效的麻醉方案. 丙泊酚是临床常用麻醉药物, 起效快、时效短、恢复快, 已被广泛应用于肠道ESD中, 但镇痛效果较差, 且会抑制患者呼吸、循环功能, 常与其它麻醉药物联合应用. 舒芬太尼是围术期常用强效阿片类镇痛药, 起效快, 药效强. 纳布啡是一种阿片受体激动拮抗药, 镇痛效果显著, 对呼吸抑制作用较小. 但丙泊酚联合不同麻醉药物在肠道ESD中应用效果如何, 临床尚无相关研究报道.

实验动机

本研究选取我院150例拟行肠道ESD患者, 通过对照实验原则, 探讨丙泊酚联合不同麻醉药物在肠道ESD患者中的应用效果.

实验目标

舒芬太尼、纳布啡均是常用镇痛药物, 但丙泊酚联合两种麻醉药物在肠道ESD中的应用效果仍待明确, 本研究以呼吸循环功能及红细胞免疫为切入点, 探讨丙泊酚联合不同麻醉药物对肠道内镜黏膜下剥离术患者的应用效果.

实验方法

选取2019-01/2022-08我院150例拟行肠道ESD患者, 随机数字表法分为3组, 各50例. A组给予丙泊酚+舒芬太尼+纳布啡, B组给予丙泊酚+舒芬太尼, C组给予丙泊酚. 比较3组平均动脉压及呼吸循环功能[气道压力(pressure airway, Paw)、呼气末二氧化碳分压(partial pressure of end-tidal carbon dioxide, $P_{ET}CO_2$)]、脑电双频指数(bispectral index, BIS)、红细胞免疫[红细胞免疫复合物花环率(RBC-immuno complexrosseterate, RBC-ICR)、红细胞膜C3b受体花环率(erythrocyte cell membrane C3b receptor wreath rate, RBC-C3bR)、协同肿瘤红细胞花环率(cooperative tumor erythrocyte wreath rate, ATER)]、术中及术后情况、不良反应.采用SPSS 22.0对数据进行分析, 计量资料均确认具备方差齐性且服从正态分布, 以(mean±SD)表示, 3组MAP、呼吸循环功能、红细胞免疫、疼痛因子、术中及术后情况等采用单因素方差分析, 不良反应等计数资料以n(%)表示, χ^2检验, 若理论频数<1, 用Fisher's精确检验, 理论频数≥1且≤5, 用校正检验, P<0.05表示差异有统计学意义.

实验结果

丙泊酚联合舒芬太尼、纳布啡对肠道ESD患者呼吸循环功能影响较小, 减少丙泊酚用量, 且不会增加不良反应发生风险, 而且通过对红细胞免疫的影响探讨了作用机制, 设计合理, 数据详实.

实验结论

丙泊酚治疗窗窄, 对血流动力学影响较大, 存在明显呼吸抑制作用. 且丙泊酚缺乏拮抗剂, 不具备镇痛效果. 但联合联合舒芬太尼、纳布啡等阿片类镇痛药物, 能达到满意的麻醉深度, 且丙泊酚联合舒芬太尼或丙泊酚联合舒芬太尼、纳布啡均可维持术中血压稳定, 且效果相近; 丙泊酚联合舒芬太尼、纳布啡对患者呼吸循环功能影响更小, 可以在肠道ESD患者中的应用, 安全性高.

展望前景

应用丙泊酚联合舒芬太尼、纳布啡在肠道ESD患者麻醉中从临床和实验证明是有效的, 而且通过呼吸循环功能及红细胞免疫探讨了作用机制, 设计合理, 数据详实; 且丙泊酚联合舒芬太尼、纳布啡不会增加不良反应发生风险, 也不会延缓术后苏醒, 值得推广继承和研究, 对内镜黏膜下剥离手术麻醉的研究具有借鉴意义.

5 参考文献

1 Landin MD, Guerrón AD. Endoscopic Mucosal Resection and Endoscopic Submucosal Dissection. *Surg Clin North Am* 2020;

100: 1069-1078 [PMID: 33128880 DOI: 10.1016/j.suc.2020.07.004]
2 DE Moura EGH, Monte Junior ESD. Endoscopic submucosal dissection and endoscopic mucosal resection: progress, techniques, and new directions. *Arq Gastroenterol* 2021; 58: 129-130 [PMID: 34378650 DOI: 10.1590/S0004-2803.202100000-22]
3 Luo X, An LX, Chen PS, Chang XL, Li Y. Efficacy of dexmedetomidine on postoperative pain in patients undergoing gastric and esophageal endoscopic submucosal dissection: a study protocol for a randomized controlled prospective trial. *Trials* 2022; 23: 491 [PMID: 35698203 DOI: 10.1186/s13063-022-06432-4]
4 Li J, Kang G, Liu T, Liu Z, Guo T. Feasibility of Enhanced Recovery After Surgery Protocols Implemented Perioperatively in Endoscopic Submucosal Dissection for Early Gastric Cancer: A Single-Center Retrospective Study. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2023; 33: 74-80 [PMID: 35723625 DOI: 10.1089/lap.2022.0269]
5 Tekeli AE, Oğuz AK, Tunçdemir YE, Almali N. Comparison of dexmedetomidine-propofol and ketamine-propofol administration during sedation-guided upper gastrointestinal system endoscopy. *Medicine (Baltimore)* 2020; 99: e23317 [PMID: 33285707 DOI: 10.1097/MD.0000000000023317]
6 Momeni M, Khalifa C, Lemaire G, Watremez C, Tircoveanu R, Van Dyck M, Kahn D, Rosal Martins M, Mastrobuoni S, De Kerchove L, Zango SH, Jacquet LM. Propofol plus low-dose dexmedetomidine infusion and postoperative delirium in older patients undergoing cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2021; 126: 665-673 [PMID: 33358336 DOI: 10.1016/j.bja.2020.10.041]
7 Sridharan K, Sivaramakrishnan G. Comparison of Fentanyl, Remifentanil, Sufentanil and Alfentanil in Combination with Propofol for General Anesthesia: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Curr Clin Pharmacol* 2019; 14: 116-124 [PMID: 30868958 DOI: 10.2174/1567201816666190313160438]
8 Xiao X, Xiao N, Zeng F, Chen H, Zhang L, He X. Gastroscopy sedation: clinical trial comparing propofol and sufentanil with or without remimazolam. *Minerva Anestesiol* 2022; 88: 223-229 [PMID: 35072431 DOI: 10.23736/S0375-9393.21.15917-6]
9 Sun Z, Zhu Z, Yang G, Zheng H. The 95% effective dose of nalbuphine in patient-controlled intravenous analgesia for patients undergoing laparoscopic total hysterectomy compared to equivalent sufentanil. *Medicine (Baltimore)* 2020; 99: e20424 [PMID: 32481441 DOI: 10.1097/MD.0000000000020424]
10 Ji K, Gong X, Luan T, Gao X, Zang B. Pain management of nalbuphine and sufentanil in patients admitted intensive care unit of different ages. *BMC Emerg Med* 2022; 22: 50 [PMID: 35346051 DOI: 10.1186/s12873-022-00592-x]
11 Thepmankorn P, Choi CB, Haimowitz SZ, Parray A, Grube JG, Fang CH, Baredes S, Eloy JA. ASA Physical Status Classification and Complications Following Facial Fracture Repair. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2022; 131: 1252-1260 [PMID: 34918565 DOI: 10.1177/00034894211059599]
12 Han RH, Huang HM, Han H, Chen H, Zeng F, Xie X, Liu DY, Cai Y, Zhang LQ, Liu X, Xia ZY, Tang J. Propofol postconditioning ameliorates hypoxia/reoxygenation induced H9c2 cell apoptosis and autophagy via upregulating forkhead transcription factors under hyperglycemia. *Mil Med Res* 2021; 8: 58 [PMID: 34753510 DOI: 10.1186/s40779-021-00353-0]
13 Vellinga R, Hannivoort LN, Introna M, Touw DJ, Absalom AR, Eleveld DJ, Struys MMRF. Prospective clinical validation of the Eleveld propofol pharmacokinetic-pharmacodynamic model in general anaesthesia. *Br J Anaesth* 2021; 126: 386-394 [PMID: 33317804 DOI: 10.1016/j.bja.2020.10.027]
14 阿尔达克•夏买提, 魏靖茹, 陆天佑, 麦康凤, 李佳媛, 陈潮金, 黑子清, 李晓芸. 胸腹按压对无痛胃镜患者丙泊酚镇静引起呼吸抑制的预防. 中山大学学报(医学科学版) 2022; 43: 631-638 [DOI: 10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).20220509.002]
15 Wu W, Zhou Y, Zhu Y, Liu J. Sufentanil target controlled infusion (TCI) versus remifentanil TCI for monitored anaesthesia care for patients with severe tracheal stenosis undergoing fiberoptic bronchoscopy: protocol for a prospective, randomised, controlled study. *BMJ Open* 2022; 12: e058662 [PMID: 36041770 DOI: 10.1136/bmjopen-2021-058662]
16 张勃雯, 王俊. 羟考酮与舒芬太尼对腹腔镜胆囊切除术气腹早期循环功能影响的比较. 临床麻醉学杂志 2020; 36: 296-298 [DOI: 10.12089/jca.2020.03.018]
17 Wang P, Chen Y, Guo Y, Cao J, Wang H, Mi W, Xu L. Comparison of propofol-nalbuphine and propofol-fentanyl sedation for patients undergoing endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a double-blind, randomized controlled trial. *BMC Anesthesiol* 2022; 22: 47 [PMID: 35172747 DOI: 10.1186/s12871-022-01578-9]
18 Rao J, Gao Z, Qiu G, Gao P, Wang Q, Zhong W, Wang Y, Li Y. Nalbuphine and dexmedetomidine as adjuvants to ropivacaine in ultrasound-guided erector spinae plane block for video-assisted thoracoscopic lobectomy surgery: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Medicine (Baltimore)* 2021; 100: e26962 [PMID: 34397949 DOI: 10.1097/MD.0000000000026962]
19 张卫强, 刘克强, 裴迎新, 谭健, 马静, 波赵京. 胸腹腔镜联合Ivor Lewis食管癌根治术对食管癌患者肺功能、红细胞免疫及应激反应的影响. 现代生物医学进展 2021; 21: 66-69+111 [DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.01.013]
20 杨锋, 杨三虎. 非小细胞肺癌胸腔镜下亚肺叶切除术后患者肿瘤标志物、红细胞免疫功能及外周血P选择素、CD63的变化情况. 中国内镜杂志 2021; 27: 6-13 [DOI: 10.12235/E20210146]

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6月28日; 31(12): 515-520

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i12.515

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

病例报告 CASE REPORT

乌司奴单抗治疗老年难治性溃疡性结肠炎1例

萧绮莉, 徐钰婷

萧绮莉, 徐钰婷, 广州中医药大学附属中山市中医院肛肠科 广东省中山市 528400

萧绮莉, 主治医师, 研究方向为炎症性肠病、结直肠肛门良性疾病.

作者贡献分布: 本论文写作由萧绮莉完成, 文献整理由徐钰婷完成.

通讯作者: 萧绮莉, 主治医师, 528400, 广东省中山市西区康欣路3号, 广州中医药大学附属中山市中医院肛肠科. sabbat.lareysmile@163.com

收稿日期: 2023-04-19
修回日期: 2023-05-23
接受日期: 2023-06-21
在线出版日期: 2023-06-28

Ustekinumab for treatment of refractory ulcerative colitis in an elderly patient: A case report

Qi-Li Xiao, Yu-Ting Xu

Qi-Li Xiao, Yu-Ting Xu, Department of Proctology, Zhongshan Hospital Affiliated to Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Zhongshan 528400, Guangdong Province, China

Corresponding author: Qi-Li Xiao, Attending Physician, Department of Proctology, Zhongshan Hospital Affiliated to Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, No. 3 Kangxin Road, Zhongshan 528400, Guangdong Province, China. sabbat.lareysmile@163.com

Received: 2023-04-19
Revised: 2023-05-23
Accepted: 2023-06-21
Published online: 2023-06-28

Abstract

BACKGROUND

Refractory ulcerative colitis is clinically irresponsive or intolerant to multiple drugs, with recurrent episodes and difficulties in treatment.

CASE SUMMARY

The patient in this case was diagnosed with ulcerative colitis due to repeated bloody stools for 4 mo after hemorrhoid surgery. After multiple drug treatment failures, the off-label treatment with ustekinumab was effective, and the patient's condition was under control.

CONCLUSION

The diagnosis and treatment of refractory ulcerative colitis should not be limited to the indications of existing drugs. Integrating domestic and foreign medical experiences and guidelines can broaden the diagnosis and treatment approach and bring benefits to such patients.

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

Key Words: Refractory ulcerative colitis; Ustekinumab; Elderly patient; Medication beyond indications

Citation: Xiao QL. Xu YT. Ustekinumab for treatment of refractory ulcerative colitis in an elderly patient: A case report. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(12): 515-520
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i12/515.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i12.515

摘要

背景

难治性溃疡性结肠炎在临床上表现为对多种药物无效或不耐受, 病情反复发作, 治疗存在一定困难.

病例简介

本例患者因“痔术后反复便血4月”来诊, 诊断为溃疡性结肠炎, 经多种药物治疗无效后, 超适应症使用乌司奴单抗治疗显效, 病情得以控制.

结论

难治性溃疡性结肠炎的诊疗不应拘泥于现有药物的用药适应证, 综合国内外诊治经验及指南建议可拓宽诊疗思路, 为该类患者带来获益.

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

关键词: 难治性溃疡性结肠炎; 乌司奴单抗; 老年患者; 超适应证用药

核心提要: 本文报道广州中医药大学附属中山医院肛肠科收治的1例溃疡性结肠炎患者的诊治过程, 以期为老年难治性溃疡性结肠炎的临床诊治提供经验及参考.

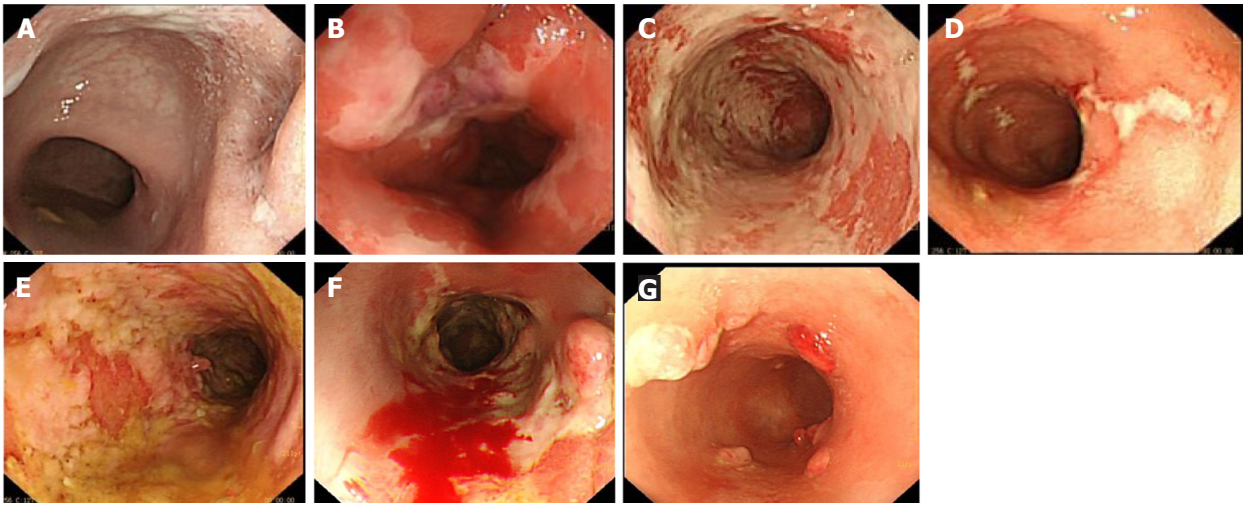
文献来源: 萧绮莉, 徐钰婷. 乌司奴单抗治疗老年难治性溃疡性结肠炎1例. 世界华人消化杂志 2023; 31(12): 515-520
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i12/515.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i12.515

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种慢性非特异性肠道炎症性疾病, 容易反复发作. 对糖皮质激素依赖, 或至少对5-氨基水杨酸制剂、糖皮质激素或免疫抑制剂等药物一种无反应或不耐受者, 称为难治性溃疡性结肠炎[1]. 随着生物制剂应用于临床, 溃疡性结肠炎患者的预后也得到了显著的改善[2-4]. 其中, 乌司奴单抗是一种全人源抗白介12/23的IgG1-κ单克隆抗体, 分别于2019及2020在美国、欧洲及日本被批准用于治疗中重度UC. 而在中国, 乌司奴单抗仅于2020-03获批用于中重度克罗恩病, 目前尚未获批UC的适应证. 本文报道1例老年难治性溃疡性结肠炎应用乌司奴单抗治疗的病例, 并对其有效性和安全性展开分析.

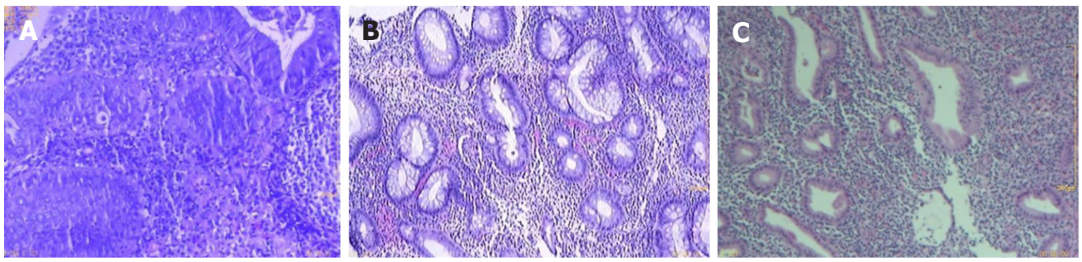
1 病例简介

患者, 男, 初诊年龄67岁, 身体质量指数: 24.6 kg/m^2. 因“痔术后反复便血4月”于2019-03至我院行肠镜检查, 考虑溃疡性结肠炎(E1 Mayo 1分)(图1A)门诊予美沙拉嗪肠溶片1 g tid治疗后, 患者便血症状仍反复, 于2019-10复查肠镜提示结肠溃疡形成(图1B), 2019-11-04全腹增强CT示: (1)直肠肠壁轻度增厚, 请结合临床; (2)乙状结肠冗长. 予加用美沙拉嗪栓500 mg qn、白及胶囊0.6 g tid治疗后患者症状好转. 2020-02患者出现大便次数增多, 10余次/d, 量少, 伴少量便血, 脐周隐痛, 便后痛减, 于2020-03-12住院治疗, 肛检见指套染暗红色血性粘液, 肛镜下见直肠下段较多血性粘液附着. 实验室检查: 肝功: 白蛋白: 39.0 g/L. CRP: 4.12 mg/L. 抗线粒体抗体-M2: 弱阳性. 大便三项: 潜血: 阳性(+). 血清蛋白电泳: α1 5.28%. 乙肝五项: 乙肝E抗体: 阳性, 乙肝核心抗体: 阳性, 余阴性. 心梗、男性肿瘤十二项、免疫五项、大便培养、大便菌群、大便真菌检查等结果未见异常. 抗髓过氧化物酶抗体、抗蛋白酶3抗体、免疫固定电泳、抗ds-DNA抗体、抗核抗体、大便艰难梭菌抗原GDH及毒素A和B、巨细胞病毒检测、结核菌素试验(PPD)结果均阴性. TPMT+NUDT15: 活性正常. 复查肠镜: 结直肠多发溃疡, 考虑溃疡性结肠炎(图1C). 病理: 诊断: (直肠): 粘膜腺体分化良好, 间质疏松、水肿, 可见大量炎细胞浸润(图2A). 根据上述结果, 诊断溃疡性结肠炎(E2 Mayo 3分), 予美沙拉嗪肠溶片1 g qid、美沙拉嗪栓500 mg纳肛qn, 治疗4 d症状未能改善, 加用甲泼尼龙注射液40 mg静滴 qd, 地塞米松注射液5 mg 保留灌肠qd, 治疗9 d后, 大便次数减少至1-3次/d, 便血症状停止, 甲泼尼龙改为32 mg 口服qd, 随后按每周减4 mg, 减至半量时每2 wk减4 mg. 患者出院后按上述方案治疗2 mo 余, 2020-05-24患者因肛周肿痛再次就诊, 考虑肛周脓肿, 予头孢呋辛酯片0.25 g bid、甲硝唑片0.4 g tid治疗5 d后症状未能改善, 2020-06-01复查肠镜见结直肠多发溃疡(图1D), 较2020-03-31好转. 2020-06-02患者在腰硬联合麻醉下行肛周脓肿切开引流术, 术后根据药敏结果以头孢哌酮/舒巴坦抗感染, 继续美沙拉嗪肠溶片1 g qid、美沙拉嗪栓500 mg qn维持治疗. 术后13 d患者病情稳定出院, 2020-07底伤口完全愈合, 并继续以美沙拉嗪肠溶片1 g tid维持治疗. 2021-01患者再发大便次数增多, 6-9次/d, 间断便血, 色暗红, 加沙利度胺片50 mg bid治疗, 症状不能缓解. 2021-05, 患者便血症状加重, 伴左下腹隐痛, 加予甲泼尼龙片24 mg qd, 症状仍未改善, 2021-07-06患者再次来诊, 肛门指检扪及淡红色血迹. 复查CRP: 24.44 mg/L. 白蛋白: 31.9 g/L. 抗线粒体抗体-M2: 弱阳性. TSPOT阳性. PPD、大便艰难梭菌抗原GDH及毒素A和B、巨细胞病毒检测等结果均阴性. 肠镜考虑溃疡性结肠炎(E2 Mayo 3分)(图1E). 病理: (横结肠、降结肠、乙状结肠、直肠): 结合临床表现及肠镜所见, 不排除溃疡性结肠炎可能; 部分腺体呈腺瘤样改变(图2B). CTE+胸部CT: (1)乙状结肠冗长, 直肠、乙状结肠壁增厚, 符合溃疡性结肠炎: (2)新见双肺下叶后基底段、左肺上叶下舌段散在炎症或节段性不张, 未见结核征象. 2021-07-11予英夫利昔单抗400 mg, 治疗次日便血症状消失, 并按第0, 2, 6周执行治疗方案, 至第3次英夫利昔单抗治疗前1 wk, 患者再发大便次数增多, 10余次/d, 偶有便血, 色淡红, 或便鲜血, 伴肛门不适感, 复查血沉86 mm/H, CRP 24 mg/L, 大便培养阴性. 第3次英夫利昔单抗治疗后, 患者渐渐出现大便次数增多, 10-20次/d, 呈水样, 便血色淡红, 量少, 伴脐周隐痛, 体重无改变, 无发热, 2021-09-15再次就诊, 查CRP 23 mg/L, 血沉74 mm/H. IL-6: 14 ng/L. IFX浓度3.84 ug/mL; IFX抗体14.50 AU/mL. 血常规、降钙素原、CMV定量、EBV定量、艰难梭菌毒素A+B等检测未见明显异常. 肠镜: 溃疡性结肠炎(图1F). 病理: (横结肠): 大肠黏膜呈息肉状增生, 间



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i12.515 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 1　肠镜图示. A: 2019−03肠镜(直肠): 直肠下段点状浅溃疡; B: 2019−10肠镜(直肠): 黏膜见斑片状溃疡形成; C: 2020−03肠镜(直肠): 溃疡融合成片, 覆白苔; D: 2020−06肠镜(直肠): 黏膜见多发条索状溃疡, 周边黏膜稍充血水肿; E: 2021−07肠镜(直乙交界): 黏膜粗糙, 充血糜烂, 局部可见浅溃疡及息肉样增生, 分泌物多; F: 2021−09肠镜(直乙交界): 黏膜粗糙, 充血糜烂, 局部可见浅溃疡及息肉样增生, 分泌物多, 有接触性出血; G: 2022−10肠镜(直肠): 黏膜粗糙, 散在分布多处大小不等息肉.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i12.515 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 2　病理图示. A: 2020−03肠镜病理HE染色×200(直肠): 粘膜腺体分化良好, 间质疏松、水肿, 可见大量炎细胞浸润; B: 2021−07肠镜病理HE染色×200(直肠): 部分腺体增生, 固有层大量急慢性炎细胞浸润, 局灶脓肿形成, 局部固有腺体减少, 部分腺体呈腺瘤样改变, 并见个别隐窝炎及隐窝脓肿形成; C: 2021−09肠镜病理HE染色×200(直肠): 间质见大量炎细胞浸润, 炎性肉芽组织形成, 局部黏膜糜烂.

质炎性细胞浸润. (降结肠): 大肠黏膜呈息肉状增生, 间质炎性细胞浸润. (乙状结肠): 大肠黏膜呈息肉状增生, 间质见急慢性炎性细胞浸润, 局部糜烂, 不排除溃疡性结肠炎可能. (直肠): 炎性肉芽组织及坏死组织, 考虑溃疡. (图2C)CMV免疫组化(-); EBER(-). 临床症状上高度怀疑合并艰难梭菌感染, 09-17予万古霉素0.25 g qid口服, 至2021-09-23复查CRP正常, 血沉43 mm/H, 09-27改用维得利珠单抗300 mg治疗, 患者病情好转出院后, 继续口服万古霉素共2 wk. 2021-10-09患者再发大便次数增多, 10余次/d, 以血性粘液便为主, 伴左下腹隐痛, 2021-10-11查血沉93 mm/H, CRP 53.4 mg/L. 大便涂片、大便真菌检查、大便培养等未见异常, 10-11使用第2程维得利珠单抗治疗, 症状不改善. 患者随后转至其他医院就诊, 复查结果与9月对比无明显改善, 该院先后予美沙拉嗪肠溶片1 g tid、美沙拉嗪灌肠液1支 qd、托法替布5 mg qd治疗, 2021-11-03重新以英夫利昔单抗诱导治疗, 并加予沙利度胺100 mg qd口服, 患者症状未改善, 便血较前增多, 随后以选择性白细胞吸附疗法治疗, 患者症状仍不改善. 2022-02-15患者返回我院就诊, 粪便检查发现艰难梭菌毒素B阳性, 明确为溃疡性结肠炎合并难辨艰难梭状芽胞杆菌性结肠炎, 考虑患者对多种药物失效或不耐受, 予乌司奴单抗390 mg治疗, 联合万古霉素0.125 g qid口服4 wk, 地塞米松磷酸钠注射液5 mg qd保留灌肠 1 wk. 患者于我院接受乌司奴单抗390 mg q8w治疗共5程, 期间无便血, 2022-10复查肠镜提示: 乙状结肠至直肠黏膜粗糙, 散在分布多处大小不等息肉, 直肠见不规则浅溃疡(图1G). 随访至2023-04, 未见疾病复发.

2　最终诊断

溃疡性结肠炎(慢性复发型, 左半结肠, 重度活动).

3　治疗

乌司奴单抗390 mg q8w.

4 结果和随访

患者于我院接受乌司奴单抗390 mg q8w治疗共5程, 期间无便血, 2022-10复查肠镜结果提示病情好转, 随访至2023-04, 未见疾病复发.

5 讨论

一般而言, 溃疡性结肠炎(直肠型)是一种较为温和的溃疡性结肠炎亚型, 预后较好[5]. 本病例患者初诊年龄>65岁, 为老年男性, 初诊明确为溃疡性结肠炎(E1), 对5-氨基水杨酸制剂、糖皮质激素、多种免疫抑制剂及生物制剂无效或不能耐受, 病情反复且持续加重, 病变延伸至左半结肠, 后期合并艰难梭菌感染, 符合难治性溃疡性结肠炎的特点.

对于难治性溃疡性结肠炎患者的治疗尚无统一标准. 有研究证明[6,7], 英夫利昔单抗在难治性溃疡性结肠炎治疗方面可以获得一定疗效.在本例的诊治过程中, 英夫利昔单抗在诱导期获得了一定疗效, 但在3程治疗后, 患者症状复发, 转换维得利珠单抗治疗则未显效, 这可能与维得利珠单抗特异性拮抗α4β7整合素反而进一步加重肠道内细菌感染进而加重病情有关. 一项研究发现[8], 对巯嘌呤、抗肿瘤坏死因子、维得利珠单抗至少一种方案治疗无效或不耐受的中重度溃疡性结肠炎患者, 仍有50%可经乌司奴单抗治疗获得缓解.

目前国内使用乌司奴单抗治疗溃疡性结肠炎的临床经验未见文献报道, 包括剂量、使用间隔、给药途径等用药推荐尚缺乏共识. 用于治疗克罗恩病时, 乌司奴单抗首次给药需根据患者体质量计算, 体重≤55 kg者, 乌司奴单抗剂量为260 mg; 体重介于55 kg至85 kg之间者, 剂量为390 mg; 体重>85 kg者, 剂量为520 mg. 首次给药后第8周乌司奴单抗90 mg皮下注射作为诱导缓解方案, 之后每12 wk 90 mg皮下注射作为维持治疗方案, 如每12 wk给药1次期间失应答, 可缩短间隔为每8 wk注射1次[9]. 而FDA和EMA对于乌司奴单抗治疗溃疡性结肠炎的使用建议则与之相同. 国外的一项临床研究显示, 由于如厕频率高以及既往2种以上生物制剂暴露, 超过40%的溃疡性结肠炎患者在使用乌司奴单抗时需要通过剂量强化来达到临床缓解[10]. 而一项荟萃分析也发现[11], 近30%的难治性溃疡性结肠炎患者在使用乌司奴单抗治疗时需要通过缩短治疗间隔或重复静脉诱导来强化剂量, 这种强化剂量的用药方式也同样见于乌司奴单抗治疗克罗恩病的过程中[12]. 药物安全性方面, 乌司奴单抗无论是在临床注册研究中还是上市后不良反应检测登记均显示患者对其耐受性良好[13,14], 且未显示出剂量相关的毒性[15]. 对于潜伏结核或既往乙肝病毒感染, 目前尚无指南明确指出这类患者使用乌司奴单抗前应预防性抗结核或抗病毒治疗. 而国内一项真实世界研究则显示, 乌司奴单抗治疗伴潜伏结核或非活动性乙肝病毒感染的克罗恩病患者, 随访1年期间无论是否采取预防性抗结核或抗病毒治疗, 均未观察到结核或乙肝病毒激活[16]. 因此, 在参考国外获批适应证及现有的循证医学证据后, 笔者对本例患者采用乌司奴单抗治疗, 经过5次乌司奴单抗390 mg q8w治疗, 患者无论是症状还是内镜复查结果均明显好转, 目前未见明显不良反应发生. 但患者原病变严重的肠段出现了腺瘤改变, 尚未能确定是疾病本身带来的病变, 还是治疗过程中某种或几种药物所致. 一项基于人群研究的荟萃分析显示, 溃疡性结肠炎患者罹患结直肠癌的风险为普通人群的2.4倍[17], 其中病变范围及疾病持续时间是其最重要的风险因素[18,19]. 而药物是否导致溃疡性结肠炎癌变风险的增加, 则是一直颇受关注的话题. 目前已知使用硫唑嘌呤会增加罹患淋巴瘤的风险[20,21], 而抗肿瘤坏死因子会否增加患者患癌风险则有争议[22], 而维得利珠单抗上市后随访4年的数据显示<1%的溃疡性结肠炎患者患癌, 其中最常见的是消化道肿瘤, 但该数据缺乏对照组[23]. 目前数据显示, 乌司奴单抗的使用并未增加炎症性肠病患者患癌的风险[14,24,25], 但该结论尚需更多的长期数据加以支持.

6 结论

本例老年难治性溃疡性结肠炎患者在经过传统治疗及多种生物制剂治疗无效后, 采用乌司奴单抗治疗后获得较好的效果, 目前未见显著的不良反应, 为老年难治性溃疡性结肠炎提供了另一种治疗的可行性. 但由于病变肠段已出现腺瘤改变, 今后的治疗过程中仍需密切监测结肠癌变风险.

7 参考文献

1 Löwenberg M, de Boer NKh, Hoentjen F. Golimumab for the treatment of ulcerative colitis. *Clin Exp Gastroenterol* 2014; 7: 53-59 [PMID: 24648749 DOI: 10.2147/CEG.S48741]
2 Bianchi Porro G, Cassinotti A, Ferrara E, Maconi G, Ardizzone S. Review article: the management of steroid dependency in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 779-794 [PMID: 17767462 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03334.x]
3 Danese S, Fiocchi C. Ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1713-1725 [PMID: 22047562 DOI: 10.1056/NEJMra1102942]
4 Bressler B, Marshall JK, Bernstein CN, Bitton A, Jones J, Leontiadis GI, Panaccione R, Steinhart AH, Tse F, Feagan B; Toronto Ulcerative Colitis Consensus Group. Clinical practice guidelines for the medical management of nonhospitalized ulcerative colitis: the Toronto consensus. *Gastroenterology* 2015; 148: 1035-1058.e3 [PMID: 25747596 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.03.001]
5 Meucci G, Vecchi M, Astegiano M, Beretta L, Cesari P, Dizioli P, Ferraris L, Panelli MR, Prada A, Sostegni R, de Franchis R. The natural history of ulcerative proctitis: a multicenter, retrospective study. Gruppo di Studio per le Malattie Infiammatorie Intestinali (GSMII). *Am J Gastroenterol* 2000; 95:

469-473 [PMID: 10685752 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.t01-1-01770.x]
6 Bouguen G, Roblin X, Bourreille A, Feier L, Filippi J, Nancey S, Bretagne JF, Flourié B, Hébuterne X, Bigard MA, Siproudhis L, Peyrin-Biroulet L. Infliximab for refractory ulcerative proctitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 1178-1185 [PMID: 20222911 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04293.x]
7 Pineton de Chambrun G, Amiot A, Bouguen G, Viennot S, Altwegg R, Louis E, Collins M, Fumery M, Poullenot F, Armengol L, Buisson A, Abitbol V, Laharie D, Seksik P, Nancey S, Blanc P, Bouhnik Y, Pariente B, Peyrin-Biroulet L; PROTECT-GETAID study group. Efficacy of Tumor Necrosis Factor Antagonist Treatment in Patients With Refractory Ulcerative Proctitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18: 620-627.e1 [PMID: 31202984 DOI: 10.1016/j.cgh.2019.05.060]
8 Ochsenkühn T, Tillack C, Szokodi D, Janelidze S, Schnitzler F. Clinical outcomes with ustekinumab as rescue treatment in therapy-refractory or therapy-intolerant ulcerative colitis. *United European Gastroenterol J* 2020; 8: 91-98 [PMID: 32213052 DOI: 10.1177/2050640619895361]
9 中国炎症性肠病诊疗质控评估中心; 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 生物制剂治疗炎症性肠病专家建议意见. 中华消化杂志 2021; 41: 366-378 [DOI: 10.3760/cma.j.cn311367-20210304-00136]
10 Dalal RS, Esckilsen S, Barnes EL, Pruce JC, Marcus J, Allegretti JR. Predictors and Outcomes of Ustekinumab Dose Intensification in Ulcerative Colitis: A Multicenter Cohort Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022; 20: 2399-2401.e4 [PMID: 33775893 DOI: 10.1016/j.cgh.2021.03.028]
11 Taxonera C, Olivares D, López-García ON, Alba C. Meta-analysis: Real-world effectiveness and safety of ustekinumab in patients with ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2023; 57: 610-619 [PMID: 36645145 DOI: 10.1111/apt.17386]
12 Rubín de Célix C, Chaparro M, Gisbert JP. Real-World Evidence of the Effectiveness and Safety of Ustekinumab for the Treatment of Crohn's Disease: Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *J Clin Med* 2022; 11 [PMID: 35887966 DOI: 10.3390/jcm11144202.]
13 Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, O'Brien CD, Zhang H, Johanns J, Adedokun OJ, Li K, Peyrin-Biroulet L, Van Assche G, Danese S, Targan S, Abreu MT, Hisamatsu T, Szapary P, Marano C; UNIFI Study Group. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* 2019; 381: 1201-1214 [PMID: 31553833 DOI: 10.1056/NEJMoa1900750]
14 Chaparro M, Garre A, Iborra M, Sierra-Ausín M, Barreiro-de Acosta M, Fernández-Clotet A, de Castro L, Boscá-Watts M, Casanova MJ, López-García A, Lorente R, Rodríguez C, Carbajo AY, Arroyo MT, Gutiérrez A, Hinojosa J, Martínez-Pérez T, Villoria A, Bermejo F, Busquets D, Camps B, Cañete F, Manceñido N, Monfort D, Navarro-Llavat M, Pérez-Calle JL, Ramos L, Rivero M, Angueira T, Camo Monterde P, Carpio D, García-de-la-Filia I, González-Muñoza C, Hernández L, Huguet JM, Morales VJ, Sicilia B, Vega P, Vera I, Zabana Y, Nos P, Suárez Álvarez P, Calviño-Suárez C, Ricart E, Hernández V, Mínguez M, Márquez L, Hervías Cruz D, Rubio Iturria S, Barrio J, Gargallo-Puyuelo C, Francés R, Hinojosa E, Del Moral M, Calvet X, Algaba A, Aldeguer X, Guardiola J, Mañosa M, Pajares R, Piqueras M, García-Bosch O, López Serrano P, Castro B, Lucendo AJ, Montoro M, Castro Ortiz E, Mesonero F, García-Planella E, Fuentes DA, Bort I, Delgado-Guillena P, Arias L, Iglesias A, Calvo M, Esteve M, Domènech E, Gisbert JP. Effectiveness and Safety of Ustekinumab in Ulcerative Colitis: Real-world Evidence from the ENEIDA Registry. *J Crohns Colitis* 2021; 15: 1846-1851 [PMID: 33860795 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjab070]
15 Biancone L, Ardizzone S, Armuzzi A, Castiglione F, D'Incà R, Danese S, Daperno M, Gionchetti P, Rizzello F, Scribano ML, Vecchi M, Orlando A. Ustekinumab for treating ulcerative colitis: an expert opinion. *Expert Opin Biol Ther* 2020; 20: 1321-1329 [PMID: 32662683 DOI: 10.1080/14712598.2020.1792882]
16 Liu R, Li Z, Ye L, Hu J, Tang J, Chen B, Chen X, Tan B, Gu Y, Xie C, Ouyang C, Song X, Li F, Fan Y, Ren H, Zhu L, Chen M, Jiang W, Cao Q. Risk of Tuberculosis and Hepatitis B Reactivation in Patients With Crohn's Disease on Ustekinumab: A Nationwide Real-World Study. *Inflamm Bowel Dis* 2023 [PMID: 36880432 DOI: 10.1093/ibd/izad032]
17 Jess T, Rungoe C, Peyrin-Biroulet L. Risk of colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a meta-analysis of population-based cohort studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 639-645 [PMID: 22289873 DOI: 10.1016/j.cgh.2012.01.010]
18 Beaugerie L, Itzkowitz SH. Cancers complicating inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2015; 372: 1441-1452 [PMID: 25853748 DOI: 10.1056/NEJMra1403718]
19 Beaugerie L, Svrcek M, Seksik P, Bouvier AM, Simon T, Allez M, Brixi H, Gornet JM, Altwegg R, Beau P, Duclos B, Bourreille A, Faivre J, Peyrin-Biroulet L, Fléjou JF, Carrat F; CESAME Study Group. Risk of colorectal high-grade dysplasia and cancer in a prospective observational cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2013; 145: 166-175.e8 [PMID: 23541909 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.03.044]
20 Kandiel A, Fraser AG, Korelitz BI, Brensinger C, Lewis JD. Increased risk of lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gut* 2005; 54: 1121-1125 [PMID: 16009685 DOI: 10.1136/gut.2004.049460]
21 Kotlyar DS, Lewis JD, Beaugerie L, Tierney A, Brensinger CM, Gisbert JP, Loftus EV Jr, Peyrin-Biroulet L, Blonski WC, Van Domselaar M, Chaparro M, Sandilya S, Bewtra M, Beigel F, Biancone L, Lichtenstein GR. Risk of lymphoma in patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine and 6-mercaptopurine: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 847-58.e4; quiz e48-50 [PMID: 24879926 DOI: 10.1016/j.cgh.2014.05.015]
22 Wetwittayakhlang P, Tselekouni P, Al-Jabri R, Bessissow T, Lakatos PL. The Optimal Management of Inflammatory Bowel Disease in Patients with Cancer. *J Clin Med* 2023; 12 [PMID: 36983432 DOI: 10.3390/jcm12062432]
23 Cohen RD, Bhayat F, Blake A, Travis S. The Safety Profile of Vedolizumab in Ulcerative Colitis and Crohn's Disease: 4 Years of Global Post-marketing Data. *J Crohns Colitis* 2020; 14: 192-204 [PMID: 31504340 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjz137]
24 Abreu MT, Rowbotham DS, Danese S, Sandborn WJ, Miao Y, Zhang H, Tikhonov I, Panaccione R, Hisamatsu T, Scherl EJ, Leong RW, Arasaradnam RP, Afif W, Peyrin-Biroulet L, Sands BE, Marano C. Efficacy and Safety of Maintenance Ustekinumab for Ulcerative Colitis Through 3 Years: UNIFI Long-term Extension. *J Crohns Colitis* 2022; 16: 1222-1234 [PMID: 35239968 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjac030]
25 Kopylov U, Hanzel J, Liefferinckx C, De Marco D, Imperatore N, Plevris N, Baston-Rey I, Harris RJ, Truyens M, Domislovic V, Vavricka S, Biemans V, Myers S, Sebastian S, Ben-Horin S, González Lama Y, Gilletta C, Ariella BS, Zelinkova Z, Weisshof R, Storan D, Zittan E, Farkas K, Molnar T, Franchimont D, Cremer A, Afif W, Castiglione F, Lees C, Barreiro-de Acosta M, Lobaton T, Doherty G, Krznaric Z, Pierik M, Hoentjen F, Drobne D. Effectiveness of ustekinumab dose escalation in Crohn's disease patients with insufficient response to standard-dose subcutaneous maintenance therapy. *Aliment*

Pharmacol Ther 2020; 52: 135-142 [PMID: 32412134 DOI: 10.1111/apt.15784]

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
www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2023年6月28日; 31(12): 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、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《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.