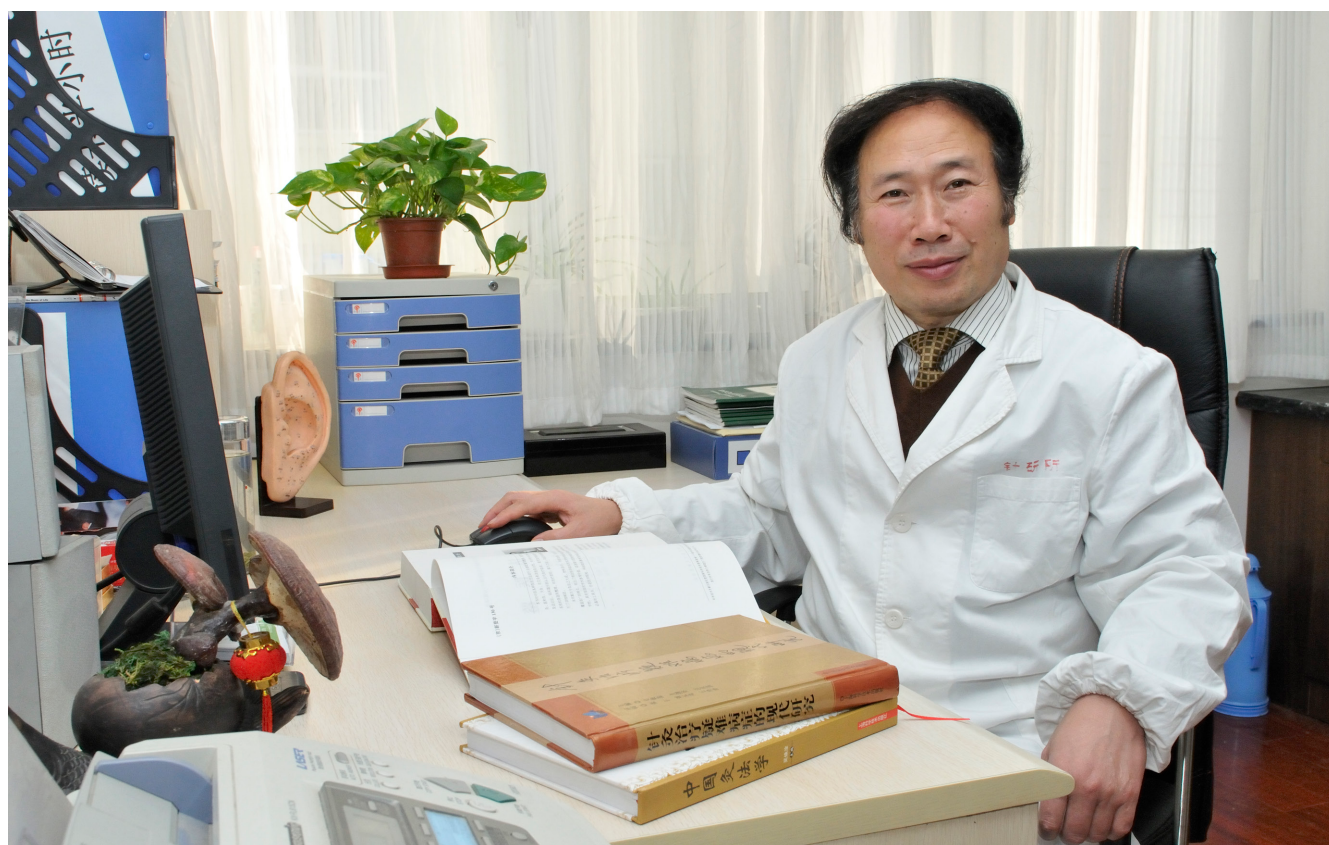


世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2021 年 10 月 8 日 第 29 卷 第 19 期 (Volume 29 Number 19)



19/2021

ISSN 1009-3079



《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。



文献综述

- 1089 抗栓治疗消化道损伤的中西医防治研究进展
蚁楷宏, 谭学瑞
- 1096 长链非编码RNA调控胃癌巨噬细胞极化研究进展
锁瑞洋, 王芝徐, 王健生, 张广健, 张佳
- 1102 短链脂肪酸与肠易激综合征关系的研究进展
杭露, 周盐, 孟杨杨, 冯雅, 王殷姝, 袁建业

临床研究

- 1110 非选择性 β 受体阻滞剂对晚期慢性肝病炎症因子及预后的影响
王艳娇, 朱雅碧, 魏雯佳
- 1118 肝细胞癌中CBX2的免疫和预后意义的综合分析
宋鑫, 王添贤, 朱小年, 谭盛葵

临床实践

- 1130 嗜酸乳杆菌联合莫沙必利治疗颅脑损伤术后胃肠功能障碍的临床研究
金蓓, 罗凤飞
- 1138 遗传性大肠癌患者一级亲属肿瘤早治疗意识现况及其相关因素分析
王会杰, 王建华, 徐丹, 王娜
- 1144 基于微信平台以TTM为导向的健康宣教法对溃疡性结肠炎患者正性情感、负性情感及自护能力的影响
卓丽丽, 诸葛玮玮, 丁银蓉

消 息

- 1095 《腹痛的诊断、鉴别诊断与治疗》书讯
1109 《世界华人消化杂志》正文要求
1137 《世界华人消化杂志》修回稿须知
1150 《世界华人消化杂志》栏目设置

封面故事

吴焕淦, 上海中医药大学首席教授, 博导, 中国针灸学会副会长, 上海市针灸学会会长, 2项国家“973计划”针灸项目首席科学家, 国务院政府特殊津贴专家, 卫生部有突出贡献中青年专家, 上海市名中医, 上海市针灸经络研究所所长, 国家中管局针灸免疫效应重点研究室主任, 研究方向为针灸作用的基本原理与应用规律研究。以第一完成人获国家科技进步二等奖一项、2017年度上海市科技进步一等奖一项、2019年度教育部科技进步奖一等奖一项。

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 2021-10-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

党双锁, 教授, 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

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 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, 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, 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: +86-10-85381892

《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

© 2021 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.



Contents

Volume 29 Number 19 October 8, 2021

REVIEW

- 1089 Advances in prevention and treatment of digestive tract damage induced by antithrombotic therapy with traditional Chinese and Western medicine
Yi KH, Tan XR
- 1096 Role of long non-coding RNA in regulating polarization of gastric cancer macrophages
Suo RY, Wang ZY, Wang JS, Zhang GJ, Zhang J
- 1102 Progress in understanding of relationship between short chain fatty acids and irritable bowel syndrome
Hang L, Zhou Y, Meng YY, Feng Y, Wang YS, Yuan JY

CLINICAL RESEARCH

- 1110 Effect of non-selective β -receptor blockers on inflammatory factors and prognosis in advanced chronic liver disease
Wang YJ, Zhu YB, Wei WJ
- 1118 Immunological and prognostic significance of CBX2 expression in hepatocellular carcinoma
Song X, Wang TX, Zhu XN, Tan SK

CLINICAL PRACTICE

- 1130 Clinical effects of *Lactobacillus acidophilus* combined with mosapride in treatment of gastrointestinal dysfunction after craniocerebral injury
Jin B, Luo FF
- 1138 Awareness regarding early treatment and related factors in first-degree relatives of patients with hereditary colorectal cancer
Wang HJ, Wang JH, Xu D, Wang N
- 1144 Impact of TTM-oriented health promotion and education method based on WeChat platform on positive emotions, negative emotions, and self-care ability of patients with ulcerative colitis
Zhuo LL, Zhuge WW, Ding YR

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 29 Number 19 October 8, 2021

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Huan-Gan Wu, Professor, Shanghai Research Institute of Acupuncture and Meridian, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, No.650 Wanping South Road, Xuhui District, Shanghai 200030, China. wuhuangan@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 October 8, 2021

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

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

EDITOR-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

Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi,

Taiyuan 030001, Shanxi Province, 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: wjcd@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: +86-10-85381892

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2021 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.

抗栓治疗消化道损伤的中西医防治研究进展

蚁楷宏, 谭学瑞

蚁楷宏, 谭学瑞, 汕头大学医学院第一附属医院临床医学研究中心 广东省汕头市 515041

蚁楷宏, 主治医师, 研究方向为心血管疾病的中西医结合防治与康复.

作者贡献分布: 本文综述由蚁楷宏完成; 谭学瑞审校.

通讯作者: 谭学瑞, 教授, 主任医师, 515041, 广东省汕头市市长平路57号, 汕头大学医学院第一附属医院临床医学研究中心.
tanxuerui@vip.sina.com

收稿日期: 2021-06-29

修回日期: 2021-07-31

接受日期: 2021-08-25

在线出版日期: 2021-10-08

Advances in prevention and treatment of digestive tract damage induced by antithrombotic therapy with traditional Chinese and Western medicine

Kai-Hong Yi, Xue-Rui Tan

Kai-Hong Yi, Xue-Rui Tan, Clinical Medical Research Center, First Affiliated Hospital of Shantou University Medical College, Shantou 515041, Guangdong Province, China

Corresponding author: Xue-Rui Tan, Professor, Clinical Medical Research Center, First Affiliated Hospital of Shantou University Medical College, No. 57 Changping Road, Shantou 515041, Guangdong Province, China. tanxuerui@vip.sina.com

Received: 2021-06-29

Revised: 2021-07-31

Accepted: 2021-08-25

Published online: 2021-10-08

Abstract

The incidence of cardiovascular diseases has increased due to the aging of the population. Therefore, antithrombotic therapy is increasingly prescribed for cardiovascular prevention.

However, long-term use of antithrombotic drugs can cause damage to the digestive tract. Gastrointestinal complications, including ulcer and bleeding, are relatively common during antithrombotic therapy. In order to minimize the digestive tract damage induced by antithrombotic drugs, there are several strategies available, including reducing modifiable risk factors, using the most optimal antithrombotic regimen to ensure gastrointestinal risk-cardiovascular benefit balance, and using gastroprotective agents. In recent years, researchers are attempting to find new solutions from traditional Chinese medicine. Studies have shown that traditional Chinese medicine has its own characteristics and clinical advantages in preventing and treating diseases. In this review, we provide a summary of recent updates regarding gastrointestinal damage induced by antithrombotic therapy as well as its prevention and treatment with both traditional Chinese and Western medicine.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Antithrombotic therapy; Digestive tract damage; Traditional Chinese and Western medicine; Prevention and treatment

Citation: Yi KH, Tan XR. Advances in prevention and treatment of digestive tract damage induced by antithrombotic therapy with traditional Chinese and Western medicine. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(19): 1089-1095

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i19/1089.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i19.1089>

摘要

随着人口老龄化的加剧, 心血管疾病发病率呈明显上升趋势. 越来越多的患者需要服用抗栓药物以降低心血管不良事件的发生风险. 然而, 长期使用抗栓药物可造成消化道损伤, 药物相关性消化性溃疡和出血等

胃肠道并发症在这类患者中十分常见. 为了减少抗栓药物引起的消化道损伤, 目前临床上常用的防治策略主要有以下几点: (1)纠正可干预的危险因素; (2)充分考虑心血管获益与胃肠道并发症风险的平衡, 选择最适宜的抗栓治疗方案; (3)使用胃黏膜保护剂. 近年来, 研究人员也尝试从传统中医药中寻找新的防治方案. 相关研究表明, 中医药在防治消化道损伤方面有其独到之处且临床疗效颇佳. 本文就抗栓治疗所致消化道损伤及其中西医防治的最新研究进展作一综述.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 抗栓治疗; 消化道损伤; 中西医; 防治

核心提要: 本文通过对抗栓治疗相关性消化道损伤的发病机制、高危因素以及防治方案的中西医研究进展进行综述, 旨在使临床医生重视抗栓治疗相关性消化道损伤的防治, 最大程度地降低消化道出血风险, 改善患者预后.

文献来源: 蚁楷宏, 谭学瑞. 抗栓治疗消化道损伤的中西医防治研究进展. 世界华人消化杂志 2021; 29(19): 1089–1095

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i19/1089.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i19.1089>

0 引言

当前, 我国人口老龄化问题日趋严重, 心血管疾病发病率持续攀升. 中国心血管健康与疾病报告显示, 我国心血管疾病患者高达3.3亿人, 城乡居民主要疾病死亡构成比中, 心血管疾病占据首位, 每5例死亡中就有2例死于心血管疾病^[1]. 抗栓治疗是心血管疾病防治的基石, 规范的抗栓治疗可减少血栓形成风险, 降低心血管不良事件的发生率^[2,3]. 然而, 抗栓治疗是一柄“双刃剑”, 在防止血栓形成的同时, 也可能会导致消化道损伤, 增加消化道出血的风险; 尤其是联合应用两种或两种以上抗栓药物时, 患者的出血风险会显著增加^[4,5]. 此外, 抗栓治疗所引起的消化道不良反应还会降低患者对抗栓治疗药物的依从性, 从而增加心血管事件的发生风险^[6]. 因此, 对于需要长期接受抗栓治疗药物的患者, 如何有效防治药物所引起的消化道损伤, 最大程度地降低消化道出血及死亡风险呢? 本文就抗栓治疗所致消化道损伤的中西医防治最新进展作一综述.

1 抗栓治疗致消化道损伤的机制

1.1 西医发病机制 常用的抗栓治疗药物主要包括抗血小板药物(如阿司匹林、氯吡格雷等)和抗凝药物(如华法林、利伐沙班等). 阿司匹林可通过局部作用直接损伤消化道黏膜, 还可通过全身作用抑制前列腺素合成从而造

成消化道损伤, 氯吡格雷为血小板二磷酸腺苷(adenosine diphosphate receptor, ADP)受体拮抗剂, 与阿司匹林联用时可加重已有的黏膜损伤, 导致消化道溃疡形成和出血. 华法林和利伐沙班不会直接引起消化道黏膜损伤, 此类抗凝药物所致胃肠道出血的机制可能与其对正常止血过程的干扰有关^[7].

1.1.1 阿司匹林: 阿司匹林在强酸性胃腔内呈非离子化状态和亲脂性, 允许它穿透胃黏液层到达上皮细胞, 在上皮细胞内较高pH环境下, 允许阿司匹林解离和捕获氢离子, 进而在细胞内集聚直接造成局部胃黏膜上皮细胞损伤^[8]. 此外, 阿司匹林还可抑制胃黏膜环氧化酶活性, 从而抑制内源性前列腺素合成, 影响黏液和碳酸氢盐的合成与分泌, 导致上皮细胞增殖和胃黏膜血流量的减少, 使胃黏膜更容易受到损伤, 且损伤后更难自愈^[9].

1.1.2 ADP受体拮抗剂: 新生血管生成对胃肠道黏膜损伤的修复至关重要. ADP受体拮抗剂主要通过抑制与血小板ADP膜上的P2Y₁₂受体结合, 抑制在愈合过程中起关键作用的血小板聚集, 影响各种血小板衍生的生长因子的释放, 进而阻碍新生血管生成, 不利于受损黏膜的修复, 影响溃疡愈合^[10]. 因此, ADP受体拮抗剂虽不直接损伤消化道黏膜, 但其抗血管生成作用却能加重已有的黏膜损伤, 影响如胃糜烂、非甾体类消炎药物和幽门螺杆菌感染等引起的消化道溃疡的愈合, 增加此类患者消化道出血风险^[11,12].

1.1.3 华法林和直接口服抗凝剂 华法林主要通过抑制肝细胞维生素K依赖的凝血因子II、VII、IX、X及蛋白C和S的合成, 需在体内已合成凝血因子消耗完毕后才可产生抗凝作用. 直接口服抗凝剂(direct oral anticoagulants, DOACs)主要为直接选择性II a因子抑制剂(如达比加群酯)和直接X a因子抑制剂(如利伐沙班、阿哌沙班). II a因子在凝血过程中具有核心作用, 直接选择性II a因子抑制剂不需要结合抗凝血酶III, 特异性阻滞II a因子的活性, 从而阻止纤维蛋白原裂解为纤维蛋白, 阻断了“凝血瀑布”的最末步骤. X a因子是外源性及内源性凝血途径的交汇点, 直接X a因子抑制剂通过与X a因子的活性位点结合, 阻止凝血酶原转变为凝血酶从而发挥抗凝作用, 抗血栓特异性强, 对II a因子诱导的血小板聚集没有作用. 与华法林比较, DOACs致命性出血(如颅内出血)发生率较低, 但消化道出血发生率却明显高于华法林, 目前其具体机制尚不清楚, 可能与DOACs在胃肠道黏膜的不完全吸收有关^[13].

1.2 中医发病机制 根据抗栓治疗药物致消化道损伤的相关临床表现, 中医可将其归于“胃脘痛”、“痞满”等, 其病位在胃, 与肝、脾和肾有关. 多数医家认为药毒伤胃是其主要的病因, 抗栓治疗药物作为一种外来实邪,

首先侵犯中焦脾胃, 所以最易使人体的脾胃功能受损。然而, 临床上并不是所有服用此类药物的患者都发生胃肠道损伤, 其发病与否与机体的正气是否充足、脾胃功能是否健旺密切相关^[14]。正气存内, 邪不可干; 邪之所凑, 其气必虚。服用抗栓药物患者多为老年人, 临床证型本就多虚、多瘀。长期服用此类药品后, 使中焦气血运行不畅, 局部瘀血阻滞, 不通则痛, 加之脾胃运化不力, 生化乏源, 不荣则痛。脾虚失于运化水液, 使痰湿内生, 湿邪蕴酿日久可从热化, 可引起胃脘胀闷灼热、嘈杂、食欲不振、口干口苦及舌红苔腻等胃脘湿热之证; 加之久病, 服药过多, 脉络受损, 继而出现呕血或便血等血症^[15-17]。

2 抗栓治疗消化道损伤的高危因素

2.1 高龄 高龄是抗栓治疗患者发生消化道损伤的一个重要危险因素。最近的一项荟萃分析结果表明, 与不服用阿司匹林者相比, 服用阿司匹林的老年患者的发生消化道大出血的风险明显增加^[18]。在老年患者中, 口服抗凝药物, 尤其是DOACs会增加下消化道出血的风险, 其原因可能与老年人结肠血管发育不良或结肠憩室出血有关^[19]。目前研究表明^[20], 无论单药抗栓治疗还是联合用药, 消化道出血的风险均会随着年龄的增长而增加, 尤其是75岁以上的老年患者。

2.2 幽门螺杆菌感染 长期服用阿司匹林和幽门螺杆菌感染均是消化性溃疡的独立危险因素, 两者共存时会显著增加患者消化道出血的风险^[21,22]。美国心脏病学会基金会、美国胃肠道疾病学会以及美国心脏协会联合发表专家共识也明确指出幽门螺杆菌感染会增加服用阿司匹林和氯吡格雷双联抗血小板治疗患者的上消化道出血风险^[4]。一项队列研究发现^[23], 幽门螺旋杆菌感染能显著增加服用非阿司匹林抗血小板药物患者消化性溃疡出血的风险, 而口服抗凝剂的幽门螺旋杆菌感染患者的消化道出血风险则无明显增加。

2.3 消化性溃疡或消化道出血病史 大量证据显示^[11,22], 既往有消化性溃疡或消化道出血病史的抗血小板治疗患者出现消化道损伤的危险性明显增加, 是其继发上消化道出血的高危因素。阿司匹林对胃黏膜的损伤以及ADP受体拮抗剂的抗血管生成作用均能影响消化道溃疡的愈合, 继而引发上消化道出血。

2.4 联合用药 研究显示^[24], 氯吡格雷和阿司匹林联合抗血小板治疗可使患者的胃肠道出血风险增加2-3倍, 联合使用抗血小板药物与抗凝药物将使患者上消化道出血的风险增加60%, 其下消化道出血的风险也将增加30%^[25]。合用其他非甾体类消炎药、糖皮质激素或降脂药也会增加其消化道损伤的发生风险^[26]。此外, 一些中药的有效成分具有抗凝和抗血小板活性, 如丹参的丹参酮II A能够

显著降低华法林的血浆蛋白结合率, 使血浆游离华法林浓度增加; 银杏黄酮槲皮素呈浓度依赖性抑制CYP3A4和CYP2C9的活性, 水飞蓟素能中度抑制CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9酶的活性, 可降低抗栓药物的代谢而增强其抗血栓作用, 同时也增加其出血的潜在风险; 红花中的羟基红花黄色素A能够抑制花生四烯酸诱导的血小板聚集, 当归中的阿魏酸能够抑制血小板活化因子诱导的血小板聚集^[27-30]。因此, 活血化瘀类中药红花和当归与氯吡格雷联用并不能增强氯吡格雷抗血栓形成作用, 反而使凝血酶原时间和凝血酶时间显著延长, 增强了氯吡格雷对出血时间的不良影响^[29,30]。此外, 银杏制剂类中成药也可使血小板聚集减少, 与华法林合用时可增加患者出血的风险^[26]。临床上应用中药治疗时需要注意药物与抗栓药物之间的相互作用, 慎用上述药物, 如需使用时应加强监测和评估出血的潜在风险。

2.5 中医证型 中医认为冠脉支架术后强化双联抗血小板引起的消化道出血的主要内因在于脾胃气虚, 导致胃部膜络抵御外邪的能力下降, 可产生瘀血、食滞、痰饮等病理产物^[15]; 而抗血小板药物损伤胃黏膜还可导致血瘀中阻, 气虚血瘀证与双联抗栓治疗引起的消化道损伤存在一定相关性, 是消化道出血的高危因素^[31]。此外, 临床调查发现, 阿司匹林相关性消化道出血以脾胃湿热为主要证型, 中医证型分布呈脾胃湿热>胃阴不足>肝胃不和>胃络瘀阻>脾胃虚寒的趋势^[32]。

2.6 其他因素 除了上述因素外, 既往研究还提及及其他一些消化道损伤的高危因素, 如吸烟、酗酒、肥胖、有消化不良或胃食管返流症状、结肠憩室、糖尿病和肾功能衰竭等, 这些危险因素将大大增加患者抗栓治疗过程中消化道出血的风险。

3 抗栓治疗相关消化道损伤的防治

3.1 严格掌握抗栓治疗的适应证, 合理用药 抗栓治疗在降低患者心血管不良事件发生率的同时, 在一定程度上会损伤消化道黏膜, 增加消化道出血的风险; 临床医生必须严格掌握抗栓治疗的适应证, 规范用药。抗栓药物的抗血栓作用并不随剂量增加而增加, 但消化道损伤风险却随剂量加大而显著增加。长期使用抗栓药物时, 应将药物剂量调整至最低有效剂量, 即阿司匹林75-100 mg/d, 氯吡格雷75 mg/d。由于华法林治疗窗窄, 使用时应常规监测国际标准化比值(international normalized ratio, INR)来及时调整用药剂量, 将INR维持在2.0-2.5之间。对于长期使用抗血小板药物的患者, 服药1年内为消化道损伤的多发阶段, 3个月时达到高峰。因此, 临床医生应注意监测患者消化道损伤的发生情况, 定期行粪便潜血和血常规等相关检查。此外, 还应进一步筛查和识别消化道损伤的高危人群, 具

有高危因素的患者尽量避免联合应用两种或两种以上的抗栓药物^[33]。

3.2 根除幽门螺杆菌 幽门螺杆菌感染是消化性溃疡的主要病因, 对于既往有消化性溃疡病史且长期服用小剂量阿司匹林的幽门螺杆菌感染患者, 根除幽门螺杆菌可有效预防溃疡复发, 降低出血风险; 对于无消化性溃疡的患者, 根除幽门螺杆菌对其消化道损伤的防治效果仍存在争议^[34]。尽管如此, 对于计划长期接受抗栓治疗的患者, 进行幽门螺杆菌感染的检测和治疗仍是十分必要的^[35]。

3.3 质子泵抑制剂 质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)是目前国内外指南一致推荐的预防和治疗抗血小板药物相关上消化道损伤的首选药物。DOACs利伐沙班用于预防动脉粥样硬化患者心血管事件III期临床试验COMPASS研究的事后分析结果显示, 对于不存在消化道损伤危险因素的抗凝治疗患者, 常规给予PPI治疗没有益处; 但是对于存在消化道损伤高危因素的患者, 联用PPI可以降低消化道出血发生风险, 尤其是那些已有消化道损伤的患者, PPI的保护作用更为明显^[36]。对于服用抗血小板药物和或抗凝药物的患者, PPI疗程应维持多长时间, 目前尚无相关研究。大多学者认为, 只要患者存在危险因素, PPI治疗就应该持续。在大多数情况下, 许多抗栓治疗患者都将接受长期PPI治疗。临床上应注意长期使用PPI可能带来的一些不良后果, 如骨折、细菌性肠道感染等^[37]。值得注意的是, PPI与氯吡格雷竞争性拮抗CYP2C19酶, 抑制氯吡格雷抗血小板反应性, 可能会潜在地降低氯吡格雷的抗血小板作用, 临床上应避免使用与氯吡格雷相互作用较强的PPI, 如奥美拉唑和埃索美拉唑。尽管如此, 随着普拉格雷和替格瑞洛等新型抗血小板药物的推广应用, 上述问题将不复存在。普拉格雷主要通过CYP3A4、CYP2B6在肝脏中代谢, 较少通过CYP2C19途径, 替格瑞洛为非前体药物, 经肠道吸收后不需肝脏代谢, 直接作用于血小板的ADP受体。因此, 对于出血高危患者可考虑使用普拉格雷或者替格瑞洛联用PPI。

3.4 肠道损伤的防治 由于PPI在服用抗栓治疗药物患者中的广泛应用, 胃、十二指肠溃疡出血等不良事件已得到有效控制。然而对于抗栓治疗相关性肠道损伤, 尤其是下消化道出血, 目前尚无有效的防治措施。目前研究表明, 米索前列醇对于阿司匹林引起的小肠黏膜损伤有一定疗效^[38]; 但其副作用也十分明显, 严重腹泻和腹痛等胃肠道不良反应发生频率很高, 并不适合长期服用。此外, 肠道微生物群在阿司匹林和非甾体抗炎药相关肠黏膜病变发病机制中具有重要作用, 调节肠道微生物群的组成, 增加具有抗炎特性的益生菌比例, 也可降低阿司匹林所致肠黏膜损伤的发生风险^[39]。

3.5 中医中药 目前中医对抗栓治疗相关消化道损伤的防

治多以调理脾胃为本, 再对症辅以止血、化瘀、止痛等治法。一些学者建议在西药常规治疗基础上加用温中健脾益气类中药如生姜、大枣之类可有效减轻双联抗血小板治疗所致的胃黏膜损伤^[15]; 也有学者根据抗栓治疗患者多为气虚血瘀证型的情况, 在西医常规治疗基础上, 采用益气活血的中药复方, 能有效缓解双联抗血小板治疗所导致的消化道不良症状, 降低消化道出血并发症的发生率^[40]。在服用达比加群/华法林的心房颤动合并急性冠状动脉综合征患者中, 联用益气活血中药的疗效更佳, 其出血事件发生率和胃肠道不良反应发生率均低于未使用中药组^[41]。此外, 研究还发现一些中医特色疗法如穴位贴敷配合穴位按摩可明显改善消化性溃疡患者的临床症状及再生黏膜功能成熟度、保护胃肠黏膜, 改善患者脾胃功能^[42,43]。荟萃分析显示, 相对于单纯西药疗法, 配合针灸治疗可有效提高消化性溃疡愈合率与幽门螺杆菌的根除率^[44]。因此, 中医中药在抗栓治疗相关消化道损伤的防治方面具有广阔的应用前景。

4 消化道损伤后抗栓治疗的停用与重启

对于长期使用抗栓药物的患者, 发生消化道损伤时是否停用抗栓治疗, 应充分评估心血管获益和消化道损伤风险比, 权衡利弊。对于具有心血管病高危因素而出血风险相对较低的患者, 可不停用抗栓治疗, 对于联合使用多种抗血小板和抗凝药物患者, 可适当减少抗栓药物种类和剂量。但如果患者存在活动性出血, 甚至发生严重消化道出血威胁生命时, 常需停用抗栓药物直至出血情况稳定。因长期中断抗栓治疗将显著增加患者心血管不良事件的发生风险, 一旦出血情况稳定后, 应尽早恢复抗栓治疗。对于服用抗血小板药物致消化道出血患者重启抗栓治疗的适当时机, 目前研究证据仍十分有限。大多数指南均建议患者在内镜止血后应立即恢复抗血小板治疗。欧洲胃肠内镜学会(European Society of Gastrointestinal Endoscopy, ESGE)最新指南建议, 对于以低剂量阿司匹林单药作为心血管疾病二级预防的上消化道出血患者, 不应间断服用阿司匹林; 如果因任何原因中断服用, 最好在3-5天内重新服用阿司匹林; 对于双抗血小板治疗患者, 也不应停用阿司匹林, 而停用的另一种抗血小板药物也应在5天内重新启用^[45]。对于需要长期抗凝治疗的患者, 国内外指南均建议应充分评估每个患者血栓形成和再发出血的风险, 以确定抗凝治疗重启的时机。内镜止血成功后, 如果患者再出血的风险较低, 应尽快重新使用抗凝药物。对于华法林相关性上消化道出血, 如果患者存在高血栓栓塞风险, 亚太地区胃肠病学协会(Asian Pacific Association of Gastroenterology, APAGE)指南推荐应用肝素进行桥接治疗并在内镜止血成功后3天内重启华法林治疗^[46]; ESGE

指南同样推荐使用皮下低分子肝素作为桥接治疗, 维生素K拮抗剂也应尽早使用, 出血情况得到稳定控制后应立即恢复抗凝治疗, 最好在停药7天内重启华法林治疗^[45]。对于DOACs相关性消化道出血, 考虑该类药半衰期短, 其在体内的残余抗凝作用在停用后3天内下降到最低水平。因此, APAGE指南建议, 除了肾功能下降的患者, 其他患者停用后3天内应尽快重启DOACs治疗。

5 结论

综上所述, 消化道损伤是抗栓治疗最常见的不良反应, 近年来随着中西医结合的发展以及抗栓治疗相关消化道损伤机制研究的不断深入, 相应的防治措施也在不断更新。PPI能显著降低抗栓治疗患者相关上消化道损伤及出血的发生风险, 是消化道损伤防治的首选药物。中医治疗强调该病以调理脾胃为本, 并充分发挥未病先防、已病防变的“治未病”特色。因此, 中医中药在防治抗栓治疗消化道损伤方面也具有一定优势, 但临床上应用中药治疗时应注意一些中药成分与抗栓药物之间的相互作用。抗栓治疗患者由于长期服用药物出现各种胃肠道不适症状, 加之自身久病体虚、脾胃虚弱, 运用中医针灸推拿、穴位贴敷等外治法可有效避免口服给药对肠胃功能的不利影响, 可作为今后中西医防治消化道损伤的研究方向。当患者发生消化道出血后, 抗栓治疗的停用与重启应当遵循个体化的原则, 充分评估心血管获益和消化道损伤风险比, 依据患者实际情况而定, 权衡利弊。

6 参考文献

- 1 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告2019概要. 中国循环杂志 2020; 35: 833-854 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2020.09.001]
- 2 Saito Y, Kobayashi Y. Update on Antithrombotic Therapy after Percutaneous Coronary Intervention. *Intern Med* 2020; 59: 311-321 [PMID: 31588089 DOI: 10.2169/internalmedicine.3685-3719]
- 3 Abrignani MG, Gatta L, Gabrielli D, Milazzo G, De Francesco V, De Luca L, Francese M, Imazio M, Riccio E, Rossini R, Scotto di Uccio F, Soncini M, Zullo A, Colivicchi F, Di Lenarda A, Gulizia MM, Monica F. Gastroprotection in patients on antiplatelet and/or anticoagulant therapy: a position paper of National Association of Hospital Cardiologists (ANMCO) and the Italian Association of Hospital Gastroenterologists and Endoscopists (AIGO). *Eur J Intern Med* 2021; 85: 1-13 [PMID: 33279389]
- 4 Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, Bhatt DL, Bjorkman DJ, Clark CB, Furberg CD, Johnson DA, Kahi CJ, Laine L, Mahaffey KW, Quigley EM, Scheiman J, Sperling LS, Tomaselli GF; ACCF/ACG/AHA. ACCF/ACG/AHA 2010 Expert Consensus Document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *Circulation* 2010; 122: 2619-2633 [PMID: 21060077 DOI: 10.1161/CIR.0b013e318202f701]

- 5 Siau K, Hannah JL, Hodson J, Widlak M, Bhala N, Iqbal TH. Stopping antithrombotic therapy after acute upper gastrointestinal bleeding is associated with reduced survival. *Postgrad Med J* 2018; 94: 137-142 [PMID: 29101296 DOI: 10.1136/postgradmedj-2017-135276]
- 6 Sugisaki N, Iwakiri R, Tsuruoka N, Sakata Y, Shimoda R, Fujimoto S, Eguchi Y, Fujimoto K. A case-control study of the risk of upper gastrointestinal mucosal injuries in patients prescribed concurrent NSAIDs and antithrombotic drugs based on data from the Japanese national claims database of 13 million accumulated patients. *J Gastroenterol* 2018; 53: 1253-1260 [PMID: 29948304 DOI: 10.1007/s00535-018-1483-x]
- 7 Lee MW, Katz PO. Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs, Anticoagulation, and Upper Gastrointestinal Bleeding. *Clin Geriatr Med* 2021; 37: 31-42 [PMID: 33213773 DOI: 10.1016/j.cger.2020.08.004]
- 8 Fanaroff AC, Roe MT. Contemporary Reflections on the Safety of Long-Term Aspirin Treatment for the Secondary Prevention of Cardiovascular Disease. *Drug Saf* 2016; 39: 715-727 [PMID: 27028617 DOI: 10.1007/s40264-016-0421-1]
- 9 Takeuchi K. Pathogenesis of NSAID-induced gastric damage: importance of cyclooxygenase inhibition and gastric hypermotility. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 2147-2160 [PMID: 22611307 DOI: 10.3748/wjg.v18.i18.2147]
- 10 Luo JC, Peng YL, Chen TS, Huo TI, Hou MC, Huang HC, Lin HC, Lee FY. Clopidogrel inhibits angiogenesis of gastric ulcer healing via downregulation of vascular endothelial growth factor receptor 2. *J Formos Med Assoc* 2016; 115: 764-772 [PMID: 26315480 DOI: 10.1016/j.jfma.2015.07.022]
- 11 Delaney JA, Opatrny L, Brophy JM, Suissa S. Drug drug interactions between antithrombotic medications and the risk of gastrointestinal bleeding. *CMAJ* 2007; 177: 347-351 [PMID: 17698822 DOI: 10.1503/cmaj.070186]
- 12 Lanás A, Gargallo CJ. Management of low-dose aspirin and clopidogrel in clinical practice: a gastrointestinal perspective. *J Gastroenterol* 2015; 50: 626-637 [PMID: 25595209 DOI: 10.1007/s00535-015-1038-3]
- 13 Di Minno A, Spadarella G, Spadarella E, Tremoli E, Di Minno G. Gastrointestinal bleeding in patients receiving oral anticoagulation: Current treatment and pharmacological perspectives. *Thromb Res* 2015; 136: 1074-1081 [PMID: 26508464 DOI: 10.1016/j.thromres.2015.10.016]
- 14 林秋蓉, 张怡, 陈冠儒, 郑育卿. 邪正发病学说与消化性溃疡发病之关联探析. *亚太传统医药* 2018; 14: 107-109 [DOI: 10.11954/ytctyy.201801036]
- 15 孙非非, 邹澍宣. 复方中药对双联抗血小板治疗冠脉综合征所致胃黏膜损伤的保护探讨. *中西医结合心脑血管病杂志* 2014; 12: 97-99 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-1349.2014.01.0052]
- 16 盛智超, 陈启兰. 祝光礼治疗阿司匹林引起胃肠道副作用经验. *浙江中西医结合杂志* 2011; 21: 694-695 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-4561.2011.10.009]
- 17 彭飞, 黄福斌. 非甾体类抗炎药相关性溃疡中医研究. *吉林中医药* 2011; 31: 826-827 [DOI: 10.3969/j.issn.1003-5699.2011.09.005]
- 18 Zheng SL, Roddick AJ. Association of Aspirin Use for Primary Prevention With Cardiovascular Events and Bleeding Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2019; 321: 277-287 [PMID: 30667501 DOI: 10.1001/jama.2018.20578]
- 19 Lanás-Gimeno A, Lanás A. Risk of gastrointestinal bleeding during anticoagulant treatment. *Expert Opin Drug Saf* 2017; 16: 673-685 [PMID: 28467190 DOI: 10.1080/14740338.2017.1325870]
- 20 Abraham NS, Noseworthy PA, Inselman J, Herrin J, Yao X, Sangaralingham LR, Cornish G, Ngufo C, Shah ND. Risk of Gastrointestinal Bleeding Increases With Combinations of Antithrombotic Agents and Patient Age. *Clin Gastroenterol*

- Hepatol* 2020; 18: 337-346.e19 [PMID: 31108228 DOI: 10.1016/j.cgh.2019.05.017]
- 21 Ng JC, Yeomans ND. Helicobacter pylori infection and the risk of upper gastrointestinal bleeding in low dose aspirin users: systematic review and meta-analysis. *Med J Aust* 2018; 209: 306-311 [PMID: 30257623 DOI: 10.5694/mja17.01274]
- 22 Luo PJ, Lin XH, Lin CC, Luo JC, Hu HY, Ting PH, Hou MC. Risk factors for upper gastrointestinal bleeding among aspirin users: An old issue with new findings from a population-based cohort study. *J Formos Med Assoc* 2019; 118: 939-944 [PMID: 30366771 DOI: 10.1016/j.jfma.2018.10.007]
- 23 Venerito M, Schneider C, Costanzo R, Breja R, Röhl FW, Malfertheiner P. Contribution of Helicobacter pylori infection to the risk of peptic ulcer bleeding in patients on nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, anticoagulants, corticosteroids and selective serotonin reuptake inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 47: 1464-1471 [PMID: 29655196 DOI: 10.1111/apt.14652]
- 24 Hallas J, Dall M, Andries A, Andersen BS, Aalykke C, Hansen JM, Andersen M, Lassen AT. Use of single and combined antithrombotic therapy and risk of serious upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *BMJ* 2006; 333: 726 [PMID: 16984924 DOI: 10.1136/bmj.38947.697558.AE]
- 25 Lanás Á, Carrera-Lasfuentes P, Arguedas Y, García S, Bujanda L, Calvet X, Ponce J, Perez-Aisa Á, Castro M, Muñoz M, Sostres C, García-Rodríguez LA. Risk of upper and lower gastrointestinal bleeding in patients taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, or anticoagulants. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 906-12.e2 [PMID: 25460554 DOI: 10.1016/j.cgh.2014.11.007]
- 26 国家卫生计生委合理用药专家委员会, 中国药师协会. 冠心病合理用药指南(第2版). 中国医学前沿杂志(电子版) 2018; 10: 1-130 [DOI: 10.12037/YXQY.2018.06-01]
- 27 姜黎, 赵森, 周爱华, 吴林林, 邹明, 李玉坤, 徐保利. 中药与华法林之间药物相互作用分析. 中国中医药现代远程教育 2020; 18: 142-145 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2779.2020.06.056]
- 28 Zhuang W, Sun G, Lin X, Chen B, Wu L, Jiang D, Xi S. Medication with caution: Analysis of adverse reactions caused by a combination of Chinese medicine and warfarin sodium tablets. *J Ethnopharmacol* 2020; 254: 112586 [PMID: 32109544 DOI: 10.1016/j.jep.2020.112586]
- 29 黄瑾, 曾颖, 唐帆, 袁芳. 中药及其活性成分与氯吡格雷抗血小板聚集的相互作用. 药事实践杂志 2016; 34: 389-392,398 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2016.05.002]
- 30 Hu Y, Wang J. Interactions between clopidogrel and traditional Chinese medicine. *J Thromb Thrombolysis* 2019; 48: 491-499 [PMID: 31471773 DOI: 10.1007/s11239-019-01945-3]
- 31 张辰浩. 冠心病支架术后消化道出血与中医证候相关性及中药预防性干预研究. 北京: 中国中医科学院 2017: 46
- 32 赵中福, 邹江. 阿司匹林相关上消化道出血中医证型研究. 山西中医 2016; 32: 43-44 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-7156.2016.12.024]
- 33 抗血小板药物消化道损伤的预防和治疗中国专家共识组. 抗血小板药物消化道损伤的预防和治疗中国专家共识(2012更新版). 中华内科杂志 2013; 52: 264-270 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2013.03.027]
- 34 Iijima K, Shimosegawa T. Risk Factors for Upper GI Damage in Low-Dose Aspirin Users and the Interaction Between H. pylori Infection and Low-Dose Aspirin Use. *Curr Pharm Des* 2015; 21: 5056-5065 [PMID: 26369687 DOI: 10.2174/1381612821666150915105330]
- 35 Joo MK, Park CH, Kim JS, Park JM, Ahn JY, Lee BE, Lee JH, Yang HJ, Cho YK, Bang CS, Kim BJ, Jung HK, Kim BW, Lee YC; Korean College of Helicobacter Upper Gastrointestinal Research. Clinical Guidelines for Drug-Related Peptic Ulcer, 2020 Revised Edition. *Gut Liver* 2020; 14: 707-726 [PMID: 33191311 DOI: 10.5009/gnl20246]
- 36 Moayyedi P, Eikelboom JW, Bosch J, Connolly SJ, Dyal L, Shestakovska O, Leong D, Anand SS, Störk S, Branch KRH, Bhatt DL, Verhamme PB, O'Donnell M, Maggioni AP, Lonn EM, Piegas LS, Ertl G, Keltai M, Bruns NC, Muehlhofer E, Dagenais GR, Kim JH, Hori M, Steg PG, Hart RG, Diaz R, Alings M, Widimsky P, Avezum A, Probstfield J, Zhu J, Liang Y, Lopez-Jaramillo P, Kakkar AK, Parkhomenko AN, Ryden L, Pogossova N, Dans AL, Lanás F, Commerford PJ, Torp-Pedersen C, Guzik TJ, Vinereanu D, Tonkin AM, Lewis BS, Felix C, Yusuf K, Metsarinne KP, Fox KAA, Yusuf S; COMPASS Investigators. Safety of Proton Pump Inhibitors Based on a Large, Multi-Year, Randomized Trial of Patients Receiving Rivaroxaban or Aspirin. *Gastroenterology* 2019; 157: 682-691.e2 [PMID: 31152740 DOI: 10.1053/j.gastro.2019.05.056]
- 37 Lanás-Gimeno A, Hijos G, Lanás Á. Proton pump inhibitors, adverse events and increased risk of mortality. *Expert Opin Drug Saf* 2019; 18: 1043-1053 [PMID: 31498687 DOI: 10.1080/14740338.2019.1664470]
- 38 Kyaw MH, Otani K, Ching JYL, Higashimori A, Kee KM, Watanabe T, Tse YK, Lee V, Tanigawa T, Cheong PK, Suen BY, Fujiwara Y, Lam K, Arakawa T, Chan FKL. Misoprostol Heals Small Bowel Ulcers in Aspirin Users With Small Bowel Bleeding. *Gastroenterology* 2018; 155: 1090-1097.e1 [PMID: 29966612 DOI: 10.1053/j.gastro.2018.06.056]
- 39 Suzuki T, Masui A, Nakamura J, Shiozawa H, Aoki J, Nakae H, Tsuda S, Imai J, Hideki O, Matsushima M, Mine T, Tamura A, Ohtsu T, Asami Y, Takagi A. Yogurt Containing Lactobacillus gasseri Mitigates Aspirin-Induced Small Bowel Injuries: A Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Digestion* 2017; 95: 49-54 [PMID: 28052291 DOI: 10.1159/000452361]
- 40 寇娜, 薛梅, 曲华, 王铭铭, 柴华, 梁芳, 史大卓. 益气活血中药方联合双联抗血小板西药治疗气虚血瘀型冠心病的历史性对照研究. 中医杂志 2016; 57: 2108-2112 [DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2016.24.010]
- 41 康小兰, 周芳, 伍廷平, 史慧荔. 达比加群/华法林联合益气活血中药治疗心房颤动合并急性冠状动脉综合症的临床疗效观察. 世界中西医结合杂志 2020; 15: 919-922 [DOI: 10.13935/j.cnki.sjzx.200531]
- 42 高淑娟, 苗晓霞, 崔彩霞. 中药穴位贴敷配合穴位按摩对消化性溃疡疗效及再生黏膜功能学成熟度的影响. 中国民间疗法 2019; 27: 17-19 [DOI: 10.19621/j.cnki.11-3555/r.2019.0909]
- 43 钱小洲. 中药穴位贴敷、按摩联合西药治疗肝胃不和型消化性溃疡的临床观察. 中国民间疗法 2019; 27: 41-43 [DOI: 10.19621/j.cnki.11-3555/r.2019.2422]
- 44 忽世秀, 王士源, 吴煥淦, 丁邦友, 赵天平, 朱毅, 秦秀娣, 张智英, 周云, 张琳珊, 刘慧荣. 针灸治疗消化性溃疡荟萃分析. 世界科学技术-中医药现代化 2019; 21: 1590-1597 [DOI: 10.11842/wst.20190809013]
- 45 Gralnek IM, Stanley AJ, Morris AJ, Camus M, Lau J, Lanás 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]
- 46 Chan FKL, Goh KL, Reddy N, Fujimoto K, Ho KY, Hokimoto S, Jeong YH, Kitazono T, Lee HS, Mahachai V, Tsoi KKF, Wu MS, Yan BP, Sugano K. Management of patients on antithrombotic agents undergoing emergency and elective



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2021 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

书 讯

本刊讯 由池肇春教授主编的《腹痛的诊断、鉴别诊断与治疗》已由人民卫生出版社出版发行。

腹痛是消化系统最常见的症状之一,可引起腹痛的疾病很多,容易发生误诊或漏诊,以致患者得不到及时的诊治。本书由全国著名消化内科及相关学科专业学者共同执笔,为近年在腹痛诊疗方面的最新代表作。精装,图文并茂,内容新颖实用,全书2014千字,分上下两篇,上篇为总论,包括腹痛的病理生理学、腹痛的病因与发病机制、腹痛的临床诊断、腹痛的内镜与影像诊断与鉴别诊断、腹痛的实验室诊断、腹痛的治疗等11章。下篇为各论,分别介绍腹痛疾病的鉴别诊断与治疗。从第12章至第15章分别介绍腹腔脏器炎症、阻塞、扭转、穿孔、破裂、血管疾病、心肺疾病、妇科疾病、急性中毒等引起急性腹痛的鉴别诊断与治疗。从第17章至第29章分别介绍胃肠、胰、肾、感染、肿瘤引起的慢性腹痛鉴别诊断与治疗。从第30章至第36章分别介绍肝胆系统疾病和系统疾病引起腹痛的鉴别诊断与治疗。最后一章为经典案例53例,分别介绍了不同案例的诊治体会、经验与教训。

全书以症状鉴别诊断为中心,与治疗并重,均作了全面与详尽的阐述,是一部有关腹痛诊治的新作,有较高的学术水平和参考价值,可为消化内科、普外科、小儿科、感染科、肿瘤科、影像科和妇产科等学科医师学习与参考。每册定价188元,购书热线 010-59787592, 010-59787584, 010-65264830, 人卫智慧服务商城(人卫社官方购书网站)、当当、京东、天猫等网店均可搜索购书,欢迎选购。

长链非编码RNA调控胃癌巨噬细胞极化研究进展

锁瑞洋, 王芝徐, 王健生, 张广健, 张佳

锁瑞洋, 王芝徐, 王健生, 张广健, 张佳, 西安交通大学第一附属医院
胸外科 陕西省西安市 710061

锁瑞洋, 王芝徐, 西安交通大学医学部 陕西省西安市 710061

锁瑞洋, 研究方向为西安交通大学临床医学本科在读, 研究方向为肺癌和食管癌治疗、单孔腹腔镜应用和改进。

基金项目: 国家自然科学基金青年项目, No.81702430.

作者贡献分布: 锁瑞洋主要完成相关资料检索、分析以及论文的撰写; 王芝徐主要负责文章的投稿和修改; 王健生和张广健教授主要对文章内容进行评价和修改; 张佳教授主要负责文章构思、稿件修改、指导论文写作。

通讯作者: 张佳, 博士, 副主任医师, 710061, 陕西省西安市雁塔西路277号, 西安交通大学第一附属医院胸外科. zhangjiaxjtu@xjtu.edu.cn

收稿日期: 2021-05-11

修回日期: 2021-06-06

接受日期: 2021-08-24

在线出版日期: 2021-10-08

Role of long non-coding RNA in regulating polarization of gastric cancer macrophages

Rui-Yang Suo, Zhi-Yu Wang, Jian-Sheng Wang, Guang-Jian Zhang, Jia Zhang

Rui-Yang Suo, Zhi-Yu Wang, Jian-Sheng Wang, Guang-Jian Zhang, Jia Zhang, Department of Thoracic Surgery, The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China

Rui-Yang Suo, Zhi-Yu Wang, Xi'an Jiaotong University Health Science Center, Xi'an 710061, China

Supported by: National Natural Scientific Foundation of China, No.81702430.

Corresponding author: Jia Zhang, PhD, Associate Chief Physician, Department of Thoracic Surgery, The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, No. 277 Yanta West Road, Xi'an 710061, Shaanxi Province, China. zhangjiaxjtu@xjtu.edu.cn

Received: 2021-05-11

Revised: 2021-06-06

Accepted: 2021-08-24

Published online: 2021-10-08

Abstract

Tumor-associated macrophages (TAMs) are an important part of the tumor microenvironment. They are distributed in tumor tissues and distant metastatic sites, and are related to tumor progression and prognosis. TAMs M2 can promote tumor biological processes such as tumor proliferation, invasion, and metastasis, and inhibit apoptosis, and are obviously related to the poor prognosis of tumor patients. In recent years, the role of long non-coding RNAs (lncRNAs) in regulating the polarization of macrophages has gradually been revealed, which can affect the occurrence and development of tumors by adjusting the polarization of macrophages. Studies have shown that lncRNAs play an important role in the polarization process of gastric cancer macrophages. This article summarizes the related research reports, hoping to provide ideas for studies that interfere with the polarization process of TAMs to inhibit tumor progression.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric cancer; Macrophages; Tumor microenvironment; lncRNAs

Citation: Suo RY, Wang ZY, Wang JS, Zhang GJ, Zhang J. Role of long non-coding RNA in regulating polarization of gastric cancer macrophages. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(19): 1096-1101

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i19/1096.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i19.1096>

摘要

肿瘤相关巨噬细胞(Tumor-associated macrophages, TAMs)是肿瘤微环境重要的组成部分, 其在肿瘤组织和远处转移部位均有分布, 与肿瘤的进展和预后有关。

关. M2型TAMs可促进肿瘤增殖、侵袭转移、抑制凋亡等肿瘤生物学过程, 与肿瘤患者的不良预后明显相关. 近年来, 长链非编码RNA (long non-coding RNAs, lncRNAs)调控巨噬细胞极化的作用逐渐被揭示, 其可通过调控巨噬细胞极化方向来影响肿瘤的发生和发展. 研究表明lncRNAs在胃癌巨噬细胞极化过程发挥重要作用, 现就相关研究报道进行综述, 以期干预TAMs极化过程抑制胃癌进展的相关研究提供思路.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胃癌; 巨噬细胞; 肿瘤微环境; 长链非编码RNA

核心提要: 近年来的研究发现长链非编码RNA (long non-coding RNAs, lncRNAs)参与了巨噬细胞的极化过程, 影响肿瘤的进展和预后. 本文就lncRNAs调控胃癌巨噬细胞极化的研究进展进行了概括.

文献来源: 锁瑞洋, 王芝馥, 王健生, 张广健, 张佳. 长链非编码RNA调控胃癌巨噬细胞极化研究进展. 世界华人消化杂志 2021; 29(19): 1096-1101

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i19/1096.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i19.1096>

0 引言

胃癌是一类消化系统的恶性肿瘤, 是全球第五大恶性肿瘤, 也是全球癌症死亡相关的第二大原因^[1]. 由于饮食习惯、幽门螺杆菌感染率高等因素, 中国是胃癌的高发国家, 尽管早期胃癌内镜下筛查已经取得了一定的效果, 但是大约35%的胃癌发现时已发生远处转移, 且转移性胃癌5年生存率仅为5%-20%^[2,3]. 晚期肿瘤患者失去手术机会, 目前晚期胃癌主要治疗方法包括放化疗、分子靶向和免疫治疗, 截止目前仍未取得理想的效果. 肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophage, TAMs)被认为是肿瘤微环境的重要组成部分, 易受局部微环境信号对其影响而发生极化. 长链非编码RNA (long non-coding RNA, lncRNAs)是广泛存在于机体内的一段超过200个核苷酸的不编码蛋白质的RNA分子, 近年来的研究发现其参与了巨噬细胞极化过程, 影响肿瘤的进展和预后. 胃癌初期症状大多比较隐蔽, 很难早期诊断^[4]. 因此寻找其特异性的生物标志物并依据其开发新的诊断、治疗方法对胃癌诊治具有重要意义.

1 巨噬细胞极化

研究表示, 胃癌的侵袭和转移与肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)密切相关, 肿瘤与环境相互依存, 相互影响^[5]. TME指肿瘤生长的特殊环境, 由血管内皮细胞、免疫细胞等一系列细胞构成, TAMs是其重要组成部

分, 是微环境中浸润数目最多的免疫细胞, 与肿瘤血管生成和预后相关^[6-8]. 研究表明, TAMs能促进多种肿瘤的发生和^[9]. 巨噬细胞具有明显的可塑性, 在不同的微环境信号刺激下可改变自身形态和功能, 分化成不同的细胞群, 即巨噬细胞极化. 根据活化状态, 主要将其分为经典激活的巨噬细胞(classically activated macrophage, M1)和替代活化巨噬细胞(alternatively activated macrophage, M2). M1和M2型是巨噬细胞极化的两个极端类型, 二者可相互转化, 正常时处于动态平衡之中, 局部M1和M2型巨噬细胞的动态失衡将影响疾病的发生和发展^[10-13]. 在肿瘤组织中能同时发现M1和M2型巨噬细胞, M1型巨噬细胞可杀伤肿瘤细胞, 抑制肿瘤血管和淋巴管生成. TAMs被认为是倾向于M2型分化特异的巨噬细胞, 恶性肿瘤初始和发展的标志之一就是巨噬细胞类型从M1型向M2型的极化^[14,15]. 报道显示, 阻断TAMs和肿瘤细胞之间的相互作用、抑制巨噬细胞M2极化都可以防止肿瘤的发生和转移^[16-19]. 因此, 巨噬细胞极化机制的研究有望为肿瘤的治疗提供新靶点.

2 长链非编码RNA及其调控巨噬细胞极化

人类基因组包含的大量核苷酸序列经过转录和翻译后转化为蛋白质, 然而仅有大约2%的RNA可以编码蛋白. 近年来发现剩余部分的RNA虽不编码蛋白质, 但在细胞生物学功能中发挥重要作用, 这部分RNA被称为非编码RNA (non-coding RNA, ncRNAs)^[20]. 长度超过200个核苷酸的非编码RNA被称为lncRNAs, 其广泛存在于哺乳动物体内^[21]. 根据lncRNAs在基因组上相对于蛋白质编码基因的位置, 可将其分为正义链(sense)、反义链(antisense)、双向链(bidirectional)、内含子间(intronic)和基因间(intergenic)五种, 也可根据在细胞中分布的位置分为核lncRNAs和细胞质lncRNAs, 并且可以根据各自的位置来推断其具有的功能^[22,23]. lncRNAs通过与大量生物分子, 如RNA、DNA和蛋白质等相互作用, 对基因表达的转录、转录后表观遗传调控来影响基因表达, 参与细胞增殖、分化、凋亡等生命活动过程, 在恶性肿瘤基因表达中发挥着重要调控作用^[24-28]. 研究发现lncRNA HIF1A-AS2^[29]和lncRNA GAPLINC^[30]在胃癌细胞系中过表达, lncRNAs的生物学功能和肿瘤的发生之间的关系已经得到证实^[31], 但是其具体的机制有待进一步的研究和阐释. 目前的研究发现lncRNAs在固有免疫中发挥重要的调控作用, 新近的一些研究提示lncRNAs调节巨噬细胞极化过程参与疾病进展^[32,33]. lncRNAs表达谱分析有助于胃癌的诊断和预后判断, 可作为胃癌介入治疗的有效靶点.

以往针对lncRNAs的研究着眼于基因组印记、发育过程和癌症, 但是越来越多的证据指向lncRNAs在巨

噬细胞极化进程中发挥重要调控作用。例如, 腺癌转移相关转录本1 (long non-coding RNA metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1, LncRNA MALAT1)抑制M1极化过程^[34,35]; 巨噬细胞M2极化调制物(LncRNA MM2P)促进了M2的极化^[36], 乳腺癌脑转移蛋白(LncRNA BM)也参与了巨噬细胞的极化过程, 发挥促进M2极化的作用, 这些研究提示LncRNAs参与了肿瘤微环境中巨噬细胞极化的过程^[37]。研究发现, LINC00240通过miR-124-3p/DNMT3B轴促进胃癌细胞增殖、迁移^[38]。胃癌局部微环境中, lncRNAs通过调控转录因子, 进一步改变巨噬细胞极化方向。

尽管研究者一直致力于研究lncRNAs调控基因表达的机制, 但是在表征决定巨噬细胞M2极化的功能性lncRNAs方面的研究进展甚微。LINC00662促进M2极化过程在肝癌中发挥癌基因的作用, 其可能通过ceRNA机制竞争性结合miR-15a, miR-16、miR-107, 从而促进WNT3A的分泌, 同时其也通过旁分泌途径激活Wnt/ β -catenin信号通路, 继而促进M2极化^[39]。

3 lncRNAs和肿瘤相关

大量的研究证明lncRNAs与包括胃癌在内的诸多肿瘤的发生和发展有着密切的关联。例如Sang等^[40]人筛选发现了LncRNA-CamK-A调控信号介导的肿瘤微环境的重塑, 这一报道表明了lncRNAs对肿瘤微环境中Ca²⁺依赖信号转导途径的重要性, 可能会为人类提供一个肿瘤免疫治疗的潜在靶点; Sun等^[41]人报道了LncRNA GAS5抑制胶质小细胞M2极化, 加剧脱髓鞘, 因而GAS5有望成为治疗脱髓鞘疾病的一个靶点。此外还有Chen等^[42]报道的LncRNA LNMAT1通过CCL2依赖型巨噬细胞募集促进膀胱癌淋巴转移, 以及Wang等^[37]报道的JAK2结合长链非编码RNA促进乳腺癌脑转移。此外, 在卵巢癌^[43]、肺癌^[44]、食管癌^[45]、甲状腺癌^[46,47]、肝癌^[48]等多种肿瘤的发生、发展中均观察到lncRNAs的身影。

吴昊^[49]在人的胃癌组织和癌旁组织中分离出的M2型巨噬细胞中检测出LncRNA NR_028高表达, 敲低其表达可以使肿瘤的转移和大小明显减弱, 表明其可能促进胃癌的进展, CHI3L1和ARG1蛋白可能参与这一相互作用的过程。Xie等^[50]发现LncRNA ANCR过表达可下调^[51]FoxO1抑制巨噬细胞向M1的极化, 促进胃癌细胞的侵袭和转移。Nie等^[52]人发现一条新的LncRNA-miRNA-mRNA (H19-miR-29a-3p-COL1A2)轴可能参与巨噬细胞极化过程, 为胃癌的治疗提供新的策略。李燕等^[53]人发现胃癌细胞的LncRNA Hotair能够被巨噬细胞摄取, 并且将其转化为癌症相关巨噬细胞, 表现出一定的促癌特性, 这为胃癌的治疗提供新的可能的靶点。此外, 黄自坤等^[51]在小鼠RAW264.7巨噬细胞实验中发现LncRNA-

cox2参与调控极化过程, 为针对以M1极化为靶点的相关疾病诊治提供理论依据和实验依据。蒋莉等^[54]人报道了LncRNA-MM2P可能通过转录因子STAT6的磷酸化水平来调控巨噬细胞极化, 干扰其表达可抑制肿瘤生长。但有趣的是沉默此lncRNA, 对M2型巨噬细胞促肿瘤细胞迁移能力无影响, 这提示通过靶向单一LncRNA来控制肿瘤的效果可能不是很好。越来越多的实验证据表明lncRNAs在调控胃癌巨噬细胞极化方面有着重要的作用。从目前所得的结果来看, 通过阻断肿瘤巨噬细胞极化过程来实现肿瘤的治疗是有希望的(图1)。尽管目前发现了一些lncRNAs调节胃癌巨噬细胞极化的过程, 但是完整的调节通路并没有揭示, 这有待解决(表1)。

此外, 关于lncRNAs在胃癌中的其他调节通路的研究也取得了诸多的进展。如Kong等^[55]人报道了一种新的LncRNA ZFPM2-AS1通过稳定迁移抑制因子(migration inhibition factor, MIF)减弱p53通路(ZFPM2-AS1/MIF/p53轴), 促进癌症的发生。Li等^[38]的报道表明LINC00240通过miR-124-3p/DNMT3B轴促进胃癌细胞增殖、迁移。喻大军等^[56]的报道显示, LncRNA NEAT1在胃癌中可能通过调控miR-103a/STAMBPL1轴改变胃癌细胞增殖及侵袭能力。诸多的研究表明了lncRNAs在肿瘤发生和发展中的重要作用, 有望通过其作为靶点进行诊断和治疗。

4 长链非编码RNA在胃癌的临床应用

大多数胃癌患者发现时已经处于晚期, 失去了手术根治的机会, 放化疗、免疫治疗等方式疗效有限, 因此迫切需要寻找胃癌早期生物标志物。越来越多的证据表明, 胃癌患者血清标本lncRNAs表达谱不同于健康者。lncRNAs在血浆中以高度稳定的形式被检测到, 有作为胃癌早期肿瘤标志物的巨大潜力。Arita等^[57]发现胃癌患者血浆H19水平高于正常、术后可降低^[58]。血浆中lncRNAs FAM49B-AS、GUSBPI1和CTDHUT组合也有很大潜力成为胃癌诊断无创性生物标志物^[59,60]。此外, 肿瘤预后的预测和评估是肿瘤诊治中的另一个要点。CASC19高表达患者的生存率明显低于低表达者, CASC19被认为是进展期胃癌患者总生存率的独立预后因素^[61]。lncRNA NEAT1的过表达程度与临床分期、组织学类型、远处转移或淋巴转移呈正相关。单因素和多因素分析均显示NEAT1的过表达是胃癌患者预后不良的独立因素^[62]。循环中CASC19和lncRNA NEAT1均可能成为胃癌患者新的预后标志物。此外, 胃癌患者血清LncRNA CUDR 等的异常表达, 为使用lncRNAs作为胃癌潜在肿瘤标志物进行诊断和预后提供依据^[63]。尽管近年来胃癌患者的5年生存率有所提升, 但是还未达到理想水平。因此, 筛选新的胃癌标记物用于早期诊断和干预对改善患者预后至关重要。此外, 胃癌中Hotair表达上

表 1 长链非编码RNA调节胃癌巨噬细胞极化

作者	LncRNA	因子	对M1/M2极化的影响	Ref.
吴昊	LncRNA NR_028	CHI3L1; ARG1	促进M2	49
Xie	LncRNA ANCR	FoxO1	抑制M1	50
Nie	LncRNA H19	miR-29a-3p; COL1A2	促进M1向M2	52
李燕	LncRNA Hotaic		促进M2	53
黄白坤	LncRNA-cox2		促进M1、抑制M2	51
蒋莉	LncRNA MM2P	STAT	促进M2	54

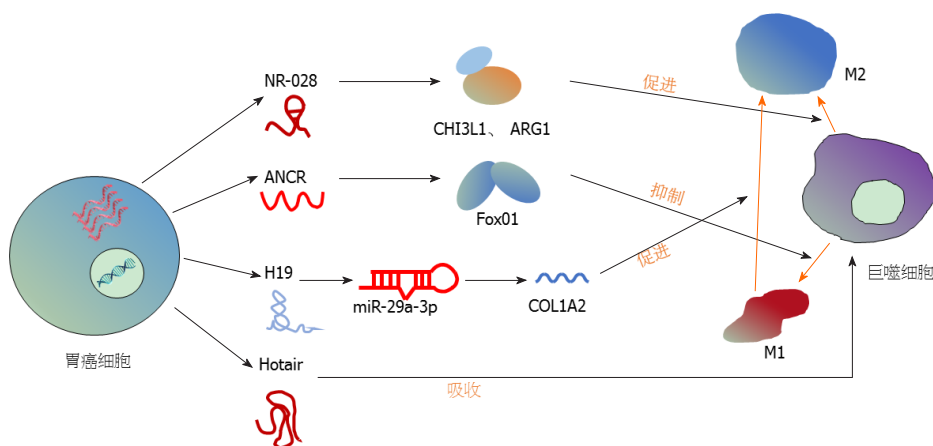


图 1 长链非编码RNA调控胃癌巨噬细胞极化路径。

调与肿瘤大小、晚期病理分期、转移和患者低生存率等相关,也可以作为患者预后不良的标志物^[64,65]。因此lncRNAs在胃癌的诊断、治疗以及评估预后等方面的价值应当引起人们的注意。

5 展望

胃癌是一种异质性疾病,尽管幽门螺杆菌的控制显著改善了胃癌的发病现状,但是进展期和转移性胃癌的治疗现状仍不能令人满意。目前,许多新的治疗方式和新的诊治靶点的研究正在进行当中。肿瘤微环境对胃癌的异质性有一定作用,而作为微环境中主要的成分,TAMs的研究无疑是胃癌诊治的重点。现有的RT-PCR、LncRNA微阵列等LncRNA筛选技术的进步为相关研究提供了巨大的便利,但是临床需要更加简捷的技术来筛选相关的lncRNAs,以期对相关研究提供大容量的临床数据和更加有力的证据。尽管目前已有诸多研究着眼于胃癌和lncRNAs信号通路的研究,并且已有了大量的成果。但是对于lncRNAs调节胃癌巨噬细胞极化方面的研究不多,少量的结果也并未很好的揭示相关通路的全貌,离将其作为靶点进行治疗还有一定的距离,期待后期有更多的研究。下一步除了继续筛选可作为肿瘤标志物的单个或者组合lncRNA外,应该有相当一部分工作集中于筛选与M2型巨噬细胞极化相关的lncRNA,并且要回答其如何

影响巨噬细胞极化过程,从而寻求治疗靶点。并且从现有研究来看,多个lncRNA参与这一调控过程,寻找共同路径或各路径交集对相关的治疗研究有深远意义。相信lncRNAs相关的研究将能够为胃癌的精准化诊断、治疗提供新的靶点。

6 参考文献

- 1 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin* 2020; 70: 7-30 [PMID: 31912902 DOI: 10.3322/caac.21590]
- 2 本刊编辑部. 《中国肿瘤临床》文章荐读: 中国胃癌流行病学现状. *中国肿瘤临床* 2018; 45: 324
- 3 Wagner AD, Syn NL, Moehler M, Grothe W, Yong WP, Tai BC, Ho J, Unverzagt S. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 8: CD004064 [PMID: 28850174 DOI: 10.1002/14651858.CD004064.pub4]
- 4 慕芳, 武霞, 刘颖. 高表达CXCL12、IGF1胃癌组织临床病理特征及预后分析. *中华普外科手术学杂志(电子版)* 2018; 12: 306-308 [DOI: 10.3877/cma.jissn.1674-3946.2018.04.012]
- 5 Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet* 2001; 357: 539-545 [PMID: 11229684 DOI: 10.1016/S0140-6736(00)04046-0]
- 6 Naora H. Heterotypic cellular interactions in the ovarian tumor microenvironment: biological significance and therapeutic implications. *Front Oncol* 2014; 4: 18 [PMID: 24567915 DOI: 10.3389/fonc.2014.00018]
- 7 Kim J, Bae JS. Tumor-Associated Macrophages and Neutrophils in Tumor Microenvironment. *Mediators Inflamm* 2016; 2016: 6058147 [PMID: 26966341 DOI: 10.1155/2016/6058147]
- 8 Chanmee T, Ontong P, Konno K, Itano N. Tumor-associated macrophages as major players in the tumor microenvironment. *Cancers (Basel)* 2014; 6: 1670-1690 [PMID: 25125485 DOI: 10.3390/

- cancers6031670]
- 9 Pollard JW. Tumour-educated macrophages promote tumour progression and metastasis. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 71-78 [PMID: 14708027 DOI: 10.1038/nrc1256]
- 10 Sica A, Erreni M, Allavena P, Porta C. Macrophage polarization in pathology. *Cell Mol Life Sci* 2015; 72: 4111-4126 [PMID: 26210152 DOI: 10.1007/s00018-015-1995-y]
- 11 黄自坤, 李俊明. 巨噬细胞极化及其在感染性疾病中的作用. *国际免疫学杂志* 2012; 35: 255-258+281 [DOI: 10.3760/cma.jissn.1673-4394.2012.04.003]
- 12 李小鹏, 张伦理. 巨噬细胞极化现象与结核病的关系. *中华微生物学和免疫学杂志* 2014; 34: 247-250 [DOI: 10.3760/cma.jissn.0254-5101.2014.03.018]
- 13 Yoon J, Um HN, Jang J, Bae YA, Park WJ, Kim HJ, Yoon MS, Chung IY, Jung Y. Eosinophil Activation by Toll-Like Receptor 4 Ligands Regulates Macrophage Polarization. *Front Cell Dev Biol* 2019; 7: 329 [PMID: 31921842 DOI: 10.3389/fcell.2019.00329]
- 14 Guo X, Zhao Y, Yan H, Yang Y, Shen S, Dai X, Ji X, Ji F, Gong XG, Li L, Bai X, Feng XH, Liang T, Ji J, Chen L, Wang H, Zhao B. Single tumor-initiating cells evade immune clearance by recruiting type II macrophages. *Genes Dev* 2017; 31: 247-259 [PMID: 28223311 DOI: 10.1101/gad.294348.116]
- 15 Mantovani A, Marchesi F, Malesci A, Laghi L, Allavena P. Tumour-associated macrophages as treatment targets in oncology. *Nat Rev Clin Oncol* 2017; 14: 399-416 [PMID: 28117416 DOI: 10.1038/nrclinonc.2016.217]
- 16 Zhou Q, Xian M, Xiang S, Xiang D, Shao X, Wang J, Cao J, Yang X, Yang B, Ying M, He Q. All-Trans Retinoic Acid Prevents Osteosarcoma Metastasis by Inhibiting M2 Polarization of Tumor-Associated Macrophages. *Cancer Immunol Res* 2017; 5: 547-559 [PMID: 28515123 DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-16-0259]
- 17 Dong R, Gong Y, Meng W, Yuan M, Zhu H, Ying M, He Q, Cao J, Yang B. The involvement of M2 macrophage polarization inhibition in fenretinide-mediated chemopreventive effects on colon cancer. *Cancer Lett* 2017; 388: 43-53 [PMID: 27913199 DOI: 10.1016/j.canlet.2016.11.029]
- 18 Li X, Yao W, Yuan Y, Chen P, Li B, Li J, Chu R, Song H, Xie D, Jiang X, Wang H. Targeting of tumour-infiltrating macrophages via CCL2/CCR2 signalling as a therapeutic strategy against hepatocellular carcinoma. *Gut* 2017; 66: 157-167 [PMID: 26452628 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310514]
- 19 Sprinzl MF, Puschnik A, Schlitter AM, Schad A, Ackermann K, Esposito I, Lang H, Galle PR, Weinmann A, Heikenwälder M, Protzer U. Sorafenib inhibits macrophage-induced growth of hepatoma cells by interference with insulin-like growth factor-1 secretion. *J Hepatol* 2015; 62: 863-870 [PMID: 25463538 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.11.011]
- 20 Evans JR, Feng FY, Chinnaiyan AM. The bright side of dark matter: lncRNAs in cancer. *J Clin Invest* 2016; 126: 2775-2782 [PMID: 27479746 DOI: 10.1172/JCI84421]
- 21 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]
- 22 Rinn JL, Chang HY. Genome regulation by long noncoding RNAs. *Annu Rev Biochem* 2012; 81: 145-166 [PMID: 22663078 DOI: 10.1146/annurev-biochem-051410-092902]
- 23 St Laurent G, Wahlestedt C, Kapranov P. The Landscape of long noncoding RNA classification. *Trends Genet* 2015; 31: 239-251 [PMID: 25869999 DOI: 10.1016/j.tig.2015.03.007]
- 24 Lau E. Non-coding RNA: Zooming in on lncRNA functions. *Nat Rev Genet* 2014; 15: 574-575 [PMID: 25048169 DOI: 10.1038/nrg3795]
- 25 Yang ZG, Gao L, Guo XB, Shi YL. Roles of long non-coding RNAs in gastric cancer metastasis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 5220-5230 [PMID: 25954095 DOI: 10.3748/wjg.v21.i17.5220]
- 26 Sigova AA, Mullen AC, Molin B, Gupta S, Orlando DA, Guenther MG, Almada AE, Lin C, Sharp PA, Giallourakis CC, Young RA. Divergent transcription of long noncoding RNA/mRNA gene pairs in embryonic stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110: 2876-2881 [PMID: 23382218 DOI: 10.1073/pnas.1221904110]
- 27 Mathy NW, Chen XM. Long non-coding RNAs (lncRNAs) and their transcriptional control of inflammatory responses. *J Biol Chem* 2017; 292: 12375-12382 [PMID: 28615453 DOI: 10.1074/jbc.R116.760884]
- 28 Li LJ, Leng RX, Fan YG, Pan HF, Ye DQ. Translation of noncoding RNAs: Focus on lncRNAs, pri-miRNAs, and circRNAs. *Exp Cell Res* 2017; 361: 1-8 [PMID: 29031633 DOI: 10.1016/j.yexcr.2017.10.010]
- 29 Chen WM, Huang MD, Kong R, Xu TP, Zhang EB, Xia R, Sun M, De W, Shu YQ. Antisense Long Noncoding RNA HIF1A-AS2 Is Upregulated in Gastric Cancer and Associated with Poor Prognosis. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 1655-1662 [PMID: 25686741 DOI: 10.1007/s10620-015-3524-0]
- 30 Yan X, Hu Z, Feng Y, Hu X, Yuan J, Zhao SD, Zhang Y, Yang L, Shan W, He Q, Fan L, Kandalaft LE, Tanyi JL, Li C, Yuan CX, Zhang D, Yuan H, Hua K, Lu Y, Katsaros D, Huang Q, Montone K, Fan Y, Coukos G, Boyd J, Sood AK, Rebbeck T, Mills GB, Dang CV, Zhang L. Comprehensive Genomic Characterization of Long Non-coding RNAs across Human Cancers. *Cancer Cell* 2015; 28: 529-540 [PMID: 26461095 DOI: 10.1016/j.ccell.2015.09.006]
- 31 Damas ND, Marcatti M, Côme C, Christensen LL, Nielsen MM, Baumgartner R, Gylling HM, Maglieri G, Rundsten CF, Seemann SE, Rapin N, Thézenas S, Vang S, Ørntoft T, Andersen CL, Pedersen JS, Lund AH. SNHG5 promotes colorectal cancer cell survival by counteracting STAU1-mediated mRNA destabilization. *Nat Commun* 2016; 7: 13875 [PMID: 28004750 DOI: 10.1038/ncomms13875]
- 32 Li L, Dang Q, Xie H, Yang Z, He D, Liang L, Song W, Yeh S, Chang C. Infiltrating mast cells enhance prostate cancer invasion via altering lncRNA-HOTAIR/PRC2-androgen receptor (AR)-MMP9 signals and increased stem/progenitor cell population. *Oncotarget* 2015; 6: 14179-14190 [PMID: 25895025 DOI: 10.18632/oncotarget.3651]
- 33 Zhang D, Ding L, Li Y, Ren J, Shi G, Wang Y, Zhao S, Ni Y, Hou Y. Midkine derived from cancer-associated fibroblasts promotes cisplatin-resistance via up-regulation of the expression of lncRNA ANRIL in tumour cells. *Sci Rep* 2017; 7: 16231 [PMID: 29176691 DOI: 10.1038/s41598-017-13431-y]
- 34 Cui H, Banerjee S, Guo S, Xie N, Ge J, Jiang D, Zörnig M, Thannickal VJ, Liu G. Long noncoding RNA Malat1 regulates differential activation of macrophages and response to lung injury. *JCI Insight* 2019; 4 [PMID: 30676324 DOI: 10.1172/jci.insight.124522]
- 35 Zhao G, Su Z, Song D, Mao Y, Mao X. The long noncoding RNA MALAT1 regulates the lipopolysaccharide-induced inflammatory response through its interaction with NF- κ B. *FEBS Lett* 2016; 590: 2884-2895 [PMID: 27434861 DOI: 10.1002/1873-3468.12315]
- 36 Cao J, Dong R, Jiang L, Gong Y, Yuan M, You J, Meng W, Chen Z, Zhang N, Weng Q, Zhu H, He Q, Ying M, Yang B. lncRNA-MM2P Identified as a Modulator of Macrophage M2 Polarization. *Cancer Immunol Res* 2019; 7: 292-305 [PMID: 30459152 DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-18-0145]
- 37 Wang S, Liang K, Hu Q, Li P, Song J, Yang Y, Yao J, Mangala LS, Li C, Yang W, Park PK, Hawke DH, Zhou J, Zhou Y, Xia W, Hung MC, Marks JR, Gallick GE, Lopez-Berestein G, Flores ER, Sood AK, Huang S, Yu D, Yang L, Lin C. JAK2-binding long noncoding RNA promotes breast cancer brain metastasis. *J Clin Invest* 2017; 127: 4498-4515 [PMID: 29130936 DOI: 10.1172/JCI91553]
- 38 Li Y, Yan J, Wang Y, Wang C, Zhang C, Li G. LINC00240 promotes gastric cancer cell proliferation, migration and EMT via the miR-124-3p / DNMT3B axis. *Cell Biochem Funct* 2020; 38: 1079-1088 [PMID: 32526811 DOI: 10.1002/cbf.3551]
- 39 Tian X, Wu Y, Yang Y, Wang J, Niu M, Gao S, Qin T, Bao D. Long noncoding RNA LINC00662 promotes M2 macrophage polarization and hepatocellular carcinoma progression via activating Wnt/ β -catenin signaling. *Mol Oncol* 2020; 14: 462-483

- [PMID: 31785055 DOI: 10.1002/1878-0261.12606]
- 40 Sang LJ, Ju HQ, Liu GP, Tian T, Ma GL, Lu YX, Liu ZX, Pan RL, Li RH, Piao HL, Marks JR, Yang LJ, Yan Q, Wang W, Shao J, Zhou Y, Zhou T, Lin A. LncRNA CamK-A Regulates Ca²⁺-Signaling-Mediated Tumor Microenvironment Remodeling. *Mol Cell* 2018; 72: 71-83.e7 [PMID: 30220561 DOI: 10.1016/j.molcel.2018.08.014]
 - 41 Sun D, Yu Z, Fang X, Liu M, Pu Y, Shao Q, Wang D, Zhao X, Huang A, Xiang Z, Zhao C, Franklin RJ, Cao L, He C. LncRNA GAS5 inhibits microglial M2 polarization and exacerbates demyelination. *EMBO Rep* 2017; 18: 1801-1816 [PMID: 28808113 DOI: 10.15252/embr.201643668]
 - 42 Chen C, He W, Huang J, Wang B, Li H, Cai Q, Su F, Bi J, Liu H, Zhang B, Jiang N, Zhong G, Zhao Y, Dong W, Lin T. LNMAT1 promotes lymphatic metastasis of bladder cancer via CCL2 dependent macrophage recruitment. *Nat Commun* 2018; 9: 3826 [PMID: 30237493 DOI: 10.1038/s41467-018-06152-x]
 - 43 Zeng XY, Xie H, Yuan J, Jiang XY, Yong JH, Zeng D, Dou YY, Xiao SS. M2-like tumor-associated macrophages-secreted EGF promotes epithelial ovarian cancer metastasis via activating EGFR-ERK signaling and suppressing lncRNA LIMT expression. *Cancer Biol Ther* 2019; 20: 956-966 [PMID: 31062668 DOI: 10.1080/15384047.2018.1564567]
 - 44 Sun Y, Xu J. TCF-4 Regulated lncRNA-XIST Promotes M2 Polarization Of Macrophages And Is Associated With Lung Cancer. *Onco Targets Ther* 2019; 12: 8055-8062 [PMID: 31632059 DOI: 10.2147/OTT.S210952]
 - 45 Liu Y, Wang L, Liu H, Li C, He J. The Prognostic Significance of Metabolic Syndrome and a Related Six-lncRNA Signature in Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Front Oncol* 2020; 10: 61 [PMID: 32133283 DOI: 10.3389/fonc.2020.00061]
 - 46 Li JH, Zhang SQ, Qiu XG, Zhang SJ, Zheng SH, Zhang DH. Long non-coding RNA NEAT1 promotes malignant progression of thyroid carcinoma by regulating miRNA-214. *Int J Oncol* 2017; 50: 708-716 [PMID: 28000845 DOI: 10.3892/ijo.2016.3803]
 - 47 Huang JK, Ma L, Song WH, Lu BY, Huang YB, Dong HM, Ma XK, Zhu ZZ, Zhou R. LncRNA-MALAT1 Promotes Angiogenesis of Thyroid Cancer by Modulating Tumor-Associated Macrophage FGF2 Protein Secretion. *J Cell Biochem* 2017; 118: 4821-4830 [PMID: 28543663 DOI: 10.1002/jcb.26153]
 - 48 Lin YH, Wu MH, Yeh CT, Lin KH. Long Non-Coding RNAs as Mediators of Tumor Microenvironment and Liver Cancer Cell Communication. *Int J Mol Sci* 2018; 19 [PMID: 30477236 DOI: 10.3390/ijms19123742]
 - 49 吴昊. LncRNA NR_028在胃癌免疫微环境相关巨噬细胞极化中的作用及机制研究. 河北医科大学 2019
 - 50 Xie C, Guo Y, Lou S. LncRNA ANCR Promotes Invasion and Migration of Gastric Cancer by Regulating FoxO1 Expression to Inhibit Macrophage M1 Polarization. *Dig Dis Sci* 2020; 65: 2863-2872 [PMID: 31894487 DOI: 10.1007/s10620-019-06019-1]
 - 51 黄自坤, 姚芳苒, 罗清, 叶建青, 邓楨, 弼阳, 江红, 李俊明. lincRNA-cox2对小鼠RAW264.7巨噬细胞极化的影响. 中华微生物学和免疫学杂志 2016; 36: 881-886 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5101.2016.12.001]
 - 52 Nie K, Zheng Z, Wen Y, Pan J, Liu Y, Jiang X, Yan Y, Jiang K, Liu P, Xu S, Liu F, Li P. A novel ceRNA axis involves in regulating immune infiltrates and macrophage polarization in gastric cancer. *Int Immunopharmacol* 2020; 87: 106845 [PMID: 32763781 DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106845]
 - 53 李燕, 周雄坤, 刘静, 苟亚军. 长链非编码RNA Hotair通过调控巨噬细胞表型转换促进胃癌细胞增殖与侵袭. 中华细胞与干细胞杂志(电子版) 2019; 9: 23-28 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-1221.2019.01.005]
 - 54 蒋莉, 董蓉, 龚彦玲, 袁梦, 朱虹, 应美丹, 何俏军, 曹戟, 杨波. LncRNA-MM2P:特异性调控巨噬细胞M2型极化的长链非编码RNA. 2018年药理学前沿国际研讨会暨浙江省药理学学会浙江省药学会药理专业委员会学术年会 2018
 - 55 Kong F, Deng X, Kong X, Du Y, Li L, Zhu H, Wang Y, Xie D, Guha S, Li Z, Guan M, Xie K. ZFPM2-AS1, a novel lncRNA, attenuates the p53 pathway and promotes gastric carcinogenesis by stabilizing MIF. *Oncogene* 2018; 37: 5982-5996 [PMID: 29985481 DOI: 10.1038/s41388-018-0387-9]
 - 56 喻大军, 郭晨旭, 李靖, 朱超, 金鑫, 王庆康, 钱军. lncRNA NEAT1/miR-103a/STAMBPL1轴对胃癌细胞增殖和侵袭的调控作用. 山西医科大学学报 2020; 51: 883-887 [DOI: 10.13753/j.issn.1007-6611.2020.09.001]
 - 57 Arita T, Ichikawa D, Konishi H, Komatsu S, Shiozaki A, Shoda K, Kawaguchi T, Hirajima S, Nagata H, Kubota T, Fujiwara H, Okamoto K, Otsuji E. Circulating long non-coding RNAs in plasma of patients with gastric cancer. *Anticancer Res* 2013; 33: 3185-3193 [PMID: 23898077]
 - 58 Yang Y, Shao Y, Zhu M, Li Q, Yang F, Lu X, Xu C, Xiao B, Sun Y, Guo J. Using gastric juice lncRNA-ABHD11-AS1 as a novel type of biomarker in the screening of gastric cancer. *Tumour Biol* 2016; 37: 1183-1188 [PMID: 26280398 DOI: 10.1007/s13277-015-3903-3]
 - 59 Zheng R, Liang J, Lu J, Li S, Zhang G, Wang X, Liu M, Wang W, Chu H, Tao G, Zhao Q, Wang M, Du M, Qiang F, Zhang Z. Genome-wide long non-coding RNAs identified a panel of novel plasma biomarkers for gastric cancer diagnosis. *Gastric Cancer* 2019; 22: 731-741 [PMID: 30603909 DOI: 10.1007/s10120-018-00915-7]
 - 60 Tan H, Zhang S, Zhang J, Zhu L, Chen Y, Yang H, Chen Y, An Y, Liu B. Long non-coding RNAs in gastric cancer: New emerging biological functions and therapeutic implications. *Theranostics* 2020; 10: 8880-8902 [PMID: 32754285 DOI: 10.7150/thno.47548]
 - 61 Wang WJ, Guo CA, Li R, Xu ZP, Yu JP, Ye Y, Zhao J, Wang J, Wang WA, Zhang A, Li HT, Wang C, Liu HB. Long non-coding RNA CASC19 is associated with the progression and prognosis of advanced gastric cancer. *Aging (Albany NY)* 2019; 11: 5829-5847 [PMID: 31422382 DOI: 10.18632/aging.102190]
 - 62 Fu JW, Kong Y, Sun X. Long noncoding RNA NEAT1 is an unfavorable prognostic factor and regulates migration and invasion in gastric cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2016; 142: 1571-1579 [PMID: 27095450 DOI: 10.1007/s00432-016-2152-1]
 - 63 Dong L, Qi P, Xu MD, Ni SJ, Huang D, Xu QH, Weng WW, Tan C, Sheng WQ, Zhou XY, Du X. Circulating CUDR, LSINCT-5 and PTENP1 long noncoding RNAs in sera distinguish patients with gastric cancer from healthy controls. *Int J Cancer* 2015; 137: 1128-1135 [PMID: 25694351 DOI: 10.1002/ijc.29484]
 - 64 Xia T, Chen S, Jiang Z, Shao Y, Jiang X, Li P, Xiao B, Guo J. Long noncoding RNA FER1L4 suppresses cancer cell growth by acting as a competing endogenous RNA and regulating PTEN expression. *Sci Rep* 2015; 5: 13445 [PMID: 26306906 DOI: 10.1038/srep13445]
 - 65 Li L, Jia F, Bai P, Liang Y, Sun R, Yuan F, Zhang L, Gao L. Association between polymorphisms in long non-coding RNA PRNCR1 in 8q24 and risk of gastric cancer. *Tumour Biol* 2016; 37: 299-303 [PMID: 26206497 DOI: 10.1007/s13277-015-3750-2]

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 张砚梁



短链脂肪酸与肠易激综合征关系的研究进展

杭露, 周盐, 孟杨杨, 冯雅, 王殷姝, 袁建业

杭露, 周盐, 孟杨杨, 冯雅, 王殷姝, 袁建业, 上海中医药大学附属龙华医院/脾胃病研究所 上海市 200032

杭露, 2020级硕士研究生, 主要研究方向是中医药防治功能性胃肠病。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81874391.

作者贡献分布: 本综述由杭露作为主要执笔者; 周盐、孟杨杨、冯雅和王殷姝协助查阅资料并参与部分撰写; 袁建业提供总体思路并审核文稿。

通讯作者: 袁建业, 研究员, 200032, 上海市徐汇区宛平南路725号, 上海中医药大学附属龙华医院/脾胃病研究所. yuanjianye@hotmail.com

收稿日期: 2021-06-17

修回日期: 2021-07-13

接受日期: 2021-08-25

在线出版日期: 2021-10-08

Progress in understanding of relationship between short chain fatty acids and irritable bowel syndrome

Lu Hang, Yan Zhou, Yang-Yang Meng, Ya Feng, Yin-Shu Wang, Jian-Ye Yuan

Lu Hang, Yan Zhou, Yang-Yang Meng, Ya Feng, Yin-Shu Wang, Jian-Ye Yuan, Institute of Digestive Diseases, Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China

Supported by: The National Natural Science Foundation of China, No. 81874391.

Corresponding author: Jian-Ye Yuan, Professor, Institute of Digestive Diseases, Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, No. 725 South Wanping Road, Xuhui District, Shanghai 200032, China. yuanjianye@hotmail.com

Received: 2021-06-17

Revised: 2021-07-13

Accepted: 2021-08-25

Published online: 2021-10-08

Abstract

Irritable bowel syndrome (IBS) is a functional intestinal disease whose pathogenesis has not yet been fully defined. The main clinical manifestations of IBS are irregular abdominal pain, abdominal distension, and changes in stool character and defecation habits. As one of the pathogeneses of IBS, intestinal flora imbalance plays an important role in the development of IBS. The vast majorities of short chain fatty acids (SCFAs) are produced through the interaction of intestinal flora with host diet in the colon. As one of the main metabolites of intestinal flora, SCFAs have the effects of intestinal barrier protection, immune regulation, anti-inflammation, and regulation of visceral sensitivity in the intestine. In recent years, with the increasing attention to SCFAs, studies on the relationship between SCFAs and IBS are emerging. This review summarizes the progress in the understanding of the relationship between SCFAs and IBS in recent five years.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Short chain fatty acids; Irritable bowel syndrome; Intestinal flora

Citation: Hang L, Zhou Y, Meng YY, Feng Y, Wang YS, Yuan JY. Progress in understanding of relationship between short chain fatty acids and irritable bowel syndrome. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(19): 1102-1109

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i19/1102.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i19.1102>

摘要

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种发病机制尚未完全明确的功能性肠病。以不规则的腹痛、腹胀、排便习惯和粪便性状改变为主要临床表

现. 肠道菌群失调作为IBS的病理机制之一, 在IBS发生发展中扮演着极其重要的角色. 绝大多数的短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)是由肠道菌群和宿主饮食在结肠相互作用后产生的. 作为肠道菌群的主要代谢产物之一, SCFAs在肠道中发挥着维护肠道屏障功能、免疫调节、抗炎、调节内脏敏感性等作用. 近几年来, 随着人们对于SCFAs关注度的增加, 探讨SCFAs与IBS之间关系的研究越来越多. 本文对近五年来SCFAs与IBS关系的研究进展进行总结.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 短链脂肪酸; 肠易激综合征; 肠道菌群

核心提要: 短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)是肠道菌群的重要代谢产物之一, 具有维护肠道屏障功能和调节内脏敏感性等功能, 粪便中SCFAs的改变可以反映肠道菌群的变化. 因此, 深入了解SCFAs的来源、影响因素、参与肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)的病理生理机制, 有利于将其开发成治疗IBS的靶标.

文献来源: 杭露, 周盐, 孟杨杨, 冯雅, 王殷姝, 袁建业. 短链脂肪酸与肠易激综合征关系的研究进展. 世界华人消化杂志 2021; 29(19): 1102-1109

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i19/1102.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i19.1102>

0 引言

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种以腹痛、腹胀、排便习惯和粪便性状改变为主要临床表现的功能性肠病^[1,2]. 因IBS症状往往持续存在和反复发作, 所以严重影响了患者的生活质量^[3]. 目前对IBS的诊断主要采取罗马III、IV这两种标准. 一项关于IBS的流行病学调查显示: 按照罗马III标准, 该病全球患病率约为9.2%; 而按照罗马IV标准, 其患病率约为3.8%. 此外, 该病存在明显的年龄和性别差异, 多见于18-30岁的青年人, 男女比为1:1.46左右^[4]. IBS大致可以分为: 便秘型(IBS-C)、腹泻型(IBS-D)、混合型(IBS-M)、未分类型(IBS-U)四种亚型^[5]. 值得注意的是, 根据罗马III标准, IBS-M是最常见的亚型; 而根据罗马IV标准, IBS-D这一亚型则更常见^[4]. 有趣的是, 女性患者易表现为IBS-C, 男性患者更易表现为IBS-D^[6].

已有大量研究证实肠道菌群的失调与IBS的发生有关. 短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)是肠道菌群的重要代谢产物之一, 具有维护肠道屏障功能、对抗炎症反应、调节免疫和调节内脏敏感性等功能. 由此看来, 深入研究探讨SCFAs与IBS的关系有助于明确IBS的发病机制和治疗靶标.

1 SCFAs

1.1 SCFAs的来源 SCFAs主要是由饮食食物中可发酵纤维与肠道微生物在结肠内相互作用后产生的, 它们的水平反映了肠道微生物的代谢活性以及结肠的生理状态^[7]. 目前发现的SCFAs主要包括甲酸、乙酸、丙酸、异丁酸、丁酸、异戊酸和戊酸. 在结肠中, 乙酸、丙酸和丁酸的含量约占SCFAs总量的90%左右^[8].

人体内的肠道菌群主要分为厚壁菌门、拟杆菌门、变形菌门和放线菌门这四大类, 是SCFAs主要来源. 乙酸主要由放线菌门的双歧杆菌和乳酸杆菌生成; 丙酸主要由厚壁菌门的韦荣球菌生成; 丁酸主要由厚壁菌门的普劳氏菌和直肠真杆菌生成^[9,10]. 此外, 当体内摄入的可发酵纤维过少时, 一些细菌可以主动选择氨基酸和蛋白质作为发酵底物, 这在一定程度上也促进了SCFAs的生成^[11].

1.2 影响SCFAs生成的因素 除了肠道菌群的变化外, 人体内SCFAs的生成还受到其他多种因素的影响. 包括肠道内pH的改变、饮食的构成、肠道气体的产生, 宿主自身因素等.

首先, 厚壁菌门和放线菌门对不同pH的耐受程度存在差异, 当pH值较低时, 会引起结肠中丙酸生成的减少、丁酸生成的增加^[12]. 其次, 低脂、高纤维饮食下产丁酸的直肠真杆菌明显增多, 进一步引起结肠丁酸生成增加^[13]; 低碳水化合物饮食下, 结肠中丁酸生成减少^[14]; 饮食中缺铁会同时导致丙酸和丁酸生成的减少^[15,16]. 此外, 肠道中的气体(如氢气和氧气等), 在肠道发酵过程中会发生各种化学反应, 也会影响SCFAs的生成^[17]. 宿主结肠吸收能力的强弱和转运时间的长短对SCFAs的生成也有一定的影响.

1.3 SCFAs在肠道中的功能 现有的研究主要关注乙酸、丙酸和丁酸在肠道中的作用. 乙酸可以维持肠道内渗透压的稳定, 并对产丁酸细菌发挥一定的保护作用^[7]; 丙酸不仅可以促进肠上皮细胞的更新和修复, 还能与丁酸发生协同效应, 共同发挥抗炎作用^[18]; 丁酸能为结肠细胞提供约70%的能量, 促进粘蛋白(mucoprotein, MUC)等肠道分泌物的分泌^[19], 调节紧密连接蛋白(tight junction protein, TJP)的表达以维持肠上皮屏障功能^[19], 调节离子、水和电解质的吸收以维持肠道渗透压的稳定, 降低肠道病原体定植能力并促进氧化应激反应以发挥重要的抗炎作用^[20].

1.4 SCFAs在肠道中的转运和作用机制 SCFAs在肠道中的转运, 主要依靠单羧酸转运蛋白1(monocarboxylate transporter 1, MCT1)和钠偶联的单羧酸转运蛋白1(sodium-coupled monocarboxylate transporter 1, SMCT1). MCT1是一

种H⁺偶联的低亲和力转运蛋白, 在结肠基底外侧膜和结肠上皮顶膜中表达, 发生电性的SCFA-H⁺共转运, 主要转运乳酸和丙酮酸^[21]. 而SMCT1是一种Na⁺偶联的高亲和力转运蛋白, 仅在结肠上皮顶膜表达, 发生电性的SCFA-2Na⁺的共转运^[7], 优先转运丁酸, 其次是丙酸和乙酸. 转运后, SCFAs可以自由地从结肠上皮细胞流入管腔或从管腔流入细胞.

SCFAs在肠道中发挥作用, 主要涉及两种机制: (1)激活G蛋白偶联受体(G Protein-Coupled Receptors, GPRs). 在结肠中, SCFAs激活的GPRs主要包括GPR41、GPR43、GPR109A、GPR164和GPR42等. 丁酸可以激活表达于结肠上皮细胞中的GPR41、GPR43、GPR109A和GPR164; 丙酸能激活在结肠和交感神经中表达的GPR41和GPR43; 乙酸只能激活GPR43^[7]. SCFAs与其受体特异性结合后, 可能会抑制NOD样受体蛋白3(NOD-like receptor protein 3, NLRP3)炎症小体的表达、诱导调节性T细胞(regulatory cells, Tregs)的分化从而发挥抗炎作用^[22], 也可能直接参与胃肠动力的调节^[23]; (2)抑制组蛋白脱乙酰基酶(histone deacetylase, HDAC)^[24,25]. SCFAs通过抑制HDAC, 直接影响基因的转录和表达. 一方面, 促进巨噬细胞(Macrophages, mo)等细胞的分泌, Toll样受体(toll-like receptor, TLR)4等受体的表达、白介素(interleukin, IL)-10等抗炎因子的释放; 另一方面, 抑制核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、IL-8等细胞因子的表达, 发挥抗炎和维持肠道屏障功能等作用^[25].

2 SCFAs与IBS的关系

2.1 IBS患者体内SCFAs的特点 与健康人相比, IBS-D患者粪便和血清中总SCFAs浓度均升高, 主要表现为丙酸、丁酸含量的增加; 而IBS-C患者总SCFAs浓度降低, 主要表现为丙酸、丁酸含量的减少^[26, 27]. 最近的一项研究表明, IBS患者体内SCFAs水平存在明显的性别差异, 与女性IBS-D患者相比, 男性IBS-D患者粪便中丙酸含量明显增加^[28].

此外, SCFAs水平与IBS患者粪便的黏稠度有关^[28]. 以便秘为主要临床表现的IBS-C患者粪便质地偏干, 对应的SCFAs含量也降低; 以腹泻为主要临床表现的IBS-D患者粪便质地偏稀, 对应的SCFAs含量增加^[29].

2.2 SCFAs参与IBS的病理生理机制 已知的IBS病理生理机制主要包括: 胃肠动力异常、内脏敏感性异常、肠道屏障功能障碍、肠道炎症反应等. 越来越多的研究表明, SCFAs参与IBS的各种病理生理机制.

2.2.1 胃肠动力异常: 研究表明^[30], IBS患者的胃肠动力异常可能与结肠平滑肌中L型钙离子通道和5-羟色胺

(5-hydroxytryptamine, 5-HT)受体的异常表达有关. 与之相一致的是, 丁酸可以通过直接增加胆碱能神经元的数量引起神经元或平滑肌细胞兴奋性增加或者间接刺激Ca²⁺内流引起平滑肌中L型钙通道兴奋性的提高^[31], 发挥促进胃肠运动的作用. 与之相反地, 丁酸可以抑制胆碱能神经末梢乙酰胆碱受体, 发挥减慢结肠运动的作用^[31,32].

此外, 丙酸可以直接激活GPR43^[33]引起结肠运动功能的亢进; 丙酸和丁酸可以依赖MCT1和SMCT1的转运进入近段结肠, 引起肠内分泌细胞(enteroendocrine cell, EEC)释放5-HT, 进一步激活迷走神经上的5-HT₃和5-HT₄受体, 使结肠蠕动反射增强. 相反地, SCFAs还可以介导EEC释放肽YY(PeptideYY, PYY), 使结肠蠕动反射减弱^[34].

2.2.2 内脏敏感性异常: 内脏感觉功能异常是IBS一个重要的病理生理学基础, 主要包括肠壁自身、内脏传导、高级中枢调控这三个方面感觉的异常^[35].

Zhang等^[37]在研究中观察到, 肠道乙酸含量的增加伴随血脑屏障通透性的降低. 据此估计, 乙酸与GPR41或GPR43的特异性结合激活了中枢神经系统的主要免疫细胞-小胶质细胞, 导致内脏高敏感性的发生. 在有些动物实验中, 还会采用结肠内注射丁酸或丁酸盐的方法建立IBS大鼠内脏高敏感性模型^[18,38,39]. 一项动物实验发现, 丁酸通过激活大鼠背根神经元(dorsal root neurons, DRG)中的细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK) 1/2信号诱导大鼠内脏高敏感性^[40]. Chen等^[41]、Asano等^[18]研究发现丁酸与5-HT₂受体在调节内脏敏感性上可能存在相互作用, 丁酸通过增加肠道内5-HT水平, 进一步激活5-HT₂受体诱导内脏高敏反应. 此外, Long等^[38]研究发现丁酸通过促进神经生长因子(nerve growth factor, NGF)的表达, 诱导了IBS患者的内脏高敏感性.

2.2.3 肠上皮屏障功能障碍: 肠上皮屏障功能的改变也是IBS的病理生理机制之一^[42]. 肠上皮屏障由上皮细胞、TJP和肠道分泌物三部分组成. SCFAs对肠道上皮细胞的调节通过识别TLRs、激活GPRs以及抑制HDAC这三个途径^[43]. 低浓度的SCFAs可以促进肠道上皮细胞增殖; 高浓度的SCFAs诱导上皮细胞的凋亡^[44].

丙酸作为上皮细胞更新的重要调节因子, 可以通过抑制HDAC、激活GPR43和转录激活因子(signal transduction and activator of transcription, STAT)3促进上皮细胞的增殖, 维护肠上皮的稳定^[44]. Xia等^[45]的研究进一步发现, 丙酸可以通过促进结肠ERK1/2和P38MAPK信号(被认为是GPRs的下游信号)传导, 增加闭锁连接蛋白(zonula occludens, ZO)-1、Claudin8和Occludin的生成, 发挥维护肠上皮屏障功能的作用.

此外, 丁酸钠可以通过与GPR109A结合促进

蛋白激酶B(protein kinase B, PKB)信号通路的传导, 使Claudin-3在结肠中的表达增加^[46]; 丁酸可以通过抑制HDAC, 诱导肌动蛋白结合蛋白-突触足蛋白(synaptopod protein, SYNPO)和肌动蛋白4(actin4, ACTN4)的表达或者抑制外周促肾上腺皮质激素释放因子(corticotropin-releasing factor, CRF)受体和TLR4等特定信号分子的表达, 使TJP的合成增加, 共同发挥发挥维持肠上皮屏障完整的功能^[47]。近来, Blaak等^[21]研究发现丁酸可以通过合成前列腺素E1促进MUC2基因的表达, 使MUC2分泌增加。

2.2.4 肠道炎症反应: 由应激、感染等引起的肠道通透性增加, 最终会导致肠道炎症反应的发生^[48,49]。Chen等^[50]研究发现应激诱导的IBS模型小鼠肠道炎症反应加剧伴随着粪便中SCFAs含量增加, 表明SCFAs与肠道炎症反应有关。

SCFAs除了作为底物直接诱导炎症反应外, 还可以通过抑制Tregs分化降低IL-10的表达^[35], 通过刺激树突状细胞分化增强IL-23的表达^[36], 导致肠道炎症反应的增加。

与之相反地, 也有研究^[24,51,52]发现丙酸和丁酸可以直接诱导T细胞的分化, 以提高IL-10等抗炎细胞因子的表达, 发挥抗炎作用。丁酸发挥抗炎作用也可能与过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferators-activated receptors, PPARs)的激活有关, 因为PPARs可以降低结肠细胞通透性^[52,53]。除了PPARs, 丁酸还可以通过抑制NF- κ B和IFN- γ 等信号发挥抗炎作用^[54]。

3 以SCFAs为靶标的IBS治疗策略

3.1 西医治疗

3.1.1 益生菌: 研究发现, 益生菌可以定植在宿主体内, 促进结肠中其共生体的生长和代谢, 特别是增加丁酸的产生, 调节肠道菌群的生态平衡^[55]。目前临床上使用的益生菌主要是乳酸菌和双歧杆菌。

Markowiak-Kopeć等^[56]研究发现IBS患者乳酸菌定植会引起结肠中以丁酸为主的SCFAs增加; Moens等^[57]研究发现服用帕拉凯西乳酸菌CNCMI-1572后, IBS患者肠道中乙酸和丁酸的生成增加, 与此同时, IL-15等促炎细胞因子显著减少。Cremon等^[58]发现双歧杆菌可以利用母乳低聚糖(human milk oligosaccharides, HMOs)中衍生的岩藻糖促进母乳喂养婴儿体内甲酸的生成。此外, 双歧杆菌也可以提高结肠丁酸的水平^[11]。最新的研究发现, 鸡白痢酪杆菌作为一种产丁酸的益生菌可以促进IBS患者结肠丁酸的生成, 发挥抗炎、维持肠上皮屏障等作用, 却不会破坏肠道中正常微生物群的结构和代谢活性^[59]。冯超等^[60]在对丁酸梭菌的研究中也观察到丁酸梭菌可以提高肠道中丁酸含量, 降低肠道通透性, 从而改善IBS患

者临床症状。

由此看来, 乳酸菌和双歧杆菌等益生菌可以通过提高肠道中甲酸、乙酸、丁酸等的水平, 发挥一定的抗炎作用, 从而减轻IBS患者的腹痛症状。

3.1.2 益生元: 益生元是指一类不能被宿主消化吸收, 却能被体内诸如双歧杆菌、乳酸菌等有益菌选择性利用, 促进宿主健康的一类物质的总称^[61]。

Araújo等^[62]研究发现山羊乳清可以改善高浓度乙酸引起的肠道损伤症状。最近, Oliver等^[63]发现了一种具有很高发酵能力的新型葡萄衍生益生元Previpept, 它可以在一定程度上促进IBS患者结肠丁酸的生成, 有助于肠道菌群恢复, 从而改善IBS患者腹痛症状。

3.1.3 抗抑郁药: Asano等^[18]研究发现盐酸氯丙嗪能够抑制丁酸诱导的肠道5-HT合成增加和5-HT₂受体激活, 从而改善IBS大鼠的内脏过敏。

3.1.4 低可发酵型碳水化合物饮食: 低可发酵型碳水化合物饮食(low fermentable carbohydrate diet, LFD), 即以低发酵的寡糖、二糖、单糖和多元醇等一类不易消化的碳水化合物为主的饮食方式。研究发现LFD 3周后, IBS患者粪便中普拉氏梭杆菌(丁酸的主要生产菌)和丁酸生成显著减少^[13,64], IBS患者腹痛症状得到明显改善。此外, Hustoft等^[65]发现LFD后, IBS患者粪便中总SCFAs水平和丁酸水平明显降低, 促炎细胞因子IL-6和IL-8表达减少, IBS患者腹痛、腹胀等症状被有效缓解。有趣的是, Valeur等^[66]的研究除了观察到LFD可以引起IBS患者粪便中乙酸和丁酸水平降低外, 还观察到放置24 h后的粪便中异丁酸和异戊酸生成增加, 提示LFD可以引起肠道微生物对蛋白质水解发酵的增加。Yan等^[67]研究发现在LFD中添加一种特定的纤维固定剂可以促进肠道内微生物发酵, 引起以丁酸为主的SCFAs增加, 有效缓解IBS患者腹痛、腹胀症状。此外, 添加了这种特定纤维固定剂的LFD还可以通过脑-肠轴途径降低血脑屏障通透性改善IBS患者的睡眠质量。

3.1.5 粪菌移植: El-Salhy等^[68]研究发现粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)会引起IBS患者粪便中SCFAs水平的变化, 变化的程度与FMT剂量及IBS亚型密切相关。FMT后, IBS患者肠道中丁酸的水平与腹痛、腹泻等症状的改善呈负相关^[69]。此外, Chen等^[70]研究也发现供体粪便中肠道菌群的丰度、丁酸的水平与FMT的疗效显著相关。

有意思的是, 一项研究发现IBS患者FMT一年后, 粪便中异丁酸和异戊酸水平显著性升高, 进一步证明了微生物可以自发地从糖酵解模式转变为蛋白水解模式^[71]。

3.2 中医药相关治疗

3.2.1 中药相关治疗: Zhang等^[37]发现中药黄连的活性

成分黄连素能够提高肠中乙酸、丙酸及总SCFAs的生成, 使IBS大鼠内脏敏感性降低, 同时, 还激活了参与脑-肠轴活动的腰脊髓背面肥大细胞和小胶质细胞. 在另一项研究中, 刘世锋等^[72]采用体外模拟系统模拟人体肠道微生态, 发现黄芩提取物可以促进肠发酵罐中丁酸的生成并发挥抗炎作用. 此外, 黄芩提取物还通过抑制异戊酸的合成, 上调 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸(α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid, AMPA)受体的表达, 发挥抗抑郁作用. 花海莹等^[73]研究发现生脉散能显著提高肠道菌群失衡模型SCFAs的含量, 降低肠道内的pH, 有效抑制有害菌的增殖.

3.2.2 针灸治疗: Chen等^[74]研究发现“调神健脾”针法可以减少肠道中SCFAs的生成, 从而有效改善IBS-D患者腹痛和腹泻症状.

4 总结与展望

SCFAs主要是宿主饮食中可发酵纤维与肠道菌群在结肠内相互作用后的代谢产物, 粪便中SCFAs的改变在一定程度上反映了肠道菌群的变化.

深入了解SCFAs的来源、影响因素、参与IBS的病理生理机制, 有利于将SCFAs开发成治疗IBS的靶标. 首先, 在使用益生菌治疗IBS患者时, 可以利用各亚型IBS患者体内SCFAs水平不同这一特点, 有针对性的补充缺少的SCFAs或者补充可以产生该种SCFAs的肠道菌群, 使IBS患者肠道内SCFAs水平趋于稳定和平衡, 从而有助于肠道功能的恢复. 其次, 不同类型和来源的膳食纤维在胃肠道发挥不同的生理作用. 与不溶性纤维相比, 可溶性纤维通过缓慢发酵可以更好地将SCFAs输送到远端结肠. LFD虽然可以改善IBS患者腹痛、腹胀等症状, 但是大量的纤维摄入意味着肠道气体产生的增加, 这可能导致更严重的腹胀. 因而, 对LFD的定义和标准的进一步细化和规范, 对临床应用其改善IBS患者症状有很重要的意义. 此外, 人体内铁浓度在很大程度上影响肠道微生物群的组成和活性, 缺铁或者摄入铁过多都会造成不良影响, 我们需要通过进一步研究, 寻找人体内铁浓度的最佳范围, 为IBS患者肠道功能的恢复提供帮助. 目前对于FMT的研究仍停留在只关注肠道菌群本身的层面, 关注SCFAs并将其作为靶标进行FMT的研究很少. 而且, 现有的研究也只是发现FMT可以通过引起丁酸含量变化在一定程度上改善IBS患者的腹痛和腹泻症状.

毋庸置疑, SCFAs在治疗IBS上有很大的潜力. 但目前对于SCFAs的研究还有待深入, 已有的关于SCFAs参与IBS的研究主要集中在乙酸、丙酸和丁酸上, 至于其它SCFAs, 如异丁酸、异戊酸和戊酸等是否参与IBS的病理生理机制, 具体发挥那些作用、如何发挥作用以

及在哪些部位发挥作用等问题, 我们尚不清楚. 此外, 我们对某一特定SCFAs参与IBS的详细机制了解的还不够深入, 导致我们无法从这一角度对IBS患者进行针对性的治疗. 因而, 我们需要进一步明确总SCFAs和具体的SCFAs与IBS、IBS亚型的关系, 需要明确它的“多”与“少”和IBS症状的关系或者是否存在一定的线性关系. 大体说来, SCFAs参与IBS的病理生理机制, 主要涉及GPRs的激活和HDAC抑制这两条途径. 值得肯定的是, 诸如ERK1/2和p38MAPK等GRRS下游信号以及PPARs, SYNPO, MUC2基因和ACTN4等与SCFAs相关的细胞信号分子的发现, 可以启发我们进一步研究其它与GPRs激活和HDAC抑制有关的信号通路和信号分子, 探究它们与IBS患者腹痛、腹泻和腹胀等症状的相关性.

此外, 我们还可以考虑从SCFAs中寻找潜在的诊断IBS、区分IBS亚型的特异性标志物, 使IBS的诊断更加精确和快速. 但是具体哪些SCFAs可以作为标志物, 还需要利用质谱分析仪、高效液相色谱仪等现代化的仪器设备, 对大规模的IBS患者粪便、尿液和血清等生物样本中各种SCFAs进行分析, 并将它们的变化与IBS患者特定的症状做相关性分析.

5 参考文献

- 1 Botschuijver S, Roeselers G, Levin E, Jonkers DM, Welting O, Heinsbroek SEM, de Weerd HH, Boekhout T, Fornai M, Masclee AA, Schuren FHJ, de Jonge WJ, Seppen J, van den Wijngaard RM. Intestinal Fungal Dysbiosis Is Associated With Visceral Hypersensitivity in Patients With Irritable Bowel Syndrome and Rats. *Gastroenterology* 2017; 153: 1026-1039 [PMID: 28624575 DOI: 10.1053/j.gastro.2017.06.004]
- 2 Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 712-721.e4 [PMID: 22426087 DOI: 10.1016/j.cgh.2012.02.029]
- 3 Shariati A, Fallah F, Pormohammad A, Taghipour A, Safari H, Chirani AS, Sabour S, Alizadeh-Sani M, Azimi T. The possible role of bacteria, viruses, and parasites in initiation and exacerbation of irritable bowel syndrome. *J Cell Physiol* 2019; 234: 8550-8569 [PMID: 30480810 DOI: 10.1002/jcp.27828]
- 4 Oka P, Parr H, Barberio B, Black CJ, Savarino EV, Ford AC. Global prevalence of irritable bowel syndrome according to Rome III or IV criteria: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5: 908-917 [PMID: 32702295 DOI: 10.1016/s2468-1253(20)30217-x]
- 5 Sultan S, Malhotra A. Irritable Bowel Syndrome. *Ann Intern Med* 2017; 166: ITC81-ITC96 [PMID: 28586906 DOI: 10.7326/aitc201706060]
- 6 Patel N, Shackelford K. Irritable Bowel Syndrome. *Stat Pearls [Internet]* 2021; 2021: NBK534810 [PMID: 30521231]
- 7 Martin-Gallausiaux C, Marinelli L, Blottière HM, Larraufie P, Lapaque N. SCFA: mechanisms and functional importance in the gut. *Proc Nutr Soc* 2021; 80: 37-49 [PMID: 32238208 DOI: 10.1017/s0029665120006916]
- 8 Rooks MG, Garrett WS. Gut microbiota, metabolites and host immunity. *Nat Rev Immunol* 2016; 16: 341-352 [PMID: 27231050 DOI: 10.1038/nri.2016.42]
- 9 Encarnação JC, Abrantes AM, Pires AS, Botelho MF. Revisit

- dietary fiber on colorectal cancer: butyrate and its role on prevention and treatment. *Cancer Metastasis Rev* 2015; 34: 465-478 [PMID: 26224132 DOI: 10.1007/s10555-015-9578-9]
- 10 Bäumler AJ, Sperandio V. Interactions between the microbiota and pathogenic bacteria in the gut. *Nature* 2016; 535: 85-93 [PMID: 27383983 DOI: 10.1038/nature18849]
 - 11 Rivière A, Selak M, Lantin D, Leroy F, De Vuyst L. Bifidobacteria and Butyrate-Producing Colon Bacteria: Importance and Strategies for Their Stimulation in the Human Gut. *Front Microbiol* 2016; 7: 979 [PMID: 27446020 DOI: 10.3389/fmicb.2016.00979]
 - 12 Mayengbam S, Lambert JE, Parnell JA, Tunnicliffe JM, Nicolucci AC, Han J, Sturzenegger T, Shearer J, Mickiewicz B, Vogel HJ, Madsen KL, Reimer RA. Impact of dietary fiber supplementation on modulating microbiota-host-metabolic axes in obesity. *J Nutr Biochem* 2019; 64: 228-236 [PMID: 30572270 DOI: 10.1016/j.jnutbio.2018.11.003]
 - 13 Sun Q, Jia Q, Song L, Duan L. Alterations in fecal short-chain fatty acids in patients with irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98: e14513 [PMID: 30762787 DOI: 10.1097/md.00000000000014513]
 - 14 Speranza E, Cioffi I, Santarpia L, Del Piano C, De Caprio C, Naccarato M, Marra M, De Filippo E, Contaldo F, Pasanisi F. Fecal Short Chain Fatty Acids and Dietary Intake in Italian Women With Restrictive Anorexia Nervosa: A Pilot Study. *Front Nutr* 2018; 5: 119 [PMID: 30555830 DOI: 10.3389/fnut.2018.00119]
 - 15 Dostal A, Lacroix C, Bircher L, Pham VT, Follador R, Zimmermann MB, Chassard C. Iron Modulates Butyrate Production by a Child Gut Microbiota In Vitro. *mBio* 2015; 6: e01453-e01415 [PMID: 26578675 DOI: 10.1128/mBio.01453-15]
 - 16 Paganini D, Uyoga MA, Kortman GAM, Cercamondi CI, Moretti D, Barth-Jaeggi T, Schwab C, Boekhorst J, Timmerman HM, Lacroix C, Karanja S, Zimmermann MB. Prebiotic galactooligosaccharides mitigate the adverse effects of iron fortification on the gut microbiome: a randomised controlled study in Kenyan infants. *Gut* 2017; 66: 1956-1967 [PMID: 28774885 DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314418]
 - 17 Zheng L, Kelly CJ, Battista KD, Schaefer R, Lanis JM, Alexeev EE, Wang RX, Onyiah JC, Kominsky DJ, Colgan SP. Microbial-Derived Butyrate Promotes Epithelial Barrier Function through IL-10 Receptor-Dependent Repression of Claudin-2. *J Immunol* 2017; 199: 2976-2984 [PMID: 28893958 DOI: 10.4049/jimmunol.1700105]
 - 18 Asano T, Tanaka KI, Tada A, Shimamura H, Tanaka R, Maruoka H, Mizushima T, Takenaga M. Ameliorative effect of chlorpromazine hydrochloride on visceral hypersensitivity in rats: possible involvement of 5-HT_{2A} receptor. *Br J Pharmacol* 2017; 174: 3370-3381 [PMID: 28750135 DOI: 10.1111/bph.13960]
 - 19 Jeffery IB, Das A, O'Herlihy E, Coughlan S, Cisek K, Moore M, Bradley F, Carty T, Pradhan M, Dwibedi C, Shanahan F, O'Toole PW. Differences in Fecal Microbiomes and Metabolomes of People With vs Without Irritable Bowel Syndrome and Bile Acid Malabsorption. *Gastroenterology* 2020; 158: 1016-1028.e8 [PMID: 31843589 DOI: 10.1053/j.gastro.2019.11.301]
 - 20 Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, Vuyyuru H, Sasikala M, Nageshwar Reddy D. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 8787-8803 [PMID: 26269668 DOI: 10.3748/wjg.v21.i29.8787]
 - 21 Blaak EE, Canfora EE, Theis S, Frost G, Groen AK, Mithieux G, Nauta A, Scott K, Stahl B, van Harsselaar J, van Tol R, Vaughan EE, Verbeke K. Short chain fatty acids in human gut and metabolic health. *Benef Microbes* 2020; 11: 411-455 [PMID: 32865024 DOI: 10.3920/bm2020.0057]
 - 22 Sivaprakasam S, Bhutia YD, Yang S, Ganapathy V. Short-Chain Fatty Acid Transporters: Role in Colonic Homeostasis. *Compr Physiol* 2017; 8: 299-314 [PMID: 29357130 DOI: 10.1002/cphy.c170014]
 - 23 王瑶, 吕云波, 朱胜奎. GPR43对心血管疾病常见危险因素的影响. *生命的化学* 2020; 40: 1073-1078 [DOI: 10.13488/j.smhx.20200166]
 - 24 Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Bäckhed F. From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites. *Cell* 2016; 165: 1332-1345 [PMID: 27259147 DOI: 10.1016/j.cell.2016.05.041]
 - 25 Macia L, Tan J, Vieira AT, Leach K, Stanley D, Luong S, Maruya M, Ian McKenzie C, Hijikata A, Wong C, Binge L, Thorburn AN, Chevalier N, Ang C, Marino E, Robert R, Offermanns S, Teixeira MM, Moore RJ, Flavell RA, Fagarasan S, Mackay CR. Metabolite-sensing receptors GPR43 and GPR109A facilitate dietary fibre-induced gut homeostasis through regulation of the inflammasome. *Nat Commun* 2015; 6: 6734 [PMID: 25828455 DOI: 10.1038/ncomms7734]
 - 26 Gargari G, Taverniti V, Gardana C, Cremon C, Canducci F, Pagano I, Barbaro MR, Bellacosa L, Castellazzi AM, Valsecchi C, Tagliacarne SC, Bellini M, Bertani L, Gambaccini D, Marchi S, Cicala M, Germanà B, Dal Pont E, Vecchi M, Ogliari C, Fiore W, Stanghellini V, Barbara G, Guglielmetti S. Fecal Clostridiales distribution and short-chain fatty acids reflect bowel habits in irritable bowel syndrome. *Environ Microbiol* 2018; 20: 3201-3213 [PMID: 29749705 DOI: 10.1111/1462-2920.14271]
 - 27 Tian Z, Zhuang X, Luo M, Yin W, Xiong L. The propionic acid and butyric acid in serum but not in feces are increased in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol* 2020; 20: 73 [PMID: 32178625 DOI: 10.1186/s12876-020-01212-3]
 - 28 Ringel-Kulka T, Choi CH, Temas D, Kim A, Maier DM, Scott K, Galanko JA, Ringel Y. Altered Colonic Bacterial Fermentation as a Potential Pathophysiological Factor in Irritable Bowel Syndrome. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 1339-1346 [PMID: 26303129 DOI: 10.1038/ajg.2015.220]
 - 29 Sun QH, Liu ZJ, Zhang L, Wei H, Song LJ, Zhu SW, He MB, Duan LP. Sex-based differences in fecal short-chain fatty acid and gut microbiota in irritable bowel syndrome patients. *J Dig Dis* 2021; 22: 246-255 [PMID: 33822477 DOI: 10.1111/1751-2980.12988]
 - 30 Yang B, Zhou XC, Lan C. Impact of the alterations in the interstitial cells of Cajal on intestinal motility in post-infection irritable bowel syndrome. *Mol Med Rep* 2015; 11: 2735-2740 [PMID: 25484117 DOI: 10.3892/mmr.2014.3039]
 - 31 Hamodeh SA, Rehn M, Haschke G, Diener M. Mechanism of butyrate-induced hyperpolarization of cultured rat myenteric neurones. *Neurogastroenterol Motil* 2004; 16: 597-604 [PMID: 15500516 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2004.00545.x]
 - 32 Grider JR, Piland BE. The peristaltic reflex induced by short-chain fatty acids is mediated by sequential release of 5-HT and neuronal CGRP but not BDNF. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 292: G429-G437 [PMID: 16973914 DOI: 10.1152/ajpgi.00376.2006]
 - 33 Camilleri M, Odumbe I, Halawi H. Chemical and molecular factors in irritable bowel syndrome: current knowledge, challenges, and unanswered questions. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2016; 311: G777-G784 [PMID: 27609770 DOI: 10.1152/ajpgi.00242.2016]
 - 34 Shaidulloev IF, Sorokina DM, Sitdikov FG, Hermann A, Abdulkhakov SR, Sitdikova GF. Short chain fatty acids and colon motility in a mouse model of irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol* 2021; 21: 37 [PMID: 33499840 DOI: 10.1186/s12876-021-01613-y]
 - 35 蒙丹丽, 梁列新, 宋怀宇. 短链脂肪酸在肠道中的生理作用. *中国临床新医学* 2018; 11: 198-202 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-3806.2018.02.29]
 - 36 Michel L, Prat A. One more role for the gut: microbiota and blood brain barrier. *Ann Transl Med* 2016; 4: 15 [PMID: 26855951 DOI: 10.3978/j.issn.2305-5839.2015.10.16]
 - 37 Zhang JD, Liu J, Zhu SW, Fang Y, Wang B, Jia Q, Hao HF, Kao JY, He QH, Song LJ, Liu F, Zhu BL, Owyang C, Duan LP. Berberine alleviates visceral hypersensitivity in rats by altering gut

- microbiome and suppressing spinal microglial activation. *Acta Pharmacol Sin* 2021 [PMID: 33558654 DOI: 10.1038/s41401-020-00601-4]
- 38 Long X, Li M, Li LX, Sun YY, Zhang WX, Zhao DY, Li YQ. Butyrate promotes visceral hypersensitivity in an IBS-like model via enteric glial cell-derived nerve growth factor. *Neurogastroenterol Motil* 2018; 30: e13227 [PMID: 29052293 DOI: 10.1111/nmo.13227]
 - 39 Wu J, Cheng Y, Zhang R, Liu D, Luo YM, Chen KL, Ren S, Zhang J. P2Y1R is involved in visceral hypersensitivity in rats with experimental irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 6339-6349 [PMID: 28974901 DOI: 10.3748/wjg.v23.i34.6339]
 - 40 Xu D, Wu X, Grabauskas G, Owyang C. Butyrate-induced colonic hypersensitivity is mediated by mitogen-activated protein kinase activation in rat dorsal root ganglia. *Gut* 2013; 62: 1466-1474 [PMID: 22833396 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302260]
 - 41 Chen MX, Chen Y, Fu R, Liu SY, Yang QQ, Shen TB. Activation of 5-HT and NR2B contributes to visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome in rats. *Am J Transl Res* 2016; 8: 5580-5590 [PMID: 28078028]
 - 42 Defaye M, Nourrisson C, Baudu E, Lashermes A, Meynier M, Meleine M, Wawrzyniak I, Bonnin V, Barbier J, Chassaing B, Godfraind C, Gelot A, Barnich N, Ardid D, Bonnet M, Delbac F, Carvalho FA, Poirier P. Fecal dysbiosis associated with colonic hypersensitivity and behavioral alterations in chronically Blastocystis-infected rats. *Sci Rep* 2020; 10: 9146 [PMID: 32499543 DOI: 10.1038/s41598-020-66156-w]
 - 43 林日添, 吴维, 刘占举. 短链脂肪酸对肠黏膜稳态免疫调节作用的研究进展. *免疫学杂志* 2017; 33: 900-904 [DOI: 10.13431/j.cnki.immunolj.20170158]
 - 44 Bilotta AJ, Ma C, Yang W, Yu Y, Yu Y, Zhao X, Zhou Z, Yao S, Dann SM, Cong Y. Propionate Enhances Cell Speed and Persistence to Promote Intestinal Epithelial Turnover and Repair. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2021; 11: 1023-1044 [PMID: 33238220 DOI: 10.1016/j.jcmgh.2020.11.011]
 - 45 Xia Z, Han Y, Wang K, Guo S, Wu D, Huang X, Li Z, Zhu L. Oral administration of propionic acid during lactation enhances the colonic barrier function. *Lipids Health Dis* 2017; 16: 62 [PMID: 28335773 DOI: 10.1186/s12944-017-0452-3]
 - 46 Feng W, Wu Y, Chen G, Fu S, Li B, Huang B, Wang D, Wang W, Liu J. Sodium Butyrate Attenuates Diarrhea in Weaned Piglets and Promotes Tight Junction Protein Expression in Colon in a GPR109A-Dependent Manner. *Cell Physiol Biochem* 2018; 47: 1617-1629 [PMID: 29949795 DOI: 10.1159/000490981]
 - 47 Wang RX, Lee JS, Campbell EL, Colgan SP. Microbiota-derived butyrate dynamically regulates intestinal homeostasis through regulation of actin-associated protein synaptopodin. *Proc Natl Acad Sci USA* 2020; 117: 11648-11657 [PMID: 32398370 DOI: 10.1073/pnas.1917597117]
 - 48 杨芳, 严晶, 刘丽娜, 叶柏. 肠易激综合征病因及发病机制研究的新进展. *河北医科大学学报* 2020; 41: 987-992 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-3205.2020.08.027]
 - 49 张子悦, 马书进, 贺新月, 陶武贤, 童强. 肠易激综合征的发病机制及治疗研究进展. *临床消化病杂志* 2019; 31: 60-63 [DOI: 10.3870/lcxh.jissn.1005-541X.2019.01.17]
 - 50 Chen BR, Du LJ, He HQ, Kim JJ, Zhao Y, Zhang YW, Luo L, Dai N. Fructo-oligosaccharide intensifies visceral hypersensitivity and intestinal inflammation in a stress-induced irritable bowel syndrome mouse model. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 8321-8333 [PMID: 29307992 DOI: 10.3748/wjg.v23.i47.8321]
 - 51 Lee KN, Lee OY. The Role of Mast Cells in Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterol Res Pract* 2016; 2016: 2031480 [PMID: 28115927 DOI: 10.1155/2016/2031480]
 - 52 Russo R, De Caro C, Avagliano C, Cristiano C, La Rana G, Mattace Raso G, Berni Canani R, Meli R, Calignano A. Sodium butyrate and its synthetic amide derivative modulate nociceptive behaviors in mice. *Pharmacol Res* 2016; 103: 279-291 [PMID: 26675718 DOI: 10.1016/j.phrs.2015.11.026]
 - 53 Nozu T, Miyagishi S, Nozu R, Takakusaki K, Okumura T. Butyrate inhibits visceral allodynia and colonic hyperpermeability in rat models of irritable bowel syndrome. *Sci Rep* 2019; 9: 19603 [PMID: 31862976 DOI: 10.1038/s41598-019-56132-4]
 - 54 Liu H, Wang J, He T, Becker S, Zhang G, Li D, Ma X. Butyrate: A Double-Edged Sword for Health? *Adv Nutr* 2018; 9: 21-29 [PMID: 29438462 DOI: 10.1093/advances/nmx009]
 - 55 Hiippala K, Jouhten H, Ronkainen A, Hartikainen A, Kainulainen V, Jalanka J, Satokari R. The Potential of Gut Commensals in Reinforcing Intestinal Barrier Function and Alleviating Inflammation. *Nutrients* 2018; 10 [PMID: 30060606 DOI: 10.3390/nu10080988]
 - 56 Markowiak-Kopeć P, Śliżewska K. The Effect of Probiotics on the Production of Short-Chain Fatty Acids by Human Intestinal Microbiome. *Nutrients* 2020; 12 [PMID: 32316181 DOI: 10.3390/nu12041107]
 - 57 Moens F, Van den Abbeele P, Basit AW, Dodoo C, Chatterjee R, Smith B, Gaisford S. A four-strain probiotic exerts positive immunomodulatory effects by enhancing colonic butyrate production in vitro. *Int J Pharm* 2019; 555: 1-10 [PMID: 30445175 DOI: 10.1016/j.ijpharm.2018.11.020]
 - 58 Cremon C, Guglielmetti S, Gargari G, Taverniti V, Castellazzi AM, Valsecchi C, Tagliacarne C, Fiore W, Bellini M, Bertani L, Gambaccini D, Cicala M, Germanà B, Vecchi M, Pagano I, Barbaro MR, Bellacosa L, Stanghellini V, Barbara G. Effect of Lactobacillus paracasei CNCM I-1572 on symptoms, gut microbiota, short chain fatty acids, and immune activation in patients with irritable bowel syndrome: A pilot randomized clinical trial. *United European Gastroenterol J* 2018; 6: 604-613 [PMID: 29881616 DOI: 10.1177/2050640617736478]
 - 59 Boesmans L, Valles-Colomer M, Wang J, Eeckhaut V, Falony G, Ducatelle R, Van Immerseel F, Raes J, Verbeke K. Butyrate Producers as Potential Next-Generation Probiotics: Safety Assessment of the Administration of Butyricococcus pullicaecorum to Healthy Volunteers. *mSystems* 2018; 3 [PMID: 30417112 DOI: 10.1128/mSystems.00094-18]
 - 60 冯超, 赵鹏娜, 韩晓强, 温杨宁, 孙海鹰. 丁酸梭菌在医学领域中的研究进展. *中国微生态学杂志* 2019; 31: 370-373 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201903027]
 - 61 Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, Prescott SL, Reimer RA, Salminen SJ, Scott K, Stanton C, Swanson KS, Cani PD, Verbeke K, Reid G. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 14: 491-502 [PMID: 28611480 DOI: 10.1038/nrgastro.2017.75]
 - 62 Araújo DFS, Guerra GCB, Júnior RFA, Antunes de Araújo A, Antonino de Assis PO, Nunes de Medeiros A, Formiga de Sousa YR, Pintado MME, Gálvez J, Queiroga RCRDE. Goat whey ameliorates intestinal inflammation on acetic acid-induced colitis in rats. *J Dairy Sci* 2016; 99: 9383-9394 [PMID: 27771081 DOI: 10.3168/jds.2016-10930]
 - 63 Oliver L, Ramió-Pujol S, Amoedo J, Malagón M, Serrano M, Bahí A, Lluansí A, Torrealba L, Busquets D, Pardo L, Serra-Pagès M, Aldegue X, Garcia-Gil J. A Novel Grape-Derived Prebiotic Selectively Enhances Abundance and Metabolic Activity of Butyrate-Producing Bacteria in Faecal Samples. *Front Microbiol* 2021; 12: 639948 [PMID: 33833742 DOI: 10.3389/fmicb.2021.639948]
 - 64 Azpiroz F, Dubray C, Bernalier-Donadille A, Cardot JM, Accarino A, Serra J, Wagner A, Respondek F, Dapoigny M. Effects of scFOS on the composition of fecal microbiota and anxiety in patients with irritable bowel syndrome: a randomized, double blind, placebo controlled study. *Neurogastroenterol Motil* 2017; 29 [PMID: 27477485 DOI: 10.1111/nmo.12911]
 - 65 Hustoft TN, Hausken T, Ystad SO, Valeur J, Brokstad K, Hatlebakk

- JG, Lied GA. Effects of varying dietary content of fermentable short-chain carbohydrates on symptoms, fecal microenvironment, and cytokine profiles in patients with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2017; 29 [PMID: 27747984 DOI: 10.1111/nmo.12969]
- 66 Valeur J, Røseth AG, Knudsen T, Malmstrøm GH, Fiennes JT, Midtvedt T, Berstad A. Fecal Fermentation in Irritable Bowel Syndrome: Influence of Dietary Restriction of Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides and Polyols. *Digestion* 2016; 94: 50-56 [PMID: 27487397 DOI: 10.1159/000448280]
- 67 Yan R, Murphy M, Genoni A, Marlow E, Dunican IC, Lo J, Andrew L, Devine A, Christophersen CT. Does Fibre-fix provided to people with irritable bowel syndrome who are consuming a low FODMAP diet improve their gut health, gut microbiome, sleep and mental health? A double-blinded, randomised controlled trial. *BMJ Open Gastroenterol* 2020; 7 [PMID: 32816830 DOI: 10.1136/bmjgast-2020-000448]
- 68 El-Salhy M, Hatlebakk JG, Gilja OH, Bråthen Kristoffersen A, Hausken T. Efficacy of faecal microbiota transplantation for patients with irritable bowel syndrome in a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Gut* 2020; 69: 859-867 [PMID: 31852769 DOI: 10.1136/gutjnl-2019-319630]
- 69 El-Salhy M, Valeur J, Hausken T, Gunnar Hatlebakk J. Changes in fecal short-chain fatty acids following fecal microbiota transplantation in patients with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2021; 33: e13983 [PMID: 32945066 DOI: 10.1111/nmo.13983]
- 70 Chen QY, Yang B, Tian HL, Lin ZL, Zhao D, Ye C, Zhang XY, Qin HL, Li N. [Association between the clinical efficacy of fecal microbiota transplantation in recipients and the choice of donor]. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi* 2020; 23: 69-76 [PMID: 32594729 DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20200417-00222]
- 71 El-Salhy M, Casen C, Valeur J, Hausken T, Hatlebakk JG. Responses to faecal microbiota transplantation in female and male patients with irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2021; 27: 2219-2237 [PMID: 34025075 DOI: 10.3748/wjg.v27.i18.2219]
- 72 刘世锋, 罗玉霜, 刘佩琳, 康信聪, 王蕾, 伍睿宇, 刘东波. 黄芩提取物对人体肠道菌群及短链脂肪酸的影响. *中国食物与营养* 2021; 27: 49-53 [DOI: 10.19870/j.cnki.11-3716/ts.20201010.001]
- 73 花海莹, 李雪晴, 刘吉华. 生脉散对人肠道菌群失衡的调节作用. *中国药科大学学报* 2016; 47: 95-100 [DOI: 10.11665/j.jssn.1000-5048.20160114]
- 74 Chen L, Xu WL, Pei LX, Wu XL, Geng H, Guo J, Sun JH. [Effect of Tiaoshen Jianpi acupuncture therapy on gut microbiota and fecal short-chain fatty acids in patients with diarrhea type irritable bowel syndrome]. *Zhongguo Zhen Jiu* 2021; 41: 137-141 [PMID: 33788460 DOI: 10.13703/j.0255-2930.20200205-k0002]

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 © 2021 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: $^aP<0.05$, $^bP<0.01$ ($P>0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 P 值, 则 $^cP<0.05$, $^dP<0.01$; 第 3 套为 $^eP<0.05$, $^fP<0.01$. 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 , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 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 $7.5\text{ cm} \times 4.5\text{ cm}$, 必须使用双面胶条黏贴在正文内, 不能使用浆糊黏贴. (5) 致谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

非选择性 β 受体阻滞剂对晚期慢性肝病炎症因子及预后的影响

王艳娇, 朱雅碧, 魏雯佳

王艳娇, 朱雅碧, 丽水市人民医院消化内科 浙江省丽水市 323000

魏雯佳, 丽水市人民医院肝病科 浙江省丽水市 323000

王艳娇, 主治医师, 硕士, 研究方向为消化内科疾病诊治.

作者贡献分布: 王艳娇负责课题设计、文稿撰写及投稿; 朱雅碧负责资料收集; 魏雯佳负责对研究数据进行归纳及统计学处理

通讯作者: 王艳娇, 主治医师, 硕士, 323000, 浙江省丽水市莲都区大众街15号, 丽水市人民医院消化内科. wyajiao@163.com

收稿日期: 2021-06-08

修回日期: 2021-07-29

接受日期: 2021-08-24

在线出版日期: 2021-10-08

Effect of non-selective β -receptor blockers on inflammatory factors and prognosis in advanced chronic liver disease

Yan-Jiao Wang, Ya-Bi Zhu, Wen-Jia Wei

Yan-Jiao Wang, Ya-Bi Zhu, Department of Gastroenterology, The People's Hospital of Lishui City, Lishui 323000, Zhejiang Province, China

Wen-Jia Wei, Department of Hepatology, The People's Hospital of Lishui City, Lishui 323000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Yan-Jiao Wang, Attending Physician, Master, Department of Gastroenterology, The People's Hospital of Lishui City, No. 15 Dazhong Street, Liandu District, Lishui 323000, Zhejiang Province, China. wyajiao@163.com

Received: 2021-06-08

Revised: 2021-07-29

Accepted: 2021-08-24

Published online: 2021-10-08

Abstract

BACKGROUND

Non-selective β -blockers (NSBBs) are the main treatment for portal hypertension in the context of liver cirrhosis. Studies of acute-on-chronic liver failure in patients with liver cirrhosis have shown that the application of NSBBs decreases the grades of liver failure, white blood cell count (WBC), and plasma C reactive protein (CRP) levels, suggesting that NSBBs have anti-inflammatory effects.

AIM

To determine the effects of NSBBs on inflammatory factors and prognosis in advanced chronic liver disease based on a competitive risk model.

METHODS

A total of 319 patients with advanced chronic liver disease treated with NSBBs at our hospital were included. The changes of hepatic venous pressure gradient (HVPG) and inflammatory factor levels before and after treatment were compared. A competitive risk model was used to analyze the effect of changes in WBC after treatment on the decompensation rate and liver-related mortality.

RESULTS

HVPG, WBC, and CRP after NSBBs treatment were significantly lower than the values before treatment ($P < 0.05$). Taking liver transplantation and non-liver-related deaths as competitive risks, it was found that WBC response (decreased by $\geq 20\%$) can reduce the risk of further decompensation in patients with baseline decompensation (hazard ratio [HR] = 0.708). WBC response was identified to be an independent predictor of liver-related survival in patients without liver transplantation (HR = 0.582). WBC response increased the

risk of liver-related death in liver transplant patients (HR = 1.759).

CONCLUSION

NSBBs help to improve the inflammatory response in advanced chronic liver disease, which is more obvious in Child-Pugh C patients. A decrease of $\geq 20\%$ in WBC can reduce the risk of liver-related death in patients with further decompensation and without liver transplantation.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Competitive risk model; Non-selective β-blockers; Advanced chronic liver disease; Inflammatory factors

Citation: Wang YJ, Zhu YB, Wei WJ. Effect of non-selective β-receptor blockers on inflammatory factors and prognosis in advanced chronic liver disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(19): 1110-1117

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i19/1110.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i19.1110>

摘要

背景

非选择性β受体阻滞剂(non-selective β-blockers, NSBBs)是肝硬化背景下门静脉高压症的主要治疗方法,肝硬化患者慢加急性肝衰竭的研究表明,应用NSBBs后慢加急性肝衰竭分级、白细胞计数以及血浆C反应蛋白(C reactive protein, CRP)水平降低,进而提出NSBBs具有抗炎作用。

目的

基于竞争风险模型分析NSBBs对晚期慢性肝病炎症因子及预后的影响。

方法

收集本院使用NSBBs治疗的晚期慢性肝病患者319例,比较治疗前后肝静脉压力梯度(hepatic venous pressure gradient, HVPG)及炎症因子水平变化,采用竞争风险模型分析治疗后白细胞计数(white blood cell count, WBC)变化对失代偿率及肝相关病死率的影响。

结果

NSBBs治疗后HVPG、WBC及C反应蛋白比治疗前明显降低($P < 0.05$)。将肝移植和非肝相关病死设为竞争风险,发现WBC应答(下降 $\geq 20\%$)可降低基线失代偿患者的进一步失代偿风险(HR = 0.708); WBC应答是无肝移植者肝相关生存的独立预测因子(HR = 0.582); WBC应答增加了肝移植者肝相关病死风险(HR = 1.759)。

结论

NSBBs有助于改善晚期慢性肝病的炎症反应,且在

Child-Pugh C级患者中表现更明显, WBC下降 $\geq 20\%$ 可降低进一步失代偿及无肝移植者肝相关病死风险。

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 竞争风险模型; 非选择性β受体阻滞剂; 晚期慢性肝病; 炎症因子

核心提要: 国外多项研究表明, 非选择性β受体阻滞剂(non-selective β-blockers, NSBBs)还可明显减轻全身性炎症反应, 但尚未明确NSBBs对全身性炎症的抗炎作用是否有助于改善此类临床结局。因此, 本研究采用竞争风险模型分析NSBBs对晚期慢性肝病炎症因子及预后的影响, 以供临床借鉴。

文献来源: 王艳娇, 朱雅碧, 魏雯佳. 非选择性β受体阻滞剂对晚期慢性肝病炎症因子及预后的影响. *世界华人消化杂志* 2021; 29(19): 1110-1117

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i19/1110.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i19.1110>

0 引言

晚期慢性肝病是全球普遍存在的严重健康问题, 与高发病率和高病死率有关^[1]。门静脉高压是慢性肝病的重要病理变化, 具有临床意义的门静脉高压症[肝静脉压力梯度(hepatic venous pressure gradient, HVPG) ≥ 10 mm Hg]发展会导致肝失代偿和肝硬化其他并发症^[2]。目前认为, 门静脉高压症患者胃肠道粘膜屏障的改变可导致病理性细菌移位, 进而引起内皮功能障碍和全身性炎症反应^[3]。而晚期肝硬化患者的白细胞计数(white blood cell count, WBC), 血浆C反应蛋白(C reactive protein, CRP)等全身炎症标志物, 以及白介素6(interleukin-6, IL-6)和降钙素(procalcitonin, PCT)等促炎细胞因子可呈现出明显升高的趋势^[4,5]。普萘洛尔、卡维地洛等非选择性β受体阻滞剂(Non-selective beta blockers, NSBBs)是预防原发性和继发性出血的重要药物, 其可降低静脉曲张破裂出血、腹水以及其他代偿失调事件的风险^[6]。此外, 国外多项研究表明, NSBBs还可明显减轻全身性炎症反应^[7,8], 但尚未明确NSBBs对全身性炎症的抗炎作用是否有助于改善此类临床结局。因此, 本研究采用竞争风险模型分析NSBBs对晚期慢性肝病炎症因子及预后的影响, 以供临床借鉴。

1 材料和方法

1.1 材料 一般资料: 回顾性收集本院2013-01/2020-02使用NSBBs治疗的晚期慢性肝病患者319例。纳入标准: (1)根据瞬时弹性成像、组织学和(或)放射学或典型肝硬化临床表现诊断为晚期慢性肝病; (2)年龄 ≥ 18 岁; (3)

HVPG基线水平 ≥ 10 mm Hg; (4)有NSBBs治疗后第二次HVPG检测数据; (5)本研究所需实验室数据完整. 排除标准: (1)肝细胞癌; (2)肝移植; (3)窦性血管性肝病; (4)经颈静脉肝内门体静脉内支架分流术; (5)两次HVPG检测期间实施抗病毒治疗或存在活动性感染. 本研究已获得医院伦理委员会批准, 回顾性研究免除患者知情同意书.

1.2 方法

1.2.1 晚期慢性肝病定义: 有病毒性肝炎, 长期大量饮酒等可能引发肝硬化的病史, 临床表现主要为肝功能减退和门静脉高压, B超或CT提示肝硬化以及内镜发现食管胃底静脉曲张, 组织病理学提示肝脏弥漫性纤维化、再生结节及假小叶形成.

1.2.2 HVPG检测: 监测前嘱患者空腹 >2 h并静息15 min, 监护仪连接压力传感器, 然后将连接管内空气排净, 在患者腋中线水平固定换能器并接通大气校零; 常规消毒铺巾和局麻, 右侧颈内静脉穿刺, 先行肝静脉造影选择最佳测压静脉血管, 然后经导丝引入球囊导管并连接压力转换器连接管, 对肝静脉自由压和肝静脉楔压进行2次测量, 最终根据公式计算出肝静脉压力梯度(取2次测量计算所得的平均值)^[9].

1.2.3 全身性炎症生物标志物检测: 分别于肝静脉压力梯度基线测量以及随访第二次测量时, 抽取患者外周血检测WBC、CRP、IL-6以及PCT水平. 其中WBC、CRP等常规实验室参数采用标准化实验室方法测定, IL-6以及PCT采用化学发光免疫测定法测定.

1.2.4 基线时疾病失代偿定义: 分析患者病史记录, 存在如下失代偿事件则定义为基线时失代偿: (1)食管静脉曲张破裂出血史. 确诊胃底-食管静脉曲张的患者通过内镜观察到食管静脉曲张活动性出血或上消化道出血; (2)合并腹水或经腹腔大量穿刺放液史; (3)肝性脑病入院史.

1.2.5 随访临床结局事件定义: 在随访期间发现以下事件则判定为首次或进一步失代偿: (1)食管静脉曲张破裂出血; (2)利尿治疗时出现明显腹水或需要腹腔大量穿刺放液/经颈静脉肝内门体静脉内支架分流术控制; (3)因肝性脑病入院(WestHaven III-IV级)或开始肝性脑病治疗; (4)自发性细菌性腹膜炎. 腹水多形核白细胞计数 $\geq 250/\text{mm}^3$ ^[10], 且无其他腹腔内感染源; (5)因其他重大感染入院; (6)慢加急性肝衰竭; (7)与肝相关病死. 包括肝衰竭、肝性脑病、肝肾综合征、食管胃底静脉曲张破裂出血、肝硬化相关感染、肝肺综合征等肝硬化相关并发症或者与肝代偿失调有关的任何事件导致的病死, 或无明显的非肝相关病死原因而因肝细胞癌导致的病死; (8)非肝相关病死. 除外所有肝相关病死事件导致的病死.

1.3 观察与评价 分析所有可能对结局具有临床意义的数

据, 以及患者HVPG基线测量(治疗前)至第二次测量时(治疗后)全身炎症指标变化; 分别记录基线有无失代偿患者治疗后首次失代偿(基线无失代偿)、进一步失代偿(基线时有失代偿)、肝相关病死和肝移植情况, 以及上述事件出现的时间; 分析WBC反应最佳临界值及其对预后的预测价值.

统计学处理 本研究数据采用SPSS 26.0和R软件进行分析. 定性数据采用例数和构成比表示, 组间比较采用 χ^2 或Fisher精确检验; 定量数据经正态性检验, 符合正态分布采用(mean $\pm$ SD)表示, 非正态分布则采用中位数(四分位间距)表示, 根据变量特点采用 t 检验、Mann-Whitney U 检验、方差分析或Kruskal-Wallis检验; 使用Kaplan-Meier法和log-rank检验分析与时间相关事件; 采用ROC曲线确定WBC预测肝相关病死率的最佳应答临界值. 在R软件的Cmprsk程序包中采用Fine和Gray提出的竞争风险回归法^[11], 将肝移植和非肝相关的病死设为竞争风险, 分析NSBBs相关的炎症水平变化对代偿失调和肝相关病死风险的影响. 在所有模型中, 均将WBC降低 $\geq 20\%$ 作为NSBBs相关全身性炎症水平改善的替代标志物, 并筛选出单因素分析存在差异的变量($P \leq 0.10$)进行多因素分析, $P < 0.05$ 则说明具有统计学意义.

2 结果

2.1 患者一般资料 入选的319例患者中, 男239例, 女80例; 中位年龄57 (43, 64)岁; 病因: 病毒性肝炎179例, 酒精性肝炎71例, 酒精性肝炎+病毒性肝炎22例, 其他47例; Child-Pugh分级: A级78例, B级167例, C级74例; 肝硬化程度: 失代偿期239例, 代偿期80例; 静脉曲张: 有306例, 无13例; 出血史: 有99例, 无220例; 腹水严重程度: 少量121例, 中量138例, 大量60例; 肝性脑病: 有96例, 无223例; HVPG基线值为20 (16, 24) mm Hg; 终末期肝病模型(MELD-Na)中位评分11 (8, 17)分.

2.2 NSBBs治疗情况及其对炎症因子的影响 319例晚期慢性肝病患者中, 有198例使用卡维地洛治疗, 121例使用普萘洛尔治疗; 除了16例(5.02%)患者在两次HVPG检测期间使用利福昔明预防肝性脑病外, 其余患者均未使用任何抗生素. 在采用NSBBs治疗后进行再次行HVPG检测的中位时间为33 (27, 43)d, 治疗后HVPG应答情况: 降低 $<10\%$ 者25例, 降低10%-19%者182例, 降低20%者112例. NSBBs治疗后患者的HVPG、WBC及CRP相比治疗前明显降低($P < 0.05$). 见表1.

2.3 WBC应答组与非应答组相关指标比较 ROC曲线确定WBC预测肝相关病死率的临界值为WBC降低20%, 曲线下面积为0.825, 约登指数为0.640; 以此为依据对患者

表 1 非选择性β受体阻滞剂治疗后晚期慢性肝病患者肝静脉压力梯度及炎症因子的变化[M(P25, P75)]

项目	治疗前	治疗后	Δ(%)	Z	P
HVPG (mm Hg)	20 (16, 24)	18 (13, 21)	-12 (-25, 0)	6.193	<0.001
WBC (g/L)	4.80 (3.27, 6.51)	4.63 (3.19, 6.24)	-2 (-18, +13)	2.295	0.019
CRP (mg/dL)	0.49 (0.18, 1.09)	0.34 (0.16, 0.88)	-14 (-45, +18)	8.204	<0.001
PCT (ng/mL)	0.14 (0.06, 0.19)	0.11 (0.07, 0.17)	-3 (-26, +20)	1.516	0.301
IL-6 (pg/mL)	10.75 (6.64, 23.85)	11.39 (6.51, 21.54)	-8 (-39, +35)	1.305	0.496

HVPG: 肝静脉压力梯度; WBC: 白细胞计数; CRP: C反应蛋白; PCT: 降钙素; IL-6: 白介素6.

表 2 白细胞计数应答组与非应答组基线时相关指标比较[M(P25, P75)/例(%)]

项目	应答组(n = 96)	非应答组(n = 223)	Z	P
Child-Pugh分级			-3.654	<0.001
A	14 (14.58)	76 (34.08)		
B	44 (45.83)	91 (40.81)		
C	38 (39.58)	56 (25.11)		
HVPG (mm Hg)	21 (17, 25)	20 (18, 24)	1.141	0.133
WBC (g/L)	6.17 (4.59, 8.46)	4.26 (3.09, 6.14)	7.329	<0.001
CRP (mg/dL)	0.81 (0.34, 1.65)	0.40 (0.17, 0.93)	10.016	<0.001
PCT (ng/mL)	0.16 (0.09, 0.25)	0.13 (0.06, 0.18)	1.849	0.072
IL-6 (pg/mL)	11.64 (6.96, 34.59)	9.98 (6.07, 21.25)	1.082	0.175

HVPG: 肝静脉压力梯度; WBC: 白细胞计数; CRP: C反应蛋白; PCT: 降钙素; IL-6: 白介素6.

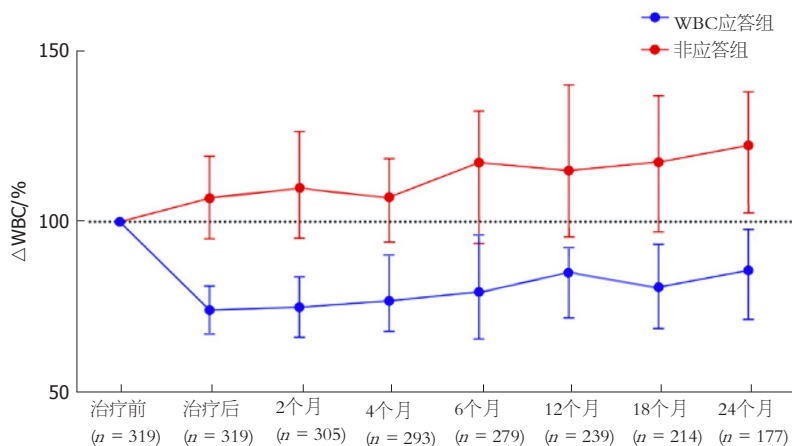


图 1 两组随访24 mo内白细胞计数与基线时相比的中位百分比变化。

进行分组, 其中WBC应答组96例, 非应答组223例, 两组基线时的Child-Pugh分级、WBC以及CPS比较有统计学意义($P < 0.05$), 见表2。两组年龄、性别、肝硬化程度、腹水严重程度及转氨酶等无统计学意义的指标因篇幅过大在此不赘述。此外, WBC应答组随访24 mo内的WBC及CRP水平与基线时相比的中位百分比降低幅度明显低于非应答组, 见图1、图2。

2.4 WBC应答对治疗后失代偿及肝相关病死情况的影响 319例患者采用NSBBs治疗后随访时间2-65 mo, 中

位随访时间为35 mo。19例(5.96%)接受了肝移植, 120例(37.62%)和17例(5.33%)的患者因肝相关和非肝相关原因病死, 随访期间有27例(8.46%)被诊断为肝细胞癌。

基线无失代偿患者随访情况(共80例): 因肝相关原因病死者有12例(15.00%), WBC应答组与非应答组肝相关病死情况无统计学意义(log-rank检验 $\chi^2 = 0.729$, $P = 0.407$); 因非肝相关原因病死者有3例(3.75%), WBC应答组与非应答组非肝相关病死情况无统计学意义(log-rank检验 $\chi^2 = 0.684$, $P = 0.450$); 接受肝移植者有4例(5.00%),

表 3 单因素和多因素竞争风险模型分析

项目	单因素分析			多因素分析		
	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
基线无失代偿者首次失代偿的危险因素						
WBC应答(下降≥20%)	0.680	0.182–1.639	0.315	–	–	–
白蛋白(g/L)	0.971	0.842–1.040	0.267	–	–	–
MELD–Na评分(分)	1.163	1.032–1.290	0.022	1.140	1.026–1.279	0.030
治疗后的HVPG (mm Hg)	1.120	0.979–1.130	0.064	–	–	–
基线失代偿者进一步失代偿的危险因素						
WBC应答(下降≥20%)	0.693	0.470–0.953	0.028	0.708	0.479–0.974	0.034
腹水严重程度	1.298	0.945–1.907	0.091	–	–	–
白蛋白(g/L)	0.980	0.942–1.027	0.070	–	–	–
MELD–Na评分(分)	1.027	0.984–1.061	0.079	–	–	–
治疗后的HVPG (mm Hg)	1.039	1.028–1.189	<0.001	1.031	1.021–1.120	0.005
无移植者肝相关病死率的危险因素						
WBC应答(下降≥20%)	0.673	0.437–1.031	0.092	0.582	0.361–0.798	0.014
年龄(每增加10岁)	1.250	1.110–1.582	0.003	1.220	1.082–1.446	0.019
白蛋白(g/L)	0.960	0.920–0.975	<0.001	0.968	0.912–0.980	0.034
MELD–Na评分(分)	1.036	1.011–1.127	0.028	–	–	–
治疗后的HVPG (mm Hg)	1.075	1.021–1.140	<0.001	1.065	1.006–1.107	0.029

HVPG: 肝静脉压力梯度; WBC: 白细胞计数。

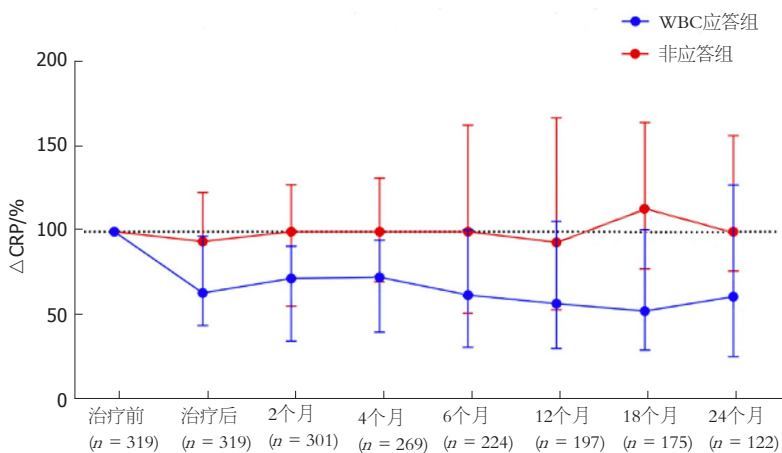


图 2 两组随访24 mo内C反应蛋白与基线时相比的中位百分比变化。

WBC应答组与非应答组肝移植情况无统计学意义(log-rank检验 $\chi^2 = 0.094$, $P = 0.941$); 发生首次失代偿事件者有35例(43.75%), WBC应答组与非应答组非肝相关病死情况无统计学意义(log-rank检验 $\chi^2 = 1.301$, $P = 0.218$), 见图3。

基线失代偿患者随访情况(共239例): 因肝相关原因病死者有108例(45.19%), WBC应答组与非应答组肝相关病死情况无统计学意义(log-rank检验 $\chi^2 = 1.586$, $P = 0.149$); 因非肝相关原因病死者有14例(5.86%), WBC应答组与非应答组非肝相关病死情况无统计学意义(log-rank检验 $\chi^2 = 0.517$, $P = 0.695$); 接受肝移植者有15例(6.28%),

WBC应答组与非应答组肝移植情况有统计学意义(log-rank检验 $\chi^2 = 6.812$, $P = 0.007$); 发生进一步失代偿事件者有35例(43.75%), WBC应答组与非应答组进一步失代偿情况无统计学意义(log-rank检验 $\chi^2 = 1.843$, $P = 0.090$), 见图4。

2.5 WBC应答对随访失代偿率及无移植肝相关病死率的影响 将肝移植和非肝相关病死设为竞争风险, 发现WBC应答可降低基线失代偿患者的进一步失代偿风险($HR = 0.708$, $P < 0.05$), 见图5、表3。WBC应答是无肝移植者肝相关生存的独立预测因子($HR = 0.582$, $P < 0.05$), 见图6、表3。WBC应答增加了肝移植者肝相关病死风险

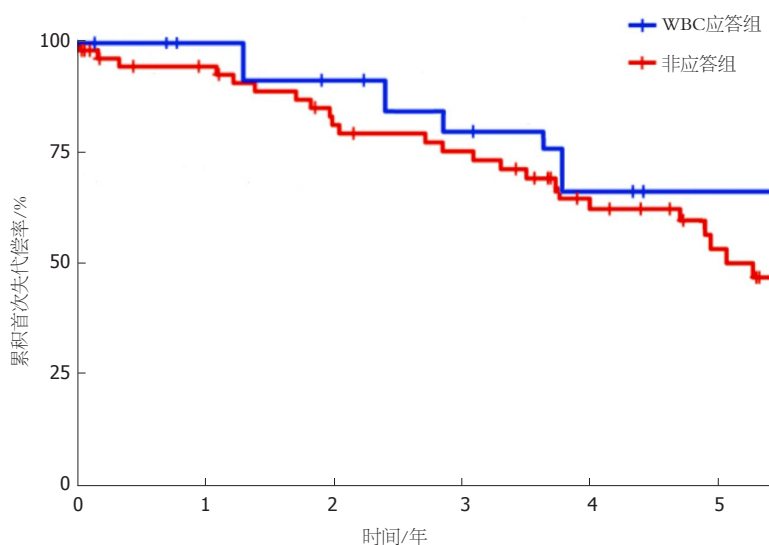


图 3 基线无失代偿患者首次失代偿情况Kaplan-Meier法分析.

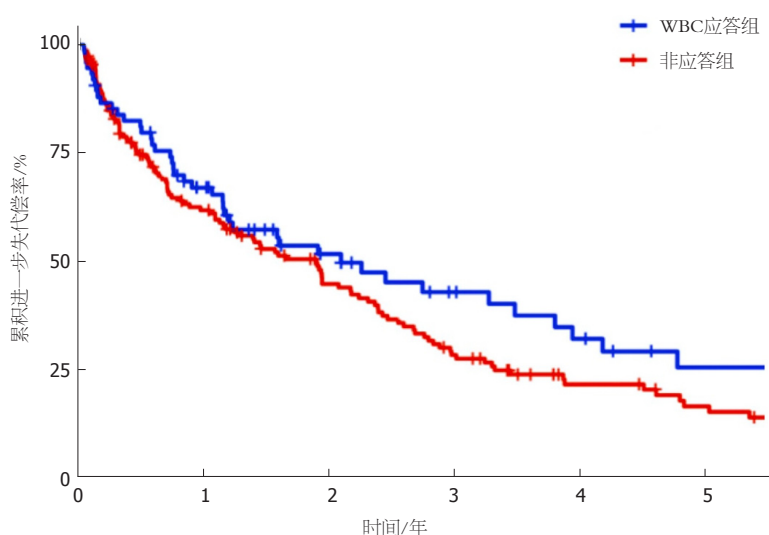


图 4 基线失代偿患者进一步失代偿情况Kaplan-Meier法分析.

(HR = 1.759, 95%CI = 1.087-2.984, $P = 0.040$), 见图6.

3 讨论

NSBBs治疗可降低门静脉血流速度及肝内血管阻力, 改善门静脉高压状态^[12]. 同时, NSBBs对肝硬化患者还具有抗炎、促进肠动力作用(抑制肠道细菌移位、改善肠道通透性等)^[13]. 国外Mookerjee等^[14]学者一项针对慢加急性肝衰竭患者的研究也发现, NSBBs治疗可降低此类患者的全身炎症严重程度, 提高生存率. 但目前关于NSBBs潜在抗炎作用的临床证据仍十分有限, 而且尚未明确其抗炎作用是否能够预测晚期慢性肝病患者的长期预后^[15].

本研究结果发现, 在使用NSBBs治疗后, 晚期慢性肝病患者的HVPg、WBC、CRP水平明显降低, 进一步

证实了NSBBs的预防出血和抗炎作用; 但值得注意的是, 晚期慢性肝病肝硬化可致门脉高压、脾亢, 从而导致白细胞计数减少, 理论上说药物如果能有效降低门脉压、减轻脾亢则白细胞计数会增加, 本研究NSBBs治疗后HVPg降低的同时WBC也明显降低, 可能与NSBBs的抗炎作用较强有关. 刘晓燕等^[13]文献综述也报道, NSBBs能增强肝硬化患者肠动力、减少菌群移位以及阻止内皮细胞功能恶化, 从而降低系统性炎症反应, 而且控制脾亢影响因素后, WBC与NSBBs的使用呈负相关. 此外, 本研究结果还发现WBC应答组基线WBC、CRP水平及Child-Pugh分级更高, 提示肝硬化严重程度是系统性炎症状态的主要决定因素, Costa等^[16]研究也发现肝硬化严重程度与细菌移位之间的密切联系, 其可能是驱动全身性炎症反应的关键机制, 说明此类患者采用NSBB治疗

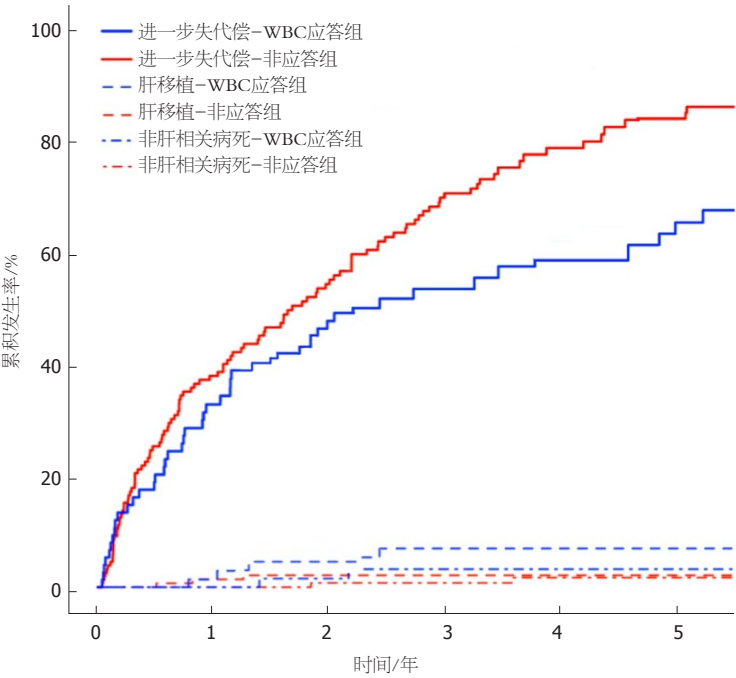


图 5 白细胞计数是否应答对进一步失代偿影响的累积风险曲线.

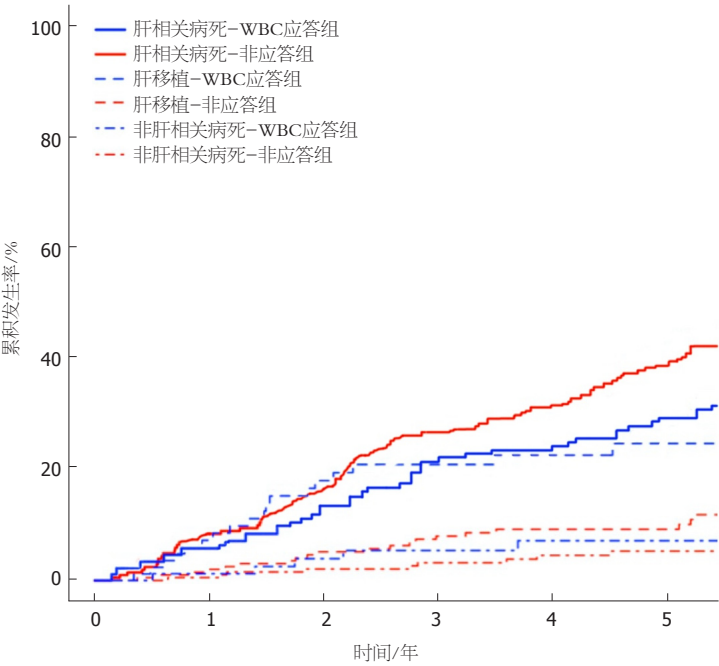


图 6 白细胞计数是否应答对无移植肝相关病死影响的累积风险曲线.

的抗炎作用更强. 同时, 本研究还发现WBC应答组随访24 mo内的WBC及CRP水平降低更加明显, 且能够在随访期间始终能维持在较低水平, 提示NSBBs对晚期慢性肝病炎症状态的改善作用是可持续的.

既往晚期慢性肝病患者随访过程中常常存在诸多右删失数据(如失访、病死等), 导致无法观察到终点事件, 而且还存在多个相互竞争的事件(如非肝相关病死与

进一步失代偿、非肝相关病死与肝相关病死等), 既往学者采用传统的COX回归分析存在HR值偏倚较大等诸多弊端^[17,18], 而竞争风险模型则能较好的解决上述问题. 为了进一步明确WBC应答临界值(下降 $\geq 20\%$)对晚期慢性肝病患者进一步失代偿及无移植肝相关病死的预测价值, 本研究采用竞争风险模型进行了研究, 将肝移植和非肝相关病死设为竞争风险, 结果发现除了一些公认的

危险因素外, 在NSBBs治疗下达到WBC应答不但可降低基线失代偿患者进一步失代偿风险, 还有助于降低晚期慢性肝病患者与肝相关死亡率。因此, NSBBs治疗后监测WBC可能是一种简单且可行度较高的临床工具, 有助于医生在随访中及时评估患者的预后效果。此外, 本研究从竞争风险模型中还发现, 在随访期间WBC反应还与较高的肝移植率相关。分析原因可能在于WBC应答者在基线时疾病处于更晚期, 此类患者接受肝移植的概率更大, 同时NSBBs治疗后全身性炎症的改善可能有助于延长生存期直到接受移植。

本研究可能存在的弊端: (1)临床中难免会碰到实施抗病毒治疗或存在活动性感染的患者, 还有部分需行经颈静脉肝内门体静脉内支架分流术, 将上述两类患者排除在外可能忽略了疾病自然进程对研究结果的潜在影响; (2)疾病若发展为慢加急性肝衰竭, 不能排除医生可能选择暂时中断有肾功能不全风险患者的NSBBs治疗, 从而限制了慢加急性肝衰竭背景下NSBBs治疗的潜在作用; (3)考虑到WBC应答者疾病更严重, 其全身炎症反应的减轻可能受解决急性失代偿事件的影响而非NSBBs治疗作用, 但本研究大多数患者在基线时疾病稳定, 且应答组与非应答组基线时HVP等指标并无差异, 应该能减小上述原因导致的偏倚; (4)可能存在部分患者对NSBBs治疗暂时性依从, 使全身性炎症反弹至基线水平引发感染, 并导致肝性脑病或慢加急性肝衰竭的发生。

4 结论

综上所述, NSBBs有助于改善晚期慢性肝病的炎症反应, 且在Child-Pugh C级患者中表现更明显, WBC下降≥20%可降低进一步失代偿及无肝移植者肝相关病死风险, 临床中值得引起重视, 并充分考虑药物的多重作用, 尽最大努力改善患者预后。

5 参考文献

- 1 Pimpin L, Cortez-Pinto H, Negro F, Corbould E, Lazarus JV, Webber L, Sherrin N; EASL HEPALHEALTH Steering Committee. Burden of liver disease in Europe: Epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies. *J Hepatol* 2018; 69: 718-735 [PMID: 29777749 DOI: 10.1016/j.jhep.2018.05.011]
- 2 韦炜, 洪依萍. 肝硬化门静脉高压相关并发症的防治原则. *临床肝胆病杂志* 2021; 37: 22-25 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.01.005]
- 3 郑磊, 罗蒙. 肝硬化门静脉高压症的基础研究进展. *肝胆胰外科杂志* 2019; 31: 254-257 [DOI: 10.11952/j.issn.1007-1954.2019.04.014]
- 4 Simbrunner B, Mandorfer M, Trauner M, Reiberger T. Gut-liver axis signaling in portal hypertension. *World J Gastroenterol* 2019; 25: 5897-5917 [PMID: 31660028 DOI: 10.3748/wjg.v25.i39.5897]
- 5 张燕, 扎西吉, 咸育婷, 魏连存. 血清炎症、凝血及免疫因子在肝

- 硬化合并肝功能衰竭患者中的变化及临床意义. *临床消化病杂志* 2019; 31: 379-383 [DOI: 10.3870/lcxh.jissn.1005-541X.2019.06.09]
- 6 王省, 吴斌. 中国肝硬化患者非选择性β受体阻滞剂使用若干问题的思考. *中华消化病与影像杂志(电子版)* 2020; 10: 193-195 [DOI:10.3877/cma.j.issn.2095-2015.2020.05.001]
- 7 Gimenez P, Garcia-Martinez I, Francés R, Gonzalez-Navajas JM, Mauri M, Alfayate R, Almenara S, Miralles C, Palazon JM, Camicer F, Pascual S, Such J, Horga JF, Zapater P. Treatment with non-selective beta-blockers affects the systemic inflammatory response to bacterial DNA in patients with cirrhosis. *Liver Int* 2018; 38: 2219-2227 [PMID: 29802788 DOI: 10.1111/liv.13890]
- 8 Brito-Azevedo A, Perez RM, Coelho HS, Fernandes ES, Castiglione RC, Villela-Nogueira CA, Bouskela E. The anti-inflammatory role of propranolol in cirrhosis: Preventing the inflammatory exhaustion? *J Hepatol* 2017; 66: 240-241 [PMID: 27542323 DOI: 10.1016/j.jhep.2016.08.007]
- 9 中国门静脉高压诊断与监测研究组, 中华医学会消化病学分会微创介入协作组, 中国医师协会介入医师分会急诊介入专业委员会, 中华医学会消化病学分会肝胆疾病协作组, 中华医学会外科学分会脾脏及门静脉高压学组, 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组, 中国研究型医院学会肝病专业委员会, 中华预防医学会肝胆胰疾病预防与控制专业委员会, 中华医学会数字医学分会, 中华医学会临床流行病学和循证医学分会, 中国肝静脉压力梯度临床应用专家共识(2018版). *中华消化外科杂志* 2018; 17: 1059-1070 [DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2018.11.001]
- 10 孙梦滢, 汤善宏, 曾维政. 《2017年韩国肝病学会临床实践指南: 肝硬化-腹水及相关并发症》摘译. *临床肝胆病杂志* 2018; 34: 1877-1878 [DOI:10.3969/j.issn.1001-5256.2018.09.010]
- 11 聂志强, 欧艳秋, 曲艳吉, 袁海云, 刘小清. 临床生存数据新视角: 竞争风险模型. *中华流行病学杂志* 2017; 38: 1127-1131 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2017.08.026]
- 12 张星鑫, 郭津生. 非选择性β-受体阻滞剂、血管紧张素受体拮抗剂及他汀类药物在肝硬化患者中的应用. *中华肝脏病杂志* 2019; 27: 923-928 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.12.004]
- 13 刘晓燕, 苏海滨. 非选择性β-受体阻滞剂在肝硬化患者中的应用进展. *临床肝胆病杂志* 2017; 33: 2214-2217 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2017.11.036]
- 14 Mookerjee RP, Pavesi M, Thomsen KL, Mehta G, Macnaughtan J, Bendtsen F, Coenraad M, Sperl J, Gines P, Moreau R, Arroyo V, Jalan R; CANONIC Study Investigators of the EASL-CLIF Consortium. Treatment with non-selective beta blockers is associated with reduced severity of systemic inflammation and improved survival of patients with acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol* 2016; 64: 574-582 [PMID: 26519600 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.10.018]
- 15 Jachs M, Hartl L, Schaufler D. Amelioration of systemic inflammation in advanced chronic liver disease upon beta-blocker therapy translates into improved clinical outcomes. *Gut* 2020; 74: 3227-3232 [DOI: 10.1136/gutjnl-2020-322712]
- 16 Costa D, Simbrunner B, Jachs M, Hartl L, Bauer D, Paternostro R, Schwabl P, Scheiner B, Stättermayer AF, Pinter M, Trauner M, Mandorfer M, Reiberger T. Systemic inflammation increases across distinct stages of advanced chronic liver disease and correlates with decompensation and mortality. *J Hepatol* 2021; 74: 819-828 [PMID: 33075344 DOI: 10.1016/j.jhep.2020.10.004]
- 17 江晴贵, 李建军, 郑晖, 黄兢姚, 黄宁, 杨维竹. 限制性扩张支架对肝硬化门静脉高压经颈静脉肝内门体分流患者预后的影响. *中国介入影像与治疗学* 2021; 18: 193-197 [DOI:10.13929/j.issn.1672-8475.2021.04.001]
- 18 马燕, 王晓忠, 延国威, 何倩, 郭峰, 王宏峰. 低钠血症对乙型肝炎肝硬化失代偿期患者预后的影响. *医学综述* 2021; 27: 796-803+808 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2021.04.032]

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 张砚梁



肝细胞癌中CBX2的免疫和预后意义的综合分析

宋鑫, 王添贤, 朱小年, 谭盛葵

宋鑫, 王添贤, 朱小年, 谭盛葵, 桂林医学院公共卫生学院 广西壮族自治区桂林市 541199

宋鑫, 在读硕士, 主要从事肝胆肿瘤的分子流行病学研究。

基金项目: 国家自然科学基金《免疫相关蛋白CMTM6在肝细胞癌恶性进展中的作用及机制》, No. 82060621。

作者贡献分布: 本文的设计、写作、修正及审阅由宋鑫、王添贤完成; 研究过程与文献搜索由谭盛葵指导完成实验。

通讯作者: 谭盛葵, 教授, 硕士生导师, 541004, 广西壮族自治区桂林市临桂区致远路1号, 桂林医学院公共卫生学院流行病学与卫生统计学教研室。sktan2008@sina.cn

收稿日期: 2021-06-16

修回日期: 2021-07-31

接受日期: 2021-08-24

在线出版日期: 2021-10-08

Immunological and prognostic significance of CBX2 expression in hepatocellular carcinoma

Xin Song, Tian-Xian Wang, Xiao-Nian Zhu, Sheng-Kui Tan

Xin Song, Tian-Xian Wang, Xiao-Nian Zhu, Sheng-Kui Tan, School of Public Health, Guilin Medical University, Guilin 541199, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 82060621.

Corresponding Author: Sheng-Kui Tan, Professor, Master Tutor, Department of Epidemiology and Health Statistics, School of Public Health, Guilin Medical University, No. 1 Zhiyuan Road, Lingui District, Guilin 541004, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. sktan2008@sina.cn

Received: 2021-06-16

Revised: 2021-07-31

Accepted: 2021-08-24

Published online: 2021-10-08

Abstract

BACKGROUND

The number of cases of hepatocellular carcinoma (HCC), the sixth most common malignancy and the third leading cause of cancer death worldwide, has risen from 1.6 to 4.6 per 100000 people worldwide over the past 30 years. Guangxi has a high incidence of HCC in China, and its death rate ranks first in the spectrum of causes of tumor death in Guangxi, accounting for about 40% of all deaths from malignant tumors. Exploring the role of chromobox homolog 2 (CBX2) in HCC immunity will provide potential value for the treatment of this malignancy.

AIM

To investigate the expression of CBX2 and analyze its immunological and prognostic significance in HCC.

METHODS

The expression of CBX2 in 75 cases of HCC and matched non-tumor tissues was detected by tissue microarray and immunohistochemistry. The relationship of CBX2 expression with the clinicopathologic features of HCC and survival prognosis was analyzed. Then, the differential expression of CBX2 between HCC and normal tissues was verified in The Cancer Genomic Atlas (TCGA). Next, we explored the association between CBX2 expression and immunocyte infiltration, determined the relationship between CBX2 expression and immunosuppressors and immunostimulators, and identified the immune events that CBX2 was involved in through relevant GO and KEGG pathway enrichment analyses. A multi-gene risk prediction model was developed using a COX regression model, thereby generating a risk score that is an independent predictor of survival prognosis. ROC analysis was performed to assess the predictive accuracy of the risk score. Finally, a prognostic model with a calibration

curve was constructed to predict the patients' survival probability at 3 and 5 years.

RESULTS

The positive expression of CBX2 in HCC tissue was 66.7% (50/75), which was significantly higher than that in matched non-tumor tissues (25.3% (19/75); $P < 0.01$). The expression of CBX2 was associated with TNM stage and AFP status ($P < 0.05$). The survival time of patients in the CBX2 positive group was significantly lower than that of the CBX2 negative group, suggesting that CBX2 positive expression may be related to the prognosis of HCC patients. TCGA database verification reached the same conclusion. The expression of CBX2 was positively correlated with the infiltration levels of T helper 2 cells. CBX2 was identified to be associated with 10 immunosuppressors and 23 immunostimulators, and enriched analysis of related GO and KEGG pathways showed that CBX2 was associated with immune events such as intestinal immune network for immunoglobulin A production, cytokine-cytokine receptor interactions, cell adhesion molecules, and rheumatoid arthritis.

CONCLUSION

CBX2 positive expression may be a prognostic risk factor in HCC patients. Our findings provide evidence for the role of CBX2 in tumor immunity in HCC, suggesting that CBX2 may be a potential immunoprognotic marker for HCC.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatocellular carcinoma; CBX2; Prognosis; Immune infiltration

Citation: Song X, Wang TX, Zhu XN, Tan SK. Immunological and prognostic significance of CBX2 expression in hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(19): 1118-1129
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i19/1118.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i19.1118>

摘要

背景

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC), 是世界上第六大常见恶性肿瘤和第三大癌症死亡原因, 在过去的30年里, 全世界肝癌患者的发病率从每10万人1.6人上升到4.6人。广西是我国HCC的高发区, 其死亡率居广西肿瘤死因谱首位, 约占全部恶性肿瘤的40%。因此探讨色素框同源物2 (chromobox homolog 2, CBX2)在肝细胞癌免疫中的作用, 将为HCC治疗提供潜在的价值。

目的

探讨CBX2基因在HCC组织中的表达及其免疫和预后意义。

方法

采用组织微阵列和免疫组织化学方法检测75例HCC及其对应癌旁非肿瘤组织中的CBX2的表达, 分析CBX2与HCC的临床病理特征以及患者生存预后之间的关系。探讨CBX2与免疫调节因子之间的关系, 并通过GO和KEGG通路富集分析确定CBX2与免疫事件有关。使用COX回归模型开发多基因风险预测模型, 由此产生的风险评分是一个独立的预测因子。我们使用接受者操作特性(receiver operating characteristic, ROC)曲线方法评估风险评分的预测准确性。最后, 构建了带有校准曲线的预后诺模图, 以预测个体的3年和5年生存概率。

结果

CBX2在HCC组织中的阳性表达为66.7% (50/75), 明显高于癌旁非肿瘤组织25.3% (19/75), 差异有统计学意义($P < 0.01$)。结合临床病理学特征分析发现, CBX2的表达与HCC患者的TNM分期和AFP具有相关性($P < 0.05$)。进一步生存分析发现, CBX2阳性组患者的生存时间明显高于阴性组, 提示CBX2阳性表达可能与HCC患者的不良预后相关; CBX2表达与辅助型T细胞2的浸润水平呈正相关; 我们确定了CBX2与10个免疫抑制因子和23个免疫刺激因子之间的关系, 相关的GO和KEGG通路富集分析表明CBX2与介导的免疫事件相关。

结论

CBX2阳性表达是HCC患者的预后危险因素; CBX2可能是HCC的潜在免疫预后标志物。

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肝细胞癌; CBX2; 预后; 免疫浸润

核心提要: 本文发现色素框同源物2 (chromobox homolog 2, CBX2)在肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)组织中的高表达。并且结合临床病理学特征分析发现, CBX2的高表达与HCC患者的TNM分期和AFP具有相关性并且与HCC患者的预后不良相关。CBX2高表达与中性粒细胞、巨噬细胞和CD8+T细胞的浸润水平呈正相关; 我们确定了CBX2与10个免疫抑制因子和23个免疫刺激因子之间的关系。基于这33个免疫调节剂, 我们建立了多基因风险预测模型, 得到的风险评分是一个独立的预后预测因子, 最后, 构建了一个带有校准曲线的预测诺模图来预测个体的3年和5年生存概率。CBX2阳性表达是HCC患者的预后危险因素并且可能是HCC的潜在免疫治疗靶点。

文献来源: 宋鑫, 王添贤, 朱小年, 谭盛葵. 肝细胞癌中CBX2的免疫和预后意义的综合分析. *世界华人消化杂志* 2021; 29(19): 1118-1129

0 引言

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是世界上常见的癌症之一。2020年全球新发癌症病例1929万例, 其中HCC新发癌症病例91万, 是全球第六大癌症^[1]。2020年中国癌症新发病例457万例, 癌症死亡人数300万, 其中HCC新发病例41万, 死亡人数39万, 位居肿瘤死因谱第二位^[2]。当前, 在HCC所有治疗手段中, 手术切除仍是大多数早期及部分中晚期患者的首选^[3,4]。随着科学技术的发展, 免疫治疗已经逐渐成为热点话题, 肝细胞癌的治疗方案已经扩展到包括免疫治疗, 例如免疫检查点抑制剂阿替珠单抗联合抗血管生成药物贝伐单抗治疗肝细胞癌^[5]。有研究表明, 在炎症条件下, 各种细胞因子(如IL-10、IL-35和转化生长因子- β)持续表达, 大量免疫细胞(如Treg、Th2型巨噬细胞和M2巨噬细胞)被招募到肝脏。这些细胞因子和细胞协同作用构成了肿瘤细胞生长的缺氧免疫抑制微环境^[6], 因此肝细胞癌的发生发展可能与免疫细胞与肿瘤微环境相关。尽管虽然科学家们对HCC的致癌分子机制进行了广泛深入的研究, 但目前为止关于肝癌细胞和免疫细胞之间相互作用的机制尚未完全清楚, 因此进一步探讨免疫细胞浸润与肿瘤细胞之间的相互作用将为HCC的治疗提供新的思路。

多梳蛋白家族(polycombgroup, PCG)最初是在研究果蝇同源异性基因及其调控时发现的, 随后在哺乳动物和其他多细胞动物的研究证明, 它是一组通过染色质修饰调控靶基因的转录抑制子, 主要通过对组蛋白H3的第27位赖氨酸甲基化修饰从而使靶基因沉默, PCG蛋白作用于编码转录因子、信号蛋白等多种重要基因, 来调控细胞周期、维持胚胎干细胞多潜能性和自我更新能力、肿瘤发生等生物学过程^[7,9]。色素框同源蛋白2 (chromobox protein homolog, CBX2)属于PCG的重要成员, 参与调控细胞的分化、衰老等以及在肿瘤的发生发展中起着重要作用。研究发现, CBX2在前列腺癌^[10]、卵巢癌^[11]、食管癌^[12]、膀胱癌^[13]、乳腺癌^[14]、卵巢癌^[15]、骨肉瘤的组织中的表达明显高于邻近正常组织^[16]。HCC是消化系统常见的恶性肿瘤, 目前国内外认为由慢性肝炎病毒感染而导致的肝硬化、肝纤维化是目前已知的引起HCC最主要的危险因素^[17], 但肝癌确切致病机制仍未完全阐明, 缺乏有效的早诊和预测病程进展的分子标志物。

本文旨在探讨CBX2在HCC中的预后和免疫意义。我们从癌症基因组图谱(the cancer genomic atlas, TCGA)数据库下载数据进行详细分析。通过免疫组织化学SP法检测CBX2在HCC和癌旁组织中的表达, 探讨CBX2与

HCC临床病理特征及预后之间的关系。本研究系统地评价了CBX2与免疫细胞浸润的关系, 以及CBX2介导的相关信号通路。此外, 我们使用CBX2相关的免疫调节剂确定了一个免疫预后信号, 之后在TCGA数据库的HCC数据集中验证了它的预后准确性。最后结合免疫特征和临床病理特征建立了诺模图。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 组织标本: 所有样本均取自2007-2015年间桂林医科大学第一附属医院收治的经组织病理学诊断为肝癌的患者。所有肝癌患者术前均未接受过任何治疗, 均有完整的临床资料, 包括患者的年龄、性别、HBV感染情况、肿瘤数量、病理分级、临床分期等。所有患者均通过门诊复查或电话随访获得随访。生存时间以月为单位, 从术后第一天开始计算, 直到患者出现肿瘤转移、复发、死亡或随访结束。本研究经桂林医科大学伦理委员会批准, 并征得参与研究的每位患者的书面知情同意。

1.1.2 CBX2在TCGA HCC和CCLE肝癌细胞系中的表达: 从TCGA数据库(<https://portal.gdc.cancer.gov/>)下载HCC基因表达谱文件, 共424份CBX2基因表达谱样本(374份HCC样本和50份癌旁样本), 用R语言包整理数据, 进行差异分析和生存分析。我们从癌症细胞系百科全书(motivations for the cancer cell line encyclopedia, CCLE)下载并处理了25个肝癌细胞系的RNAseq数据, 提取了CBX2的表达谱, 筛选了与CBX2表达相关的基因进行GSEA分析。

1.1.3 免疫组织化学SP法: 采用免疫组织化学SP法检测CBX2表达, 具体步骤如下: 先将组织芯片放于60 °C烘箱中烤片2 h后取出经二甲苯脱蜡, 梯度乙醇水化, 置于pH = 8.0的EDTA缓冲液中高压加热抗原修复2.5 min, 滴加内源性过氧化物酶阻断剂孵育10 min去除内源性过氧化物酶, PBS缓冲液清洗后滴加羊血清封闭20 min, 甩干后滴加CBX2一抗(工作浓度1:50), 4 °C过夜; 第2天用PBS缓冲液清洗后, 滴加羊抗兔二抗, 室温下孵育30 min, PBS缓冲液清洗后滴加DAB显色, 显微镜下观察5-10 min至显色合适为止。苏木精复染、1%的盐酸酒精分化、流水返蓝、梯度酒精脱水、透明、中性树胶封片固定, 全程无干片情况。

结果判定: (1)在400倍镜下随机选取5个不同的视野, 计数细胞总数和阳性细胞数, 按阳性细胞数所占的百分数计分: 阳性细胞数 $\leq$ 5%为0分, 6%-25%为1分, 26%-50%为2分, 51%-75%为3分, >75%为4分; (2)按细胞染色的颜色强弱程度计分: 无染色计0分, 淡黄色计1分,

棕黄色计2分, 棕褐色计3分. 最后将上述两项指标的积分相乘: 0分为(-), 1-4分为(+), 5-8分为(++), 9-12分为(+++). 实验结果总分 ≤ 4 分为低表达, >4 分为高表达.

1.1.4 CBX2与肿瘤免疫浸润的关系: CBX2与免疫细胞的相关性: 我们使用R软件, 利用GSVA包(1.34.0版本)分析了来自TCGA肝细胞肝癌项目中RNAseq数据. 这些细胞类型包括T细胞、幼稚和记忆B细胞、浆细胞、NK细胞和髓系细胞亚群, 这些细胞类型包括aDC(activated DC); B cells; CD8 T cells; Cytotoxic cells; DC; Eosinophils; iDC(immature DC); Macrophages; Mast cells; Neutrophils; NK CD56bright cells; NK CD56dim cells; NK cells; pDC (Plasmacytoid DC); T cells; T helper cells; Tcm (T central memory); Tem (T effector memory); Tfh (T follicular helper); Tgd (T gamma delta); Th1 cells; Th17 cells; Th2 cells; Treg.

1.1.5 CBX2与免疫调节剂的相关性: 从在线集成数据库TISIDB (<http://cis.hku>)检索与CBX2相关的免疫调节剂. 阐明肿瘤与免疫系统的相互作用. 这个门户网站是基于从以下资源收集和整合的数据建立的: PubMed数据库、研究肿瘤细胞对T细胞毒细胞反应的高通量筛查数据、免疫治疗患者的外显子组和RNA测序数据、TCGA和其他公共数据库. 我们选择了与CBX2基因表达显著相关的免疫抑制剂和免疫刺激剂 (Spearman相关检验, $P<0.05$). 接下来, 我们使用两个基于网络的工具(<https://string-db.org/>)和基于网络的基因集分析工具包(<http://www.webgestalt.org/>). 对所得到的蛋白质网络进行GO注释和KEGG途径富集分析.

1.1.6 风险预测模型的构建: 我们试图从CBX2相关的免疫调节剂中开发出一种可预测预后的免疫基因信号. 利用COX模型中的Akaike信息准则, 选择免疫基因, 生成一个称为风险评分的预后指数: 风险评分 = $\beta_1x_1+\beta_2x_2+\dots+\beta_nx_n$, 其中 x_i 是每个基因的表达水平, β_i 是由COX模型得出的每个基因的风险系数. 采用Kaplan-Meier生存曲线、对数秩和检验和单变量Cox分析评价免疫相关基因特征与临床特征和总生存率的关系. 对风险评分进行多变量COX分析, 调整了年龄、性别、T、N、M和TNM分期. 时间相关的受试者操作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线被用来确定使用风险评分的预后准确性.

1.1.7 诺模图的构造: 今天, 诺模图越来越多地被用来预测癌症的预后. 这种统计方法按分数对每个影响参数进行评分, 例如年龄、性别、TNM分期和风险分数. 对于每个人来说, 所有这些分数加在一起就得到了一个总分, 分数越高, 意味着发生事件的可能性就越高. 在这项研究中, 我们使用诺模图结合患者的临床特征和风险评分来预测癌症的预后. 我们通过R软件的

RMS软件包创建了诺模图, 并应用Bootstrap方法(1000个重复)构建校准曲线, 来可视化预测概率与实际发生的偏差. 用一致性指数(C指数)衡量诺模图的预测准确性.

统计学处理 我们使用R版本4.0.4 (R Foundation for Statistics Computing, 奥地利维也纳)实现所有统计分析, 并由IBM SPSS Statistics 19.0 (IBM, Inc., Armonk, NY, USA)补充. 统计学意义阈值设为 $P<0.05$.

2 结果

2.1 肝细胞癌中CBX2的表达与临床预后的关系 通过免疫组化实验, 我们发现CBX2在癌组织及其癌旁组织中的阳性率分别为66.67% (50/75)、25.33% (19/75), CBX2在HCC中阳性表达明显高于癌旁组织, 组间比较差异具有统计学意义(图1A, B) ($P<0.05$). 并通过分析从TCGA数据验证了我们的发现(图1C, D). 在HCC患者临床病理特征中CBX2高表达与TNM分期、血清AFP水平具有显著相关性($P<0.05$, 表1). 为了探讨CBX2在HCC中的预后价值, 我们用Kaplan-Meier模型分析了CBX2表达对HCC患者预后的影响, 发现CBX2表达阳性的HCC患者的生存率明显低于CBX2表达阴性的HCC患者(图1E), TCGA数据库中的生存分析同样如此(图1F) ($P<0.01$). 单因素分析发现CBX2高表达与血清AFP相关, 在校正性别年龄之后Cox比例风险模型的多因素预后分析显示, CBX2是HCC患者的独立预后因素(表2). 我们还分析了从CCLE下载的25个肝癌细胞系的RNA-SEQ数据. 根据CBX2 mRNA的平均表达水平将细胞分为CBX2高表达组和CBX2低表达组. 如图1G所示, GSEA分析表明, CBX2与多种癌症相关信号通路有关, 包括胰腺癌、RNA降解、抗原的呈递与处理、脂肪酸代谢、神经营养素信号通路和PPAR信号通路等.

2.2 CBX2表达与肿瘤免疫浸润的关系 在HCC中, CBX2 mRNA水平与Th2 cell (辅助型T细胞2)具有正相关(图2B), 并且通过分组比较发现在高表达的CBX2组织里Th2 cell水平也相应较高(图2C). 接着我们分析了CBX2与3种免疫检查点的相关性, 发现CBX2与PDCD1具有较强相关性(图2D).

2.3 CBX2相关免疫调节剂在HCC中的预后意义 接下来, 我们探讨了CBX2在HCC中的潜在免疫调节作用, 我们鉴定了10个与CBX2相关的免疫抑制因子(CTLA4、HAVCR2、IL10RB、KDR、LGALS9、PDCD1、TGFB1、TGFB1、TIGIT、VTCN1)和23个免疫刺激因子(CD27、CD276、CD80、CD86、CXCR4、ENTPD1、HLA2、ICOS、ICOSLG、IL2RA、IL6R、MICB、NT5E、PVR、TNFRSF18、TNFRSF4、TNFRSF8、TNFRSF9、TNFSF13B、TNFSF15、TNFSF4、

表 1 色素框同源物2表达与临床病理特征的关系

临床病理参数	N	CBX2		χ^2 值	P值
		阳性	阴性		
年龄					
<50	35	22	13	0.178	0.673
≥50	40	27	13		
性别					
男	61	41	20	0.510	0.475
女	14	8	6		
吸烟					
无	48	32	16	0.105	0.764
有	27	17	10		
饮酒					
无	45	32	13	1.658	0.198
有	30	17	13		
肿瘤家族史					
无	61	42	19	0.530	0.478
有	12	7	5		
肿瘤大小					
< 5	61	42	19	0.503	0.478
≥5	12	7	5		
病理分级					
I + II	63	41	22	0.011	0.916
III	12	8	4		
TNM分期					
T1+T2	48	28	20	2.885	0.089
T3+T4	27	21	6		
肝硬化					
无	51	33	18	0.028	0.868
有	24	16	8		
血清AFP (ng/ml)					
<400	29	13	16	8.778	0.003
≥400	46	36	10		

CBX2: 色素框同源物2.

表 2 色素框同源物2多因素COX分析

因素	B	Wald	P值	OR	95%CI	
					Lower	Upper
CBX2	-1.399	4.177	0.041	0.247	0.065	0.944

CBX2: 色素框同源物2.

TNFSF9、ULBP1)(图3A、B). 基于这33个基因构建了PPI网络(图3E). GO和KEGG途径富集分析显示, 产生免疫球蛋白A的肠道免疫网络、细胞因子-细胞因子受体相互作用、细胞粘附分子、类风湿性关节炎与CBX2介导的免疫事件相关(图3C, D).

为了研究CBX2相关免疫调节剂在HCC中的预后价

值, 我们将这些变量输入到单变量Cox回归分析中, 筛选出8个预后相关基因(图4A), 4个独立预后基因(图4B). 随后通过将每个样本表达值和每个基因的相关系数的乘积相加来计算风险得分. Kaplan-Meier生存曲线显示, 低风险评分的患者生存时间明显长于高风险评分的患者($P<0.001$)(图4C). 危险评分ROC曲线下面积(AUC值)为

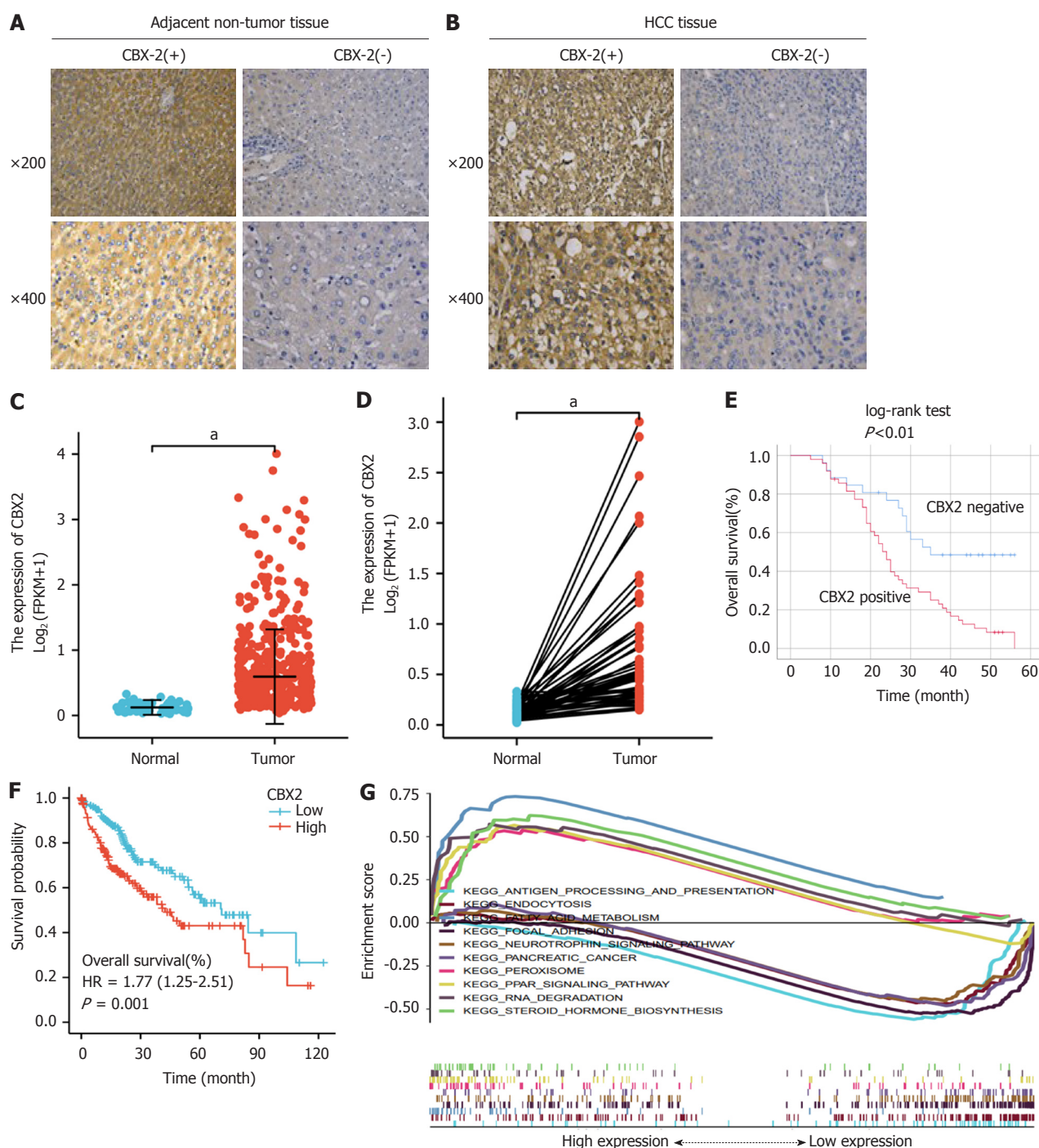


图1 肝细胞癌中色素框同源物2 (chromobox homolog 2, CBX2)的表达与临床预后的关系. A: 200倍和400倍免疫组化检测到CBX2蛋白在癌旁非肿瘤组织中有代表性的表达; B: 200倍和400倍免疫组化检测到CBX2蛋白在肝细胞癌组织中有代表性的表达; C: CBX2在TCGA数据库中的肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)与正常组织对照比较, $^aP<0.001$; D: CBX2在TCGA数据库中的HCC与配对样本对照比较, $^aP<0.001$; E: 采用Kaplan-Meier模型分析CBX2表达与肝癌患者术后生存时间之间的关系. F: TCGA数据库中分析CBX2表达与肝癌患者术后生存时间之间的关系; G: CBX2的GSEA分析.

0.647(图4D). 当合并风险评分和分期时, AUC值为0.726. HCC相关的风险评分、生存状态和特征性基因表达谱的分布如图4E所示. 在单变量Cox回归模型中, 风险评分与TCGA-HCC的生存率显著相关(图4F). 多因素Cox回归分析显示, 在校正了年龄、性别等因素后, 风险评分是影响肝细胞癌预后的独立预后因素(HR = 1.861, 95%CI

= 1.319-2.627, $P<0.05$)(图4G).

2.4 诺模图的构建与评价 最后, 我们在HCC中构建了一个预后诺模图来预测个体生存概率得分, 通过对风险评分、分期、T、N、M、年龄和性别进行校正, 以用于诺模图(图5A). 校准曲线显示, 诺模图可以很好地预测HCC患者3年和5年的OS (图5B、C). 我们还使用了一个C指

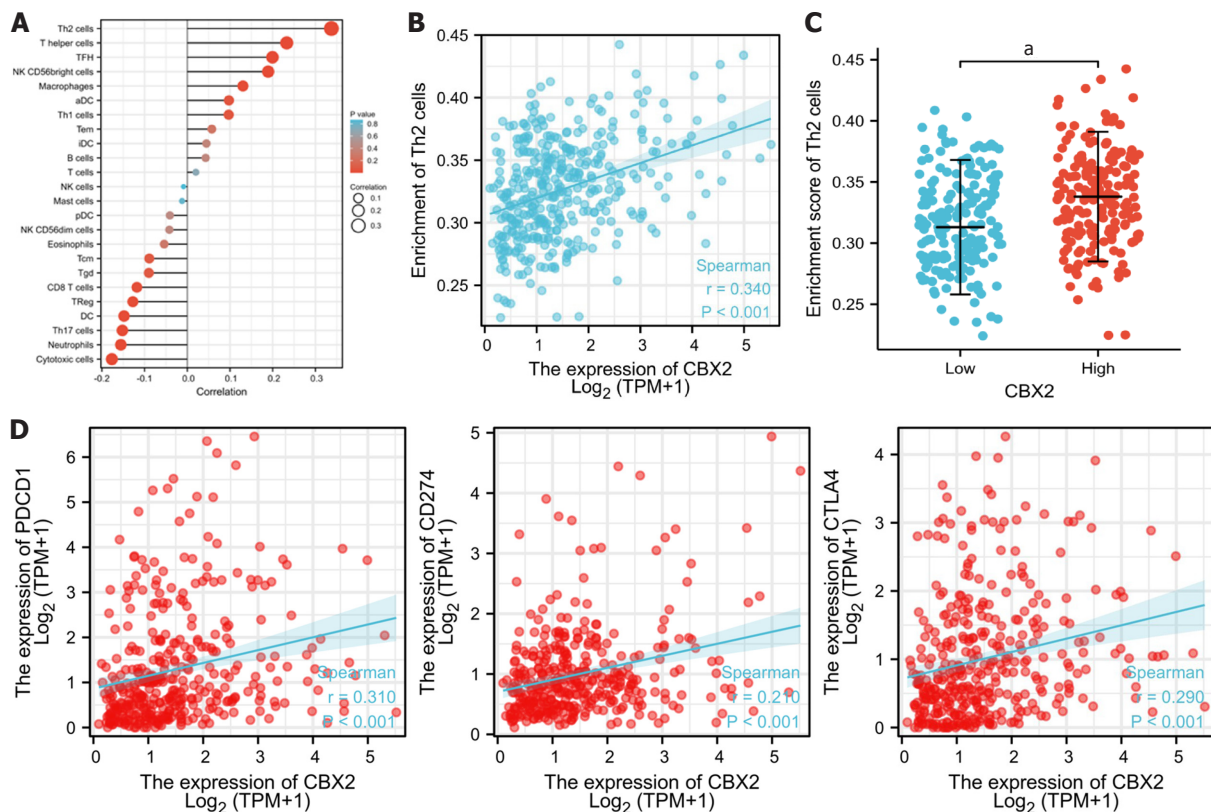


图 2 色素框同源物2 (chromobox homolog 2, CBX2)表达与免疫细胞浸润的关系. A: CBX2表达水平与免疫细胞浸润的相关性. B: CBX2与Th2细胞浸润程度的相关性; C: CBX2分组比较中Th2细胞的表达情况; D: CBX2表达与三种免疫免疫检查点的相关性.

数来评估诺模图的预测判别能力, 它量化了从诺模图得出的概率与死亡的实际观察之间的一致程度. 我们预测诺模图一致性的C指数达到了0.7312.

3 讨论

肿瘤的发生发展, 与抑癌基因密切相关, 抑癌基因启动子区的CpG岛序列被甲基化修饰后, 改变了抑癌基因的表达模式, 导致基因产物表达的下调或者缺失^[18-20]. 多梳组蛋白编码转录抑制因子, 它们以复杂的组合方式组装形成两个主要的多梳抑制复合物(PRC1和PRC2)^[21]. PRC1在表观遗传的调控中起着非常重要的作用, 表观遗传的畸变可以引起癌症的典型特征, 研究表明PRC1也可以独立的发挥作用. 在PCG介导的经典沉默模型中, PRC1可以沉默未被H3K27me3标记的基因组区域^[22], PRC2通过催化活性亚基EZH2甲基化组蛋白H3赖氨酸27 (H3K27me)^[23]. 5种染色体的蛋白(CBX2、CBX4、CBX6、CBX7和CBX8)可直接识别H3K27me, 这些蛋白的C端的多梳抑制框结构域(polycomb repressor box, PC)与E3泛素连接酶Ring1b相互作用, 将PRC1招募到染色质中^[24], Ring1b与H3K27me的特定位点结合后泛素化组蛋白H2A (H2AK119ub)上的赖氨酸119, 从而进一步抑制目标位点的转录^[25]. CBX2蛋白是参与PRC1复合物的主要成分从而表现出修饰组蛋白并抑

制靶基因转录酶的活性^[26].

本研究发现HCC组织中的CBX2相比于癌旁非肿瘤组织中的CBX2明显上调($P < 0.05$), 这之前乳腺癌、前列腺癌等中的研究结果相一致^[10,14]. 结合相关的临床病理资料发现CBX2的阳性表达与AFP水平具有相关性. 有研究表明HCC的临床病理特征与肿瘤的预后密切相关, 包括肿瘤的大小、数目、分期、甲胎蛋白水平、转移、肝硬化、血管侵犯等往往提示HCC的预后不良^[27-31]. 进一步采用Kaplan-Meier生存分析模型发现CBX2阳性患者组的生存时间显著低于CBX2阴性患者组, COX多因素分析表明CBX2的高表达是HCC的独立危险因素, 这一研究结果与目前所知研究结果相吻: CBX2的上调率在所有合并肿瘤中平均为10%, 但在卵巢、乳房和肺肿瘤中超过30%^[32]. GSEA分析显示CBX2与多种癌症相关信号通路有关, 包括胰腺癌、RNA降解、抗原的呈递与处理、脂肪酸代谢、神经营养信号通路和PPAR信号通路等, 提示我们CBX2在癌症的发生发展中起着重要的作用. 本研究发现, CBX2表达水平与Th2细胞具有正相关性. 有研究指出, Th2细胞和Tcm与前列腺癌根治术后复发有关, 是复发的独立保护因素^[33]; 骨髓瘤细胞通过Th2-骨髓瘤细胞相互作用增强Th2细胞增殖和骨髓瘤克隆形成^[34], 因此我们推测CBX2过表达与Th2细胞免疫浸润可

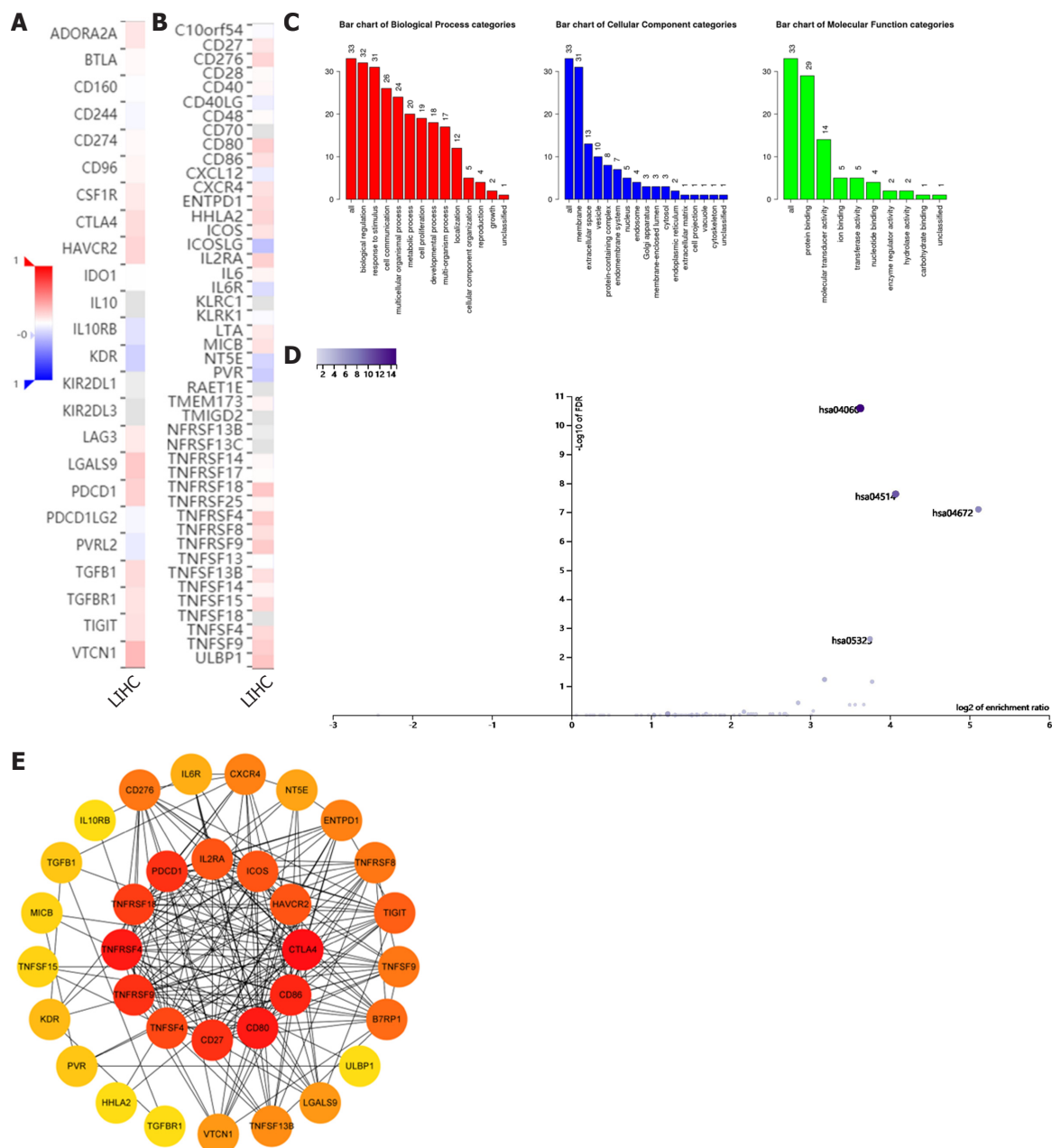


图 3 色素框同源物2 (chromobox homolog 2, CBX2)基因相关免疫调节剂的鉴定与分析. A: 肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)免疫抑制剂与CBX2基因相关性热图. B: HCC免疫刺激剂与CBX2基因相关性热图. C: 对33个CBX2免疫调节剂相关基因进行GO分析. D: 对33个CBX2免疫调节剂相关基因的KEGG分析. E: HCC中33个与CBX2相关的免疫调节剂密切相关基因组成的HCC蛋白互作网络.

能促进HCC细胞的增殖, 具体作用机制有待进一步研究. 此外我们分析了CBX2与免疫检查点的关系, 结果显示CBX2与PDCD1具有正相关性, 有研究指出: PDCD1与TMB、MSI和免疫细胞浸润密切相关, 可作为多种癌症的预后标志物^[35]. 近年来, 在免疫检查点抑制剂中, PD-1抑制剂显示出良好的治疗效果, 其中一些已被批准用于某些癌症治疗^[36]. 为了探索CBX2在HCC中潜在的免疫调节作用, 我们鉴定出了与CBX2相关的10种免疫抑制因子和23种免疫刺激因子, 基于这33个基因构建了PPI网络, GO和KEGG通路分析表明: 产生IgA的肠道免

疫网络、细胞因子-细胞因子受体相互作用等与CBX2介导的免疫事件相关. 有研究证明通过诱导的IgA产生信号传导途径的肠道免疫网络能够抑制HCC细胞的增殖和迁移^[37]. 并且基于这33种免疫调节剂, 我们筛选出IL10RB、KDR、LGALS9、TGFB1、CD276、MICB、TNFRSF4和TNFSF4作为HCC免疫相关的预后基因, 其中KDR、TGFB1、MICB和TNFSF4是HCC的独立预后基因. 我们对样本进行风险评分, 通过Kaplan-Meier生存分析证明, 低风险评分患者的生存期明显长于高风险患者($P < 0.001$). 近年来, 诺模图被广泛用于癌症的预后^[38-40],

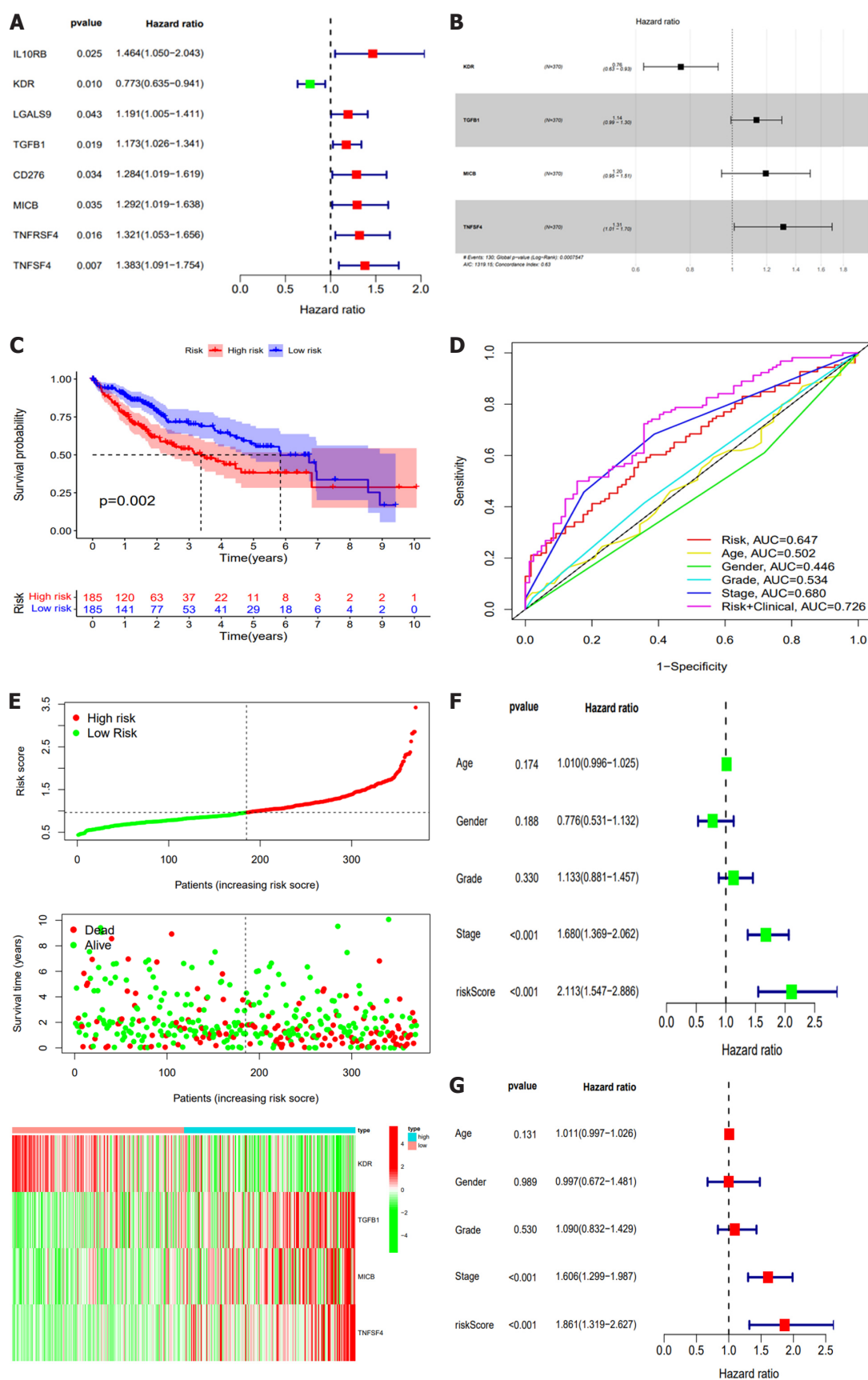


图 4 基于33种色素框同源物2 (chromobox homolog 2, CBX2)相关免疫调节剂的预后基因特征的发展. A: CBX2相关预后基因在肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC)中的单因素分析; B: CBX2相关预后基因在HCC中的多因素分析; C: HCC关于风险分数的Kaplan-Meier曲线. D: HCC 5年的ROC曲线. E: HCC风险评分的分布、生存状态和多因素分析相关基因表达谱. F和G: HCC总体生存风险评分的单因素和多因素Cox回归分析.

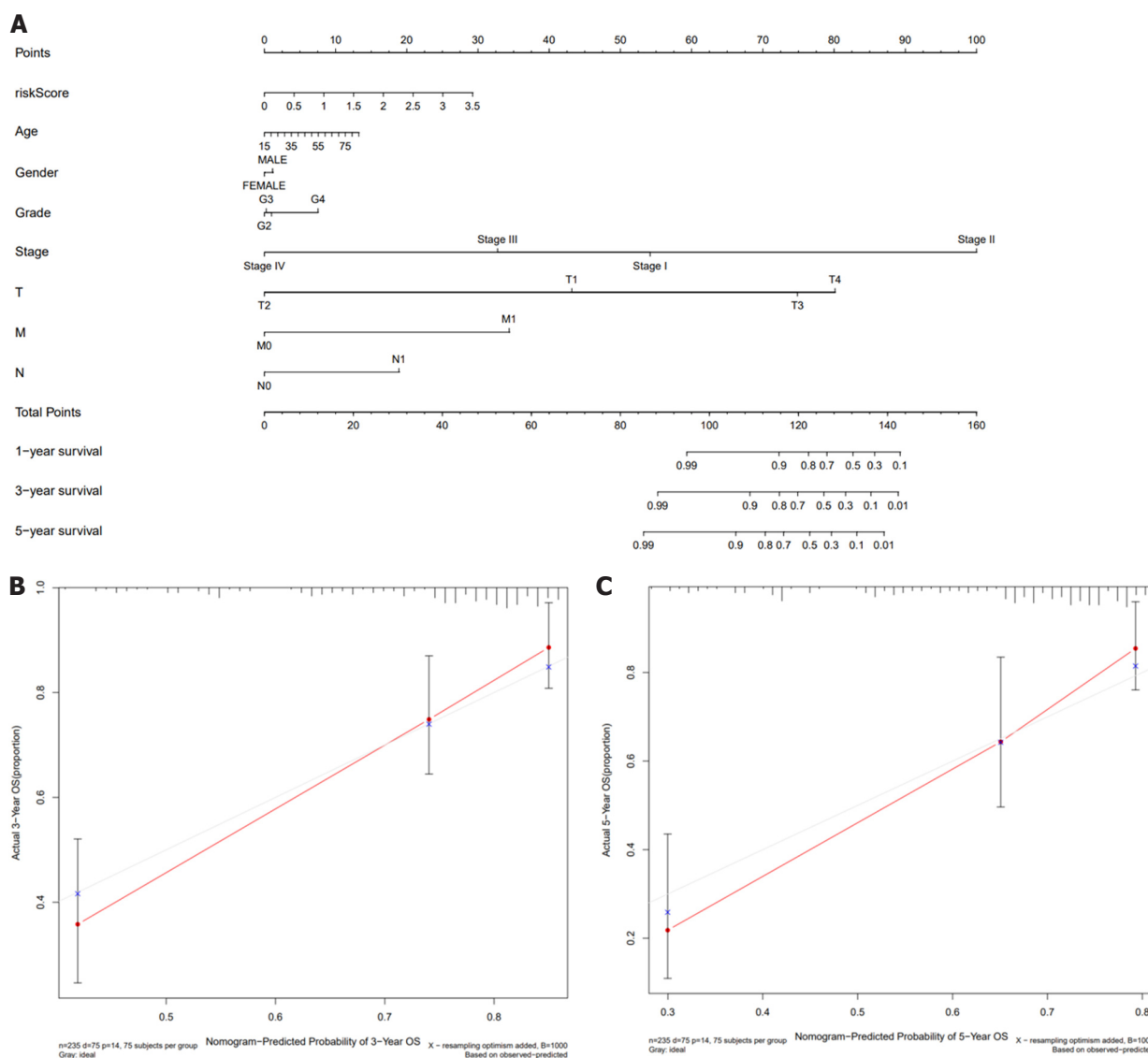


图 5 肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)中包含风险评分的预后诺模图. A: 诺模图预测HCC患者1、3和5年存活的可能性. B和C: HCC患者3年和5年存活率的校准曲线. 45°处的虚线表示诺模图的预测可能性和真实可能性之间的统一.

因此本研究构建了CBX2的个性化的预测预后的诺模图, 其C指数为0.7312.

综上所述, 我们的研究报道了CBX2的表达与HCC临床及预后的关系, 实验结果证明CBX2的阳性表达是HCC不良预后的危险因素; 免疫分析结果提示CBX2与相关免疫调节剂可能参与了肿瘤的免疫调控作用, 并且来自CBX2相关免疫调节剂的风险评分可以独立预测HCC的总存活率. 但由于本研究的样本量较少, 患者术后有无接受药物处理等患者相关信息不够全面, 存在信息偏差, 因此CBX2能否成为单一预后的分子标志物及免疫相关靶点, 还需要全面的、大样本、多种族、前瞻性、结合相关通路深入基因分子水平探索其相关发病机制, 进一步验证CBX2在肿瘤防治中的作用.

4 结论

CBX2阳性表达是HCC患者的预后危险因素并且CBX2

可能是HCC的潜在免疫预后标志物.

文章亮点

实验背景

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC), 是世界上第六大常见恶性肿瘤和第三大癌症死亡原因, 在过去的30年里, 全世界肝癌患者的发病率从每10万人1.6人上升到4.6人. 广西是我国HCC的高发区, 其死亡率居广西肿瘤死因谱首位, 约占全部恶性肿瘤的40%.

实验动机

探索CBX2能否成为HCC患者的预后危险因素以及CBX2与免疫的关系.

实验目标

探讨色素框同源物2 (chromobox homolog 2, CBX2)在肝

细胞癌免疫中的作用.

实验方法

采用组织微阵列和免疫组织化学方法检测75例HCC及其对应癌旁非肿瘤组织中的CBX2的表达, 分析CBX2与HCC的临床病理特征以及患者生存预后之间的关系. 运用R语言等生物信息学工具分析CBX2在肝细胞癌中的免疫作用及机制

实验结果

CBX2阴性表达可能与HCC患者的不良预后相关; CBX2表达与辅助型T细胞2的浸润水平呈正相关; 确定了CBX2与10个免疫抑制因子和23个免疫刺激因子之间的关系, 相关的GO和KEGG通路富集分析表明CBX2与介导的免疫事件相关.

实验结论

CBX2阳性表达是HCC患者的预后危险因素; CBX2可能是HCC的潜在免疫预后标志物.

展望前景

近几年, 肿瘤免疫治疗由于其卓越的疗效和创新性, 在2013年被《科学》杂志评为年度最重要的科学突破, 目前已在多种肿瘤如黑色素瘤, 非小细胞肺癌、肾癌和前列腺癌等实体瘤的治疗中展示出了强大的抗肿瘤活性, 多个肿瘤免疫治疗药物已经获得美国FDA (Food And Drug Administration)批准临床应用, 本研究可能为肿瘤免疫治疗提供新的思路.

5 参考文献

- 1 The International Agency for Research on Cancer of the World Health Organization, the latest global cancer burden data for 2020[EB/OL]. <https://www.iarc.fr/faq/latest-global-cancer-data-2020-qa>
- 2 Cao M, Li H, Sun D, Chen W. Cancer burden of major cancers in China: A need for sustainable actions. *Cancer Commun (Lond)* 2020; 40: 205-210 [PMID: 32359212 DOI: 10.1002/cac2.12025]
- 3 Ji F, Liang Y, Fu S, Chen D, Cai X, Li S, Peng B, Liang L, Hua Y. Prognostic value of combined preoperative prognostic nutritional index and body mass index in HCC after hepatectomy. *HPB (Oxford)* 2017; 19: 695-705 [PMID: 28479010 DOI: 10.1016/j.hpb.2017.04.008]
- 4 Lim C, Shinkawa H, Hasegawa K, Bhangui P, Salloum C, Gomez Gavara C, Lahat E, Omichi K, Arita J, Sakamoto Y, Compagnon P, Feray C, Kokudo N, Azoulay D. Salvage liver transplantation or repeat hepatectomy for recurrent hepatocellular carcinoma: An intent-to-treat analysis. *Liver Transpl* 2017; 23: 1553-1563 [PMID: 28945955 DOI: 10.1002/lt.24952]
- 5 Ogasawara S, Choo SP, Li JT, Yoo C, Wang B, Lee D, Chow PKH. Evolving Treatment of Advanced Hepatocellular Carcinoma in the Asia-Pacific Region: A Review and Multidisciplinary Expert Opinion. *Cancers (Basel)* 2021; 13 [PMID: 34071818 DOI: 10.3390/cancers13112626]
- 6 Zongyi Y, Xiaowu L. Immunotherapy for hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett* 2020; 470: 8-17 [PMID: 31811905 DOI: 10.1016/j.canlet.2019.12.002]
- 7 Aloia L, Di Stefano B, Di Croce L. Polycomb complexes in stem cells and embryonic development. *Development* 2013; 140: 2525-2534 [PMID: 23715546 DOI: 10.1242/dev.091553]
- 8 Müller J, Verrijzer P. Biochemical mechanisms of gene regulation by polycomb group protein complexes. *Curr Opin Genet Dev* 2009; 19: 150-158 [PMID: 19345089 DOI: 10.1016/j.gde.2009.03.001]
- 9 Richly H, Aloia L, Di Croce L. Roles of the Polycomb group proteins in stem cells and cancer. *Cell Death Dis* 2011; 2: e204 [PMID: 21881606 DOI: 10.1038/cddis.2011.84]
- 10 Ngollo M, Lebert A, Daures M, Judes G, Rifai K, Dubois L, Kemeny JL, Penault-Llorca F, Bignon YJ, Guy L, Bernard-Gallon D. Global analysis of H3K27me3 as an epigenetic marker in prostate cancer progression. *BMC Cancer* 2017; 17: 261 [PMID: 28403887 DOI: 10.1186/s12885-017-3256-y]
- 11 Li H, Cai Q, Godwin AK, Zhang R. Enhancer of zeste homolog 2 promotes the proliferation and invasion of epithelial ovarian cancer cells. *Mol Cancer Res* 2010; 8: 1610-1618 [PMID: 21115743 DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-10-0398]
- 12 He LR, Liu MZ, Li BK, Rao HL, Liao YJ, Guan XY, Zeng YX, Xie D. Prognostic impact of H3K27me3 expression on locoregional progression after chemoradiotherapy in esophageal squamous cell carcinoma. *BMC Cancer* 2009; 9: 461 [PMID: 20028503 DOI: 10.1186/1471-2407-9-461]
- 13 Liu J, Li Y, Liao Y, Mai S, Zhang Z, Liu Z, Jiang L, Zeng Y, Zhou F, Xie D. High expression of H3K27me3 is an independent predictor of worse outcome in patients with urothelial carcinoma of bladder treated with radical cystectomy. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 390482 [PMID: 24093096 DOI: 10.1155/2013/390482]
- 14 Chen WY, Zhang XY, Liu T, Liu Y, Zhao YS, Pang D. Chromobox homolog 2 protein: A novel biomarker for predicting prognosis and Taxol sensitivity in patients with breast cancer. *Oncol Lett* 2017; 13: 1149-1156 [PMID: 28454227 DOI: 10.3892/ol.2016.5529]
- 15 Wheeler LJ, Watson ZL, Qamar L, Yamamoto TM, Post MD, Berning AA, Spillman MA, Behbakht K, Bitler BG. CBX2 identified as driver of anoikis escape and dissemination in high grade serous ovarian cancer. *Oncogenesis* 2018; 7: 92 [PMID: 30478317 DOI: 10.1038/s41389-018-0103-1]
- 16 Han Q, Li C, Cao Y, Bao J, Li K, Song R, Chen X, Li J, Wu X. CBX2 is a functional target of miRNA let-7a and acts as a tumor promoter in osteosarcoma. *Cancer Med* 2019; 8: 3981-3991 [PMID: 31150156 DOI: 10.1002/cam4.2320]
- 17 Zhu Q, Li N, Zeng X, Han Q, Li F, Yang C, Lv Y, Zhou Z, Liu Z. Hepatocellular carcinoma in a large medical center of China over a 10-year period: evolving therapeutic option and improving survival. *Oncotarget* 2015; 6: 4440-4450 [PMID: 25686836 DOI: 10.18632/oncotarget.2913]
- 18 Raynal NJ, Lee JT, Wang Y, Beaudry A, Madireddi P, Garriga J, Malouf GG, Dumont S, Dettman EJ, Gharibyan V, Ahmed S, Chung W, Childers WE, Abou-Gharbia M, Henry RA, Andrews AJ, Jelinek J, Cui Y, Baylin SB, Gill DL, Issa JP. Targeting Calcium Signaling Induces Epigenetic Reactivation of Tumor Suppressor Genes in Cancer. *Cancer Res* 2016; 76: 1494-1505 [PMID: 26719529 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-2391]
- 19 Stirzaker C, Song JZ, Ng W, Du Q, Armstrong NJ, Locke WJ, Statham AL, French H, Pidsley R, Valdes-Mora F, Zotenko E, Clark SJ. Methyl-CpG-binding protein MBD2 plays a key role in maintenance and spread of DNA methylation at CpG islands and shores in cancer. *Oncogene* 2017; 36: 1328-1338 [PMID: 27593931 DOI: 10.1038/onc.2016.297]
- 20 Thomson JP, Ottaviano R, Unterberger EB, Lempiäinen H, Muller A, Terranova R, Illingworth RS, Webb S, Kerr AR, Lyall MJ, Drake AJ, Wolf CR, Moggs JG, Schwarz M, Meehan RR. Loss of Tet1-Associated 5-Hydroxymethylcytosine Is Concomitant with Aberrant Promoter Hypermethylation in

- Liver Cancer. *Cancer Res* 2016; 76: 3097-3108 [PMID: 27197233 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-15-1910]
- 21 Satijn DP, Gunster MJ, van der Vlag J, Hamer KM, Schul W, Alkema MJ, Saurin AJ, Freemont PS, van Driel R, Otte AP. RING1 is associated with the polycomb group protein complex and acts as a transcriptional repressor. *Mol Cell Biol* 1997; 17: 4105-4113 [PMID: 9199346 DOI: 10.1128/MCB.17.7.4105]
 - 22 Tavares L, Dimitrova E, Oxley D, Webster J, Poot R, Demmers J, Bezstarosti K, Taylor S, Ura H, Koide H, Wutz A, Vidal M, Elderkin S, Brockdorff N. RYBP-PRC1 complexes mediate H2A ubiquitylation at polycomb target sites independently of PRC2 and H3K27me3. *Cell* 2012; 148: 664-678 [PMID: 22325148 DOI: 10.1016/j.cell.2011.12.029]
 - 23 Cao R, Wang L, Wang H, Xia L, Erdjument-Bromage H, Tempst P, Jones RS, Zhang Y. Role of histone H3 lysine 27 methylation in Polycomb-group silencing. *Science* 2002; 298: 1039-1043 [PMID: 12351676 DOI: 10.1126/science.1076997]
 - 24 Kaustov L, Ouyang H, Amaya M, Lemak A, Nady N, Duan S, Wasney GA, Li Z, Vedadi M, Schapira M, Min J, Arrowsmith CH. Recognition and specificity determinants of the human cbx chromodomains. *J Biol Chem* 2011; 286: 521-529 [PMID: 21047797 DOI: 10.1074/jbc.M110.191411]
 - 25 van der Stoep P, Boutsma EA, Hulsman D, Noback S, Heimerikx M, Kerkhoven RM, Voncken JW, Wessels LF, van Lohuizen M. Ubiquitin E3 ligase Ring1b/Rnf2 of polycomb repressive complex 1 contributes to stable maintenance of mouse embryonic stem cells. *PLoS One* 2008; 3: e2235 [PMID: 18493325 DOI: 10.1371/journal.pone.0002235]
 - 26 Carracedo A, Cantley LC, Pandolfi PP. Cancer metabolism: fatty acid oxidation in the limelight. *Nat Rev Cancer* 2013; 13: 227-232 [PMID: 23446547 DOI: 10.1038/nrc3483]
 - 27 Zhu AX, Chen D, He W, Kanai M, Voi M, Chen LT, Daniele B, Furuse J, Kang YK, Poon RT, Vogel A, Chiang DY. Integrative biomarker analyses indicate etiological variations in hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2016; 65: 296-304 [PMID: 27130844 DOI: 10.1016/j.jhep.2016.04.015]
 - 28 Xiao S, Chang RM, Yang MY, Lei X, Liu X, Gao WB, Xiao JL, Yang LY. Actin-like 6A predicts poor prognosis of hepatocellular carcinoma and promotes metastasis and epithelial-mesenchymal transition. *Hepatology* 2016; 63: 1256-1271 [PMID: 26698646 DOI: 10.1002/hep.28417]
 - 29 Uchino K, Tateishi R, Shiina S, Kanda M, Masuzaki R, Kondo Y, Goto T, Omata M, Yoshida H, Koike K. Hepatocellular carcinoma with extrahepatic metastasis: clinical features and prognostic factors. *Cancer* 2011; 117: 4475-4483 [PMID: 21437884 DOI: 10.1002/cncr.25960]
 - 30 Jin J, Niu X, Zou L, Li L, Li S, Han J, Zhang P, Song J, Xiao F. AFP mRNA level in enriched circulating tumor cells from hepatocellular carcinoma patient blood samples is a pivotal predictive marker for metastasis. *Cancer Lett* 2016; 378: 33-37 [PMID: 27160647 DOI: 10.1016/j.canlet.2016.04.033]
 - 31 Farinati F, Vitale A, Spolverato G, Pawlik TM, Huo TL, Lee YH, Frigo AC, Giacomini A, Giannini EG, Ciccarese F, Piscaglia F, Rapaccini GL, Di Marco M, Caturelli E, Zoli M, Borzio F, Cabibbo G, Felder M, Sacco R, Morisco F, Biasini E, Foschi FG, Gasbarrini A, Svegliati Baroni G, Virdone R, Masotto A, Trevisani F, Cillo U; I.T.A.L.I.C.A study group. Development and Validation of a New Prognostic System for Patients with Hepatocellular Carcinoma. *PLoS Med* 2016; 13: e1002006 [PMID: 27116206 DOI: 10.1371/journal.pmed.1002006]
 - 32 Clermont PL, Sun L, Crea F, Thu KL, Zhang A, Parolia A, Lam WL, Helgason CD. Genotranscriptomic meta-analysis of the Polycomb gene CBX2 in human cancers: initial evidence of an oncogenic role. *Br J Cancer* 2014; 111: 1663-1672 [PMID: 25225902 DOI: 10.1038/bjc.2014.474]
 - 33 Rui X, Shao S, Wang L, Leng J. Identification of recurrence marker associated with immune infiltration in prostate cancer with radical resection and build prognostic nomogram. *BMC Cancer* 2019; 19: 1179 [PMID: 31795990 DOI: 10.1186/s12885-019-6391-9]
 - 34 Tian F, Lu B, Chen Z, Liu J, Ji D, Li J, Tang M, Zhu W, Li J. Microbial antigens-loaded myeloma cells enhance Th2 cell proliferation and myeloma clonogenicity via Th2-myeloma cell interaction. *BMC Cancer* 2019; 19: 1246 [PMID: 31870332 DOI: 10.1186/s12885-019-6469-4]
 - 35 Miao Y, Wang J, Li Q, Quan W, Wang Y, Li C, Wu J, Mi D. Prognostic value and immunological role of PDCD1 gene in pancreatic cancer. *Int Immunopharmacol* 2020; 89: 107080 [PMID: 33069926 DOI: 10.1016/j.intimp.2020.107080]
 - 36 Darwin P, Toor SM, Sasidharan Nair V, Elkord E. Immune checkpoint inhibitors: recent progress and potential biomarkers. *Exp Mol Med* 2018; 50: 1-11 [PMID: 30546008 DOI: 10.1038/s12276-018-0191-1]
 - 37 Yang Z, Tao Y, Xu X, Cai F, Yu Y, Ma L. Bufalin inhibits cell proliferation and migration of hepatocellular carcinoma cells via APOBEC3F induced intestinal immune network for IgA production signaling pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2018; 503: 2124-2131 [PMID: 30100060 DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.07.169]
 - 38 Pan X, Yang W, Chen Y, Tong L, Li C, Li H. Nomogram for predicting the overall survival of patients with inflammatory breast cancer: A SEER-based study. *Breast* 2019; 47: 56-61 [PMID: 31351202 DOI: 10.1016/j.breast.2019.05.015]
 - 39 Jeong SH, Kim RB, Park SY, Park J, Jung EJ, Ju YT, Jeong CY, Park M, Ko GH, Song DH, Koh HM, Kim WH, Yang HK, Lee YJ, Hong SC. Nomogram for predicting gastric cancer recurrence using biomarker gene expression. *Eur J Surg Oncol* 2020; 46: 195-201 [PMID: 31564475 DOI: 10.1016/j.ejso.2019.09.143]
 - 40 Dong D, Fang MJ, Tang L, Shan XH, Gao JB, Giganti F, Wang RP, Chen X, Wang XX, Palumbo D, Fu J, Li WC, Li J, Zhong LZ, De Cobelli F, Ji JF, Liu ZY, Tian J. Deep learning radiomic nomogram can predict the number of lymph node metastasis in locally advanced gastric cancer: an international multicenter study. *Ann Oncol* 2020; 31: 912-920 [PMID: 32304748 DOI: 10.1016/j.annonc.2020.04.003]

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 张砚梁



嗜酸乳杆菌联合莫沙必利治疗颅脑损伤术后胃肠功能障碍的临床研究

金蓓, 罗凤飞

金蓓, 罗凤飞, 金华市中心医院(浙江大学医学院附属金华医院)康复一区 浙江省金华市 321000

金蓓, 本科, 研究方向为: 主要从事神经康复、骨科康复.

作者贡献分布: 金蓓主要负责课题研究和文章撰写; 罗凤飞负责文章润色.

通讯作者: 金蓓, 本科, 主治医师, 321000, 浙江省金华市婺城区明月街351号金华市中心医院, 金华市中心医院康复一区.
puyi9224696@163.com

收稿日期: 2021-04-30

修回日期: 2021-06-08

接受日期: 2021-08-24

在线出版日期: 2021-10-08

Clinical effects of *Lactobacillus acidophilus* combined with mosapride in treatment of gastrointestinal dysfunction after craniocerebral injury

Bei Jin, Feng-Fei Luo

Bei Jin, Feng-Fei Luo, Jinhua Central Hospital (Affiliated Jinhua Hospital of Zhejiang University School of Medicine), Jinhua 321000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Jin Bei, Bachelor, Attending Physician, Jinhua Central Hospital (Affiliated Jinhua Hospital of Zhejiang University School of Medicine), No. 351 Mingyue Street, Wucheng District, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China.
puyi9224696@163.com

Received: 2021-04-30

Revised: 2021-06-08

Accepted: 2021-08-24

Published online: 2021-10-08

Abstract

BACKGROUND

Most patients with severe craniocerebral injury have

gastrointestinal motility deficiency. When the body is exposed to external mechanical trauma, infection, vomiting, and gastric content reflux tend to occur, which causes early gastrointestinal dysfunction, affects nutrient intake, aggravates brain edema, delays wound healing, and is not conducive to the prognosis of patients. Mosapride is a commonly used gastrointestinal motility agent, which can improve gastrointestinal motility and speed up gastric emptying. *Lactobacillus acidophilus* can regulate the intestinal flora, protect the intestinal mucosal barrier, maintain intestinal balance, and relieve gastric motility. The purpose of this study was to investigate the effects of *Lactobacillus acidophilus* combined with mosapride treatment on the time to reach enteral nutrition standards, intestinal flora, rehabilitation process, and other aspects of patients with gastrointestinal dysfunction after craniocerebral injury, and to evaluate its clinical effects.

AIM

To observe the clinical effects of *Lactobacillus acidophilus* combined with mosapride in the treatment of gastrointestinal dysfunction after craniocerebral injury.

METHODS

A total of 92 patients with gastrointestinal dysfunction after craniocerebral injury at our hospital from February 2018 to February 2021 were selected and divided into a study group and a control group at a ratio of 1:1 using a random number table, with 46 cases in each group. On the basis of conventional treatment, the control group was given mosapride, and the study group was given *Lactobacillus acidophilus* combined with mosapride for 1 wk. The clinical efficacy, time to reach enteral nutrition standards, recovery progress, 28-d mortality rate, gastric motility indexes [intra-abdominal pressure (IAP) and residual gastric volume (GRA)], and intestinal motility before treatment and after 3 d and 1 wk of treatment were compared between the two groups.

Intestinal barrier function indexes [D-lactic acid (D-LA) and diamine oxidase (DAO)] and intestinal flora (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Enterococcus*, and *Enterobacter*) were also compared.

RESULTS

The total effective rate of the study group was higher than that of the control group (93.48% vs 78.26%, $P < 0.05$). The time to reach enteral nutrition standards, time to mechanical ventilation, and the length of ICU stay in the study group were shorter than those of the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the 28-d mortality rate between the two groups ($P > 0.05$). The APACHE II and SOFA scores of the study group were lower than those of the control group after 3 d and 1 wk of treatment, and the Glasgow Coma scale scores were higher than those of the control group ($P < 0.05$). The levels of IAP, GRA, D-LA, and DAO in the study group were lower than those of the control group after 3 d and 1 wk of treatment ($P < 0.05$). The numbers of *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* in the study group were more than those of the control group after 3 d and 1 wk of treatment, and the numbers of *Enterococcus* and *Enterobacter* were less than those of the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Lactobacillus acidophilus and mosapride are effective in treating gastrointestinal dysfunction after craniocerebral injury. They can shorten the time to reach enteral nutrition standards, adjust the intestinal flora, protect the intestinal mucosal barrier, promote the recovery of the gastrointestinal tract and nerve function, and accelerate the recovery process of patients.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Craniocerebral injury; *Lactobacillus acidophilus*; Mosapride; Gastrointestinal dysfunction; Intestinal flora; Time to reach enteral nutrition standards; Rehabilitation process

Citation: Jin B, Luo FF. Clinical effects of *Lactobacillus acidophilus* combined with mosapride in treatment of gastrointestinal dysfunction after craniocerebral injury. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(19): 1130-1137

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i19/1130.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i19.1130>

摘要

背景

重型颅脑损伤后多数患者存在胃肠动力不足现象,当机体受到外界机械创伤时,易引发感染、呕吐、胃内容物反流等现象,使早期胃肠功能出现障碍,影响营养摄入,加重脑水肿,延迟伤口愈合,不利于患者预后。莫沙必利为临床常用促胃肠动力药,可提升胃肠道动力,加快胃排空。同时,嗜酸乳杆菌可调节肠道内菌群,保护肠道黏膜屏障、维持肠道平衡状态、缓解胃

动力。本研究旨在探讨嗜酸乳杆菌联合莫沙必利治疗对颅脑损伤术后胃肠功能障碍患者肠内营养达标时间、肠道菌群、康复进程等方面的影响,分析其临床应用效果。

目的

观察嗜酸乳杆菌联合莫沙必利治疗颅脑损伤术后胃肠功能障碍临床效果。

方法

选取2018-02/2021-02我院颅脑损伤术后胃肠功能障碍患者92例,以随机数字表法按1:1比例分为研究组、对照组,各46例。常规治疗基础上,对照组予以莫沙必利,研究组予以嗜酸乳杆菌联合莫沙必利,均治疗1 wk。比较两组临床疗效、肠内营养达标时间、康复进程、28 d病死率以及治疗前、治疗3 d、1 wk后胃动力指标[腹内压(intra-abdominal pressure, IAP)、胃残留量(gastric residual volume, GRA)]、肠道屏障功能指标[D-乳酸(D-lactic acid, D-LA)、二胺氧化酶(diamine oxidase, DAO)]水平、肠道菌群(双歧杆菌、乳酸杆菌、肠球菌、肠杆菌)数量。

结果

研究组总有效率93.48%较对照组78.26%高($P < 0.05$);研究组肠内营养达标时间、机械通气时间、重症监护病房住院时间较对照组短($P < 0.05$);两组28 d病死率相比,差异无统计学意义;研究组治疗3 d、1 wk后IAP、GRA及D-LA、DAO水平均低于对照组($P < 0.05$);研究组治疗3 d、1 wk后双歧杆菌、乳酸杆菌数量均多于对照组,肠球菌、肠杆菌数量均少于对照组($P < 0.05$)。

结论

嗜酸乳杆菌联合莫沙必利治疗颅脑损伤术后胃肠功能障碍疗效显著,可缩短肠内营养达标时间,调节肠道菌群,保护肠黏膜屏障,促进胃肠道功能恢复,加快患者康复进程。

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 颅脑损伤; 嗜酸乳杆菌; 莫沙必利; 胃肠功能障碍; 肠道菌群; 肠内营养达标时间; 康复进程

核心提要: 重型颅脑损伤后易出现胃肠功能障碍,影响患者康复进程与临床获益。应用嗜酸乳杆菌联合莫沙必利治疗可有效能够对肠道内菌群进行调控,维持肠道平衡状态,保护肠道黏膜屏障,使紊乱的肠道菌群状态得到控制,明显改善胃肠道功能。嗜酸乳杆菌与莫沙必利治疗颅脑损伤术后胃肠功能障碍,可有效促进患者病情恢复,改善疾病预后。但本研究对两组28 d病死率进行对比发现无显著差异,可能与本研究样本量较少,随访时间较短有关。

文献来源: 金蓓, 罗凤飞. 嗜酸乳杆菌联合莫沙必利治疗颅脑损伤术后胃肠功能障碍的临床研究. 世界华人消化杂志 2021; 29(19): 1130-1137
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i19/1130.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i19.1130>

0 引言

胃肠功能紊乱属于重症颅脑损伤患者较为常见并发症之一, 具有较高发病率, 报道显示, 重型颅脑损伤后, 约80%患者存在胃肠动力不足, 易发生腹胀、呕吐、胃潴留及返流现象, 引起胃肠功能障碍^[1,2]. 相关调查研究表明, 胃肠功能紊乱者因长期营养不良易加重脑水肿, 延迟伤口愈合, 还可引发肠道内细菌移位产生肠源性感染等并发症^[3]. 莫沙必利属促胃肠动力药, 可增强胃动力, 加速胃排空, 利于改善机体胃肠道功能. 有研究发现, 肠道益生菌, 如嗜酸乳杆菌等可对肠道内菌群进行有效调控, 保护肠道黏膜屏障、维持肠道平衡状态、缓解胃动力, 对应激引发的急性胃黏膜损伤具有良好防治作用^[4]. 基于此, 本研究尝试分析嗜酸乳杆菌联合莫沙必利治疗颅脑损伤术后胃肠功能障碍疗效及对肠内营养达标时间、肠道菌群及康复进程的影响. 具体分析如下.

1 材料和方法

1.1 材料 一般资料: 选取2018-02/2021-02我院颅脑损伤术后胃肠功能障碍患者92例, 以随机数字表法按1:1比例分为研究组、对照组, 各46例. 两组患者年龄、体质量、性别、格拉斯哥昏迷量表(glasgow coma scale, GCS)评分、疾病类型及致伤原因均衡可比($P>0.05$), 见表1.

选取标准: 纳入标准: (1)符合第八版《外科学》中重症颅脑损伤诊断标准^[5]; (2)伤后24 h内入院, 昏迷时间 ≥ 6 h, 入院时GCS评分4-8分; (3)基础营养状况良好; (4)符合欧洲危重病医学会(ESICM)制订的胃肠功能障碍诊断标准^[6], 且急性胃肠损伤II级及以上.

排除标准: (1)合并胸腹部严重外伤、颅底骨折及口鼻外伤出血等; (2)肠内营养前合并低蛋白血症者; (3)胃肠道功能不允许或不耐受肠内营养者; (4)血流动力学不稳定, 休克未纠正; (5)存在胃肠原发性基础疾病; (6)入组前接受促胃动力治疗者; (7)脑死亡者.

1.2 方法 两组术后均予以控制血压及颅内压、保护胃黏膜、预防感染和肠内营养等常规基础治疗.

对照组予以莫沙必利(亚宝药业集团股份有限公司, 国药准字: H20090158), 5 mg/次, 药物研磨后用20 mL温水溶解, 经胃管注入胃内, 3次/d.

研究组在对照组基础上予以嗜酸乳杆菌(通化金马药业集团股份有限公司, 国药准字: H10940114) 0.5 g/治疗, 药物研磨后用20 mL温水溶解, 经胃管注入胃内, 3次/

d, 两组均治疗1 wk.

疗效评估标准: 显效: 治疗后1 d内排气、排便、饮食及体温均恢复正常, 肠鸣音3-5次/min; 有效: 治疗后2 d内排气、排便趋于正常, 肠鸣音较弱, 进食后存在轻度腹胀, 体温在37 °C-38 °C; 好转: 治疗后3 d内病人排气、排便有所好转, 肠鸣音0-2次/min, 体温在38 °C以上; 无效: 未达上述标准者. 总有效率 = (好转+有效+显效)/总例数 $\times 100\%$.

观察指标: 临床统计. 统计比较两组临床疗效、肠内营养达标时间、机械通气时间、重症监护病房(intensive care unit, ICU)住院时间、28 d病死率. 其中肠内营养达标时间, 需计算每日所需总热卡量, 根据胃残留量(gastric residual volume, GRA)调整肠内营养饲入速度及饲入量等, 记录肠内营养达到目标热卡量所需时间.

分别于治疗前、治疗3 d后、治疗1 wk后比较两组胃动力指标、肠道屏障功能指标水平、肠道菌群数量. (1)胃动力指标: 采用间接测量法每6 h监测1次腹内压(intra-abdominal pressure, IAP)、GRA, 取其平均值记录当日IAP、GRA; (2)肠道屏障功能指标: 采集患者空腹静脉血5 mL, 以3500 r/min转速离心15 min, 取上层血清, 采用比色法检测血清D-乳酸(D-lactic acid, D-LA)、二胺氧化酶(diamine oxidase, DAO)水平, DAO试剂盒购自北京百奥莱博科技有限公司, D-LA试剂盒购自南京森贝伽生物科技有限公司; (3)肠道菌群数量: 取患者粪便2 g, 将粪便逐渐稀释至10-20倍, 分别接种于双歧杆菌、乳酸杆菌、肠球菌、肠杆菌等不同培养基中, 置于37 °C恒温箱中培养24-72 h, 进行菌落计数(cfu/g), 取其对数值.

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 $\pm$ 标准差描述, 两组间比较采用独立样本 t 检验, 不同时间、组间交互作用下指标采用重复测量方差分析, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义.

2 结果

2.1 临床疗效 经治疗, 研究组总有效率93.48%较对照组78.26%高, 差异有统计学意义($P<0.05$). 见表2.

2.2 肠内营养达标时间、康复进程、28 d病死率 研究组肠内营养达标时间、机械通气时间、ICU住院时间较对照组短, 差异有统计学意义($P<0.05$); 两组28 d病死率相比, 差异无统计学意义. 见表3.

2.3 胃动力指标 整体分析显示, 两组IAP、GRA水平组间、不同时间点及交互作用相比, 差异有统计学意义($P<0.05$), 研究组IAP、GRA水平降低幅度更明显. 进一步两两比较, 组间比较, 两组治疗前上述指标水平相比, 差异无统计学意义, 研究组治疗3 d、1 wk后上述指标水

表 1 一般资料

项目	研究组(<i>n</i> = 46)	对照组(<i>n</i> = 46)	<i>t</i> / χ^2 / <i>u</i>	<i>P</i>
年龄(岁)	29–58 (43.12 ± 6.02)	27–59 (42.09 ± 6.51)	0.788	0.433
体质量(kg)	48–82 (65.12 ± 7.11)	46–83 (66.07 ± 6.85)	0.653	0.516
性别				
男	27 (58.70)	22 (47.83)	1.092	0.296
女	19 (41.30)	24 (52.17)		
GCS评分				
4–5分	15 (32.61)	18 (39.13)	0.632	0.527
6–7分	18 (39.13)	17 (36.96)		
8分	13 (28.26)	11 (23.91)		
疾病类型				
硬膜外血肿	20 (43.48)	17 (36.96)	0.821	0.412
硬膜下血肿	15 (32.61)	14 (30.43)		
脑挫裂伤	11 (23.91)	15 (32.61)		
致伤原因				
打击伤	10 (21.74)	11 (23.91)	0.063	0.950
交通伤	19 (41.30)	17 (36.96)		
坠落伤	11 (23.91)	13 (28.26)		
其他	6 (13.04)	5 (10.87)		

GCS: 格拉斯哥昏迷量表。

表 2 两组临床疗效比较(*n* (%))

组别	例数	无效	好转	有效	显效	总有效率
研究组	46	3 (6.52)	5 (10.87)	20 (43.48)	18 (39.13)	43 (93.48)
对照组	46	10 (21.74)	8 (17.39)	15 (32.61)	13 (28.26)	36 (78.26)
χ^2						4.390
<i>P</i>						0.036

表 3 两组肠内营养达标时间、康复进程、28 d病死率比较

组别	例数	肠内营养达标时间(d)	机械通气时间(d)	ICU住院时间(d)	28 d病死率(%)
研究组	46	4.18 ± 0.94	6.83 ± 2.29	9.05 ± 3.14	0 (0.00)
对照组	46	5.26 ± 1.47	8.42 ± 2.87	11.72 ± 4.36	2 (4.35)
<i>t</i> / χ^2		4.198	2.937	4.198	0.511
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	0.475

ICU: 重症监护病房。

平均低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 组内比较, 两组治疗3 d、1 wk后上述指标水平均较本组治疗前降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表4。

2.4 肠道屏障功能指标 整体分析显示, 两组血清D-LA、DAO水平组间、不同时间点及交互作用相比, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 研究组血清D-LA、DAO水平降低幅度更明显。进一步两两比较, 组间比较, 两组治疗前上述指标水平相比, 差异无统计学意义, 研究组治

疗3 d、1 wk后上述指标水平均低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 组内比较, 两组治疗3 d、1 wk后上述指标水平均较本组治疗前降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表5。

2.5 肠道菌群 整体分析显示, 两组双歧杆菌、乳酸杆菌、肠球菌、肠杆菌数量组间、不同时间点及交互作用相比, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 研究组双歧杆菌、乳酸杆菌、肠球菌、肠杆菌数量改善幅度更明显。进一

表 4 两组治疗前后胃动力指标比较(mean ± SD)

组别	例数	IAP (cmH ₂ O)			GRA (mL)		
		治疗前	治疗3 d后	治疗1 wk后	治疗前	治疗3 d后	治疗1 wk后
研究组	46	17.94 ± 2.47	14.69 ± 2.06 ^{ab}	12.28 ± 1.69 ^{ab}	271.92 ± 83.47	174.43 ± 57.26 ^{ab}	123.49 ± 47.83 ^{ab}
对照组	46	17.36 ± 1.98	16.24 ± 1.75 ^b	14.75 ± 1.52 ^b	262.86 ± 78.25	225.07 ± 63.95 ^b	182.74 ± 54.28 ^b
<i>F</i> 组间, <i>P</i> 组间		<i>F</i> = 11.068, <i>P</i> < 0.001			<i>F</i> = 9.841, <i>P</i> = 0.015		
<i>F</i> 时间, <i>P</i> 时间		<i>F</i> = 20.109, <i>P</i> < 0.001			<i>F</i> = 19.602, <i>P</i> < 0.001		
<i>F</i> 交互, <i>P</i> 交互		<i>F</i> = 15.266, <i>P</i> < 0.001			<i>F</i> = 17.422, <i>P</i> < 0.001		

与同时间点对照组比较, ^a*P* < 0.05; 与本组治疗前比较, ^b*P* < 0.05; IAP: 腹内压; GRA: 胃残留量。

表 5 两组治疗前后肠道屏障功能指标比较(mean ± SD)

组别	例数	D-LA (mg/L)			DAO (U/L)		
		治疗前	治疗3 d后	治疗1 wk后	治疗前	治疗3 d后	治疗1 wk后
研究组	46	26.42 ± 7.14	19.36 ± 4.57 ^{ab}	16.23 ± 3.84 ^{ab}	15.86 ± 4.47	11.59 ± 2.48 ^{ab}	8.97 ± 1.93 ^{ab}
对照组	46	25.09 ± 6.32	22.83 ± 5.08 ^b	19.47 ± 4.56 ^b	14.69 ± 4.82	13.28 ± 3.60 ^b	10.72 ± 2.54 ^b
<i>F</i> 组间, <i>P</i> 组间		<i>F</i> = 8.154, <i>P</i> = 0.029			<i>F</i> = 8.652, <i>P</i> = 0.026		
<i>F</i> 时间, <i>P</i> 时间		<i>F</i> = 16.911, <i>P</i> < 0.001			<i>F</i> = 12.698, <i>P</i> < 0.001		
<i>F</i> 交互, <i>P</i> 交互		<i>F</i> = 9.023, <i>P</i> = 0.019			<i>F</i> = 10.051, <i>P</i> < 0.001		

与同时间点对照组比较, ^a*P* < 0.05; 与本组治疗前比较, ^b*P* < 0.05; D-LA: D-乳酸; DAO: 二胺氧化酶。

表 6 两组治疗前后肠道菌群比较(mean ± SD, lg CFU/g)

组别	例数	双歧杆菌			乳酸杆菌			肠球菌			肠杆菌		
		治疗前	治疗3 d后	治疗1 wk后	治疗前	治疗3 d后	治疗1 wk后	治疗前	治疗3 d后	治疗1 wk后	治疗前	治疗3 d后	治疗1 wk后
研究组	46	6.38 ± 0.74	7.95 ± 0.97 ^{ab}	8.76 ± 1.13 ^{ab}	5.46 ± 0.80	6.58 ± 0.95 ^{ab}	7.14 ± 1.16 ^{ab}	8.61 ± 0.84	7.43 ± 0.57 ^{ab}	6.89 ± 0.48 ^{ab}	9.84 ± 0.94	8.67 ± 0.64 ^{ab}	7.92 ± 0.49 ^{ab}
		6.60 ± 0.69	7.21 ± 0.85 ^b	8.09 ± 1.02 ^b	5.68 ± 0.72	6.07 ± 0.84 ^b	6.39 ± 1.05 ^b	8.39 ± 0.77	7.95 ± 0.62 ^b	7.41 ± 0.56 ^b	9.57 ± 0.86	9.14 ± 0.73 ^b	8.59 ± 0.57 ^b
<i>F</i> 组间, <i>P</i> 组间		<i>F</i> = 7.026, <i>P</i> = 0.039			<i>F</i> = 6.598, <i>P</i> = 0.042			<i>F</i> = 6.180, <i>P</i> = 0.048			<i>F</i> = 7.985, <i>P</i> = 0.031		
<i>F</i> 时间, <i>P</i> 时间		<i>F</i> = 13.121, <i>P</i> < 0.001			<i>F</i> = 15.603, <i>P</i> < 0.001			<i>F</i> = 16.034, <i>P</i> < 0.001			<i>F</i> = 14.180, <i>P</i> < 0.001		
<i>F</i> 交互, <i>P</i> 交互		<i>F</i> = 7.263, <i>P</i> < 0.001			<i>F</i> = 11.394, <i>P</i> < 0.001			<i>F</i> = 14.119, <i>P</i> < 0.001			<i>F</i> = 12.033, <i>P</i> < 0.001		

与同时间点对照组比较, ^a*P* < 0.05; 与本组治疗前比较, ^b*P* < 0.05。

步两两比较, 组间比较, 两组治疗前双歧杆菌、乳酸杆菌、肠球菌、肠杆菌数量相比, 差异无统计学意义, 研究组治疗3 d、1 wk后双歧杆菌、乳酸杆菌数量均多于对照组, 肠球菌、肠杆菌数量均少于对照组, 差异有统计学意义(*P* < 0.05); 组内比较, 两组治疗3 d、1 wk后双歧杆菌、乳酸杆菌数量均较本组治疗前增加, 肠球菌、肠杆菌数量均较本组治疗前减少, 差异有统计学意义(*P* < 0.05)。见表6、图1。

3 讨论

脑外伤因其多发性、高致残性, 越来越受到临床重视, 重型颅脑损伤极易引起胃肠功能障碍, 不但加重原发病, 还可造成多器官功能障碍, 导致住院时间延长, 病死率增加^[7-9]。因此, 采取有效措施, 及时改善重型颅脑损伤患者的胃肠功能状况极为重要。

目前临床治疗胃肠功能障碍仍以综合措施为主, 包括原发疾病治疗、有效液体复苏、早期肠内营养支

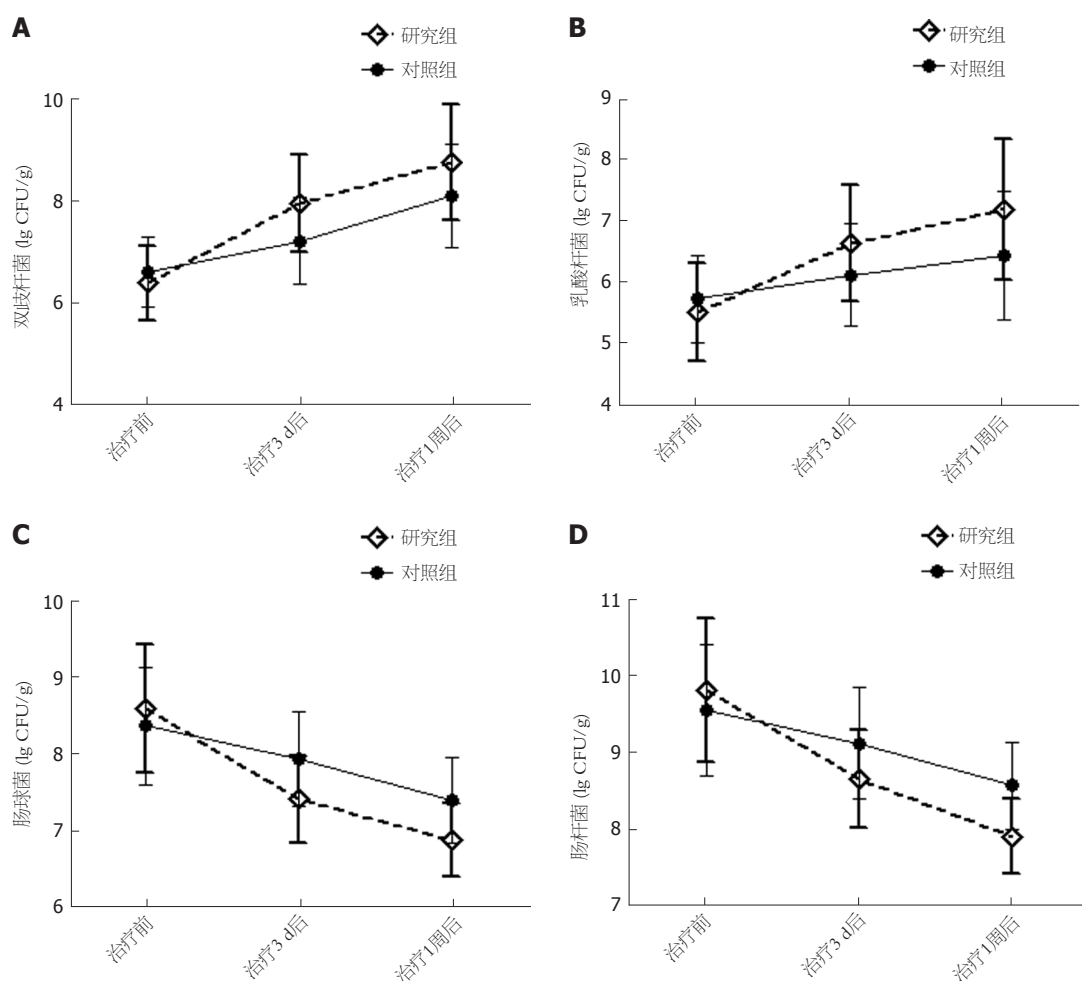


图1 两组治疗前后肠道菌群比较: A: 治疗前后双歧杆菌比较; B: 治疗前后乳酸杆菌比较; C: 治疗前后肠球菌比较; D: 治疗前后肠杆菌比较。

持、促进胃肠动力等对症治疗^[10-11]。莫沙必利是临床常用促胃肠动力药物之一,通过作用于5-羟色胺受体,促进乙酰胆碱释放,提升胃肠道动力,加快胃排空速度,且对胃酸分泌无影响,可缓解术后呃逆、腹胀、便秘等胃肠反应^[12]。近年来微生态制剂联合早期肠内营养用于重型颅脑损伤逐渐得到临床重视,有研究显示^[13],微生态制剂可调节肠道菌群紊乱,保护胃肠黏膜屏障,防止细菌和内毒素移位,具有改善机体免疫平衡等作用。方裕民等^[14]研究发现,在早期肠内营养干预基础上加用复方嗜酸乳杆菌片,可改善重型颅脑损伤患者营养状况,提高肠道分泌型免疫球蛋白水平,增强肠道黏膜局部免疫力。在上述研究基础上,本研究尝试将嗜酸乳杆菌、莫沙必利联合用于颅脑损伤术后胃肠功能障碍患者,发现治疗总有效率得到提升,肠内营养达标时间、机械通气时间、ICU住院时间均显著缩短。究其原因,嗜酸乳杆菌是乳杆菌科重要菌种之一,其具有双向调节胃肠动力作用,既可调节肠动力不足,又可抑制肠道收缩过度,通过刺激肠道产生移行性复合波,增加胃肠蠕动,促进营养物质吸收,有助于缩短肠内营养达标时间,提高疾病治

疗效果,促进患者康复。本研究还选择反映胃肠动力的IAP、GRA和肠道屏障功能的D-LA、DAO作为观察指标,对患者胃肠功能状况进行对比分析,发现研究组治疗3 d、1 wk后IAP、GRA及D-LA、DAO水平均低于对照组($P<0.05$),表明嗜酸乳杆菌、莫沙必利联合用于颅脑损伤术后患者,可改善其胃肠功能障碍。本研究在莫沙必利治疗基础上加用嗜酸乳杆菌,通过口服嗜酸乳杆菌并分解糖类产生乳酸,降低肠道pH值,进而提高肠道酸度,有助于重建胃肠道菌群屏障,保护胃肠黏膜,减少胃肠道功能紊乱发生。

经过近半个世纪的临床应用与研究,早期肠内营养支持在颅脑损伤术后的应用得到普遍认可,首选肠内营养的主要目的为维持肠道功能,防止细菌移位^[15,16]。本研究发现,研究组治疗3 d、1 wk后双歧杆菌、乳酸杆菌数量均多于对照组,肠球菌、肠杆菌数量均少于对照组($P<0.05$),说明予以嗜酸乳杆菌治疗的肠内营养支持更有助于改善颅脑损伤患者术后肠道微生态环境、调节肠道菌群紊乱。这可能与口服嗜酸乳杆菌片可直接补充肠道生理性有益菌群,或选择性刺激正常菌群生长繁殖

有关, 通过刺激肠道黏膜局部免疫功能, 提高肠黏膜免疫力, 竞争性抑制内源性条件致病菌过度生长及外源性细菌定植, 进而调控肠道内菌群失调, 维持肠道内各菌种之间生态平衡^[17,18]。此外, 莫沙必利、嗜酸乳杆菌联合应用可有效减轻胃肠道应激性损伤, 进而改善胃肠功能紊乱, 促进肠道对肠内营养物质的吸收, 改善机体营养状况, 最终加快脑组织及整体生理健康恢复^[19]。本研究对两组28 d病死率进行对比发现无显著差异, 可能与本研究样本量较少, 随访时间较短有关, 在今后研究中可通过多中心研究、增加样本量及延长随访时间, 进一步探究上述治疗方案对疾病预后的影响。

4 结论

综上, 嗜酸乳杆菌联合莫沙必利治疗颅脑损伤术后胃肠功能障碍疗效确切, 可对肠道内菌群进行有效调控, 保护肠道黏膜屏障, 改善胃肠道功能, 缩短肠内营养达标时间, 加快患者康复进程。

文章亮点

实验背景

重型颅脑创伤后, 接近80%患者出现胃肠动力不足现象。胃肠功能紊乱为重症颅脑损伤后常见并发症, 早期会出现胃肠黏膜受损、吸收排泄障碍、黏膜屏障受损, 继而导致机体营养缺陷、免疫功能下降、炎症反应增强, 严重者可导致全身性器官炎症综合征, 对患者的生活质量以及身体健康造成严重威胁。莫沙必利、嗜酸乳杆菌均可调节胃肠功能, 但两者联合应用于重症颅脑损伤后胃肠功能障碍患者的效果尚不明确。

实验动机

希望通过分组对照研究, 得出嗜酸乳杆菌联合莫沙必利治疗颅脑损伤术后胃肠功能障碍患者的有效性证据, 为此类患者提供有效治疗方案。

实验目标

保证颅脑损伤术后胃肠功能障碍患者于治疗过程中有效用药。

实验方法

选取颅脑损伤术后胃肠功能障碍患者92例, 随机分为研究组、对照组, 各46例。常规治疗基础上, 对照组予以莫沙必利, 研究组予以嗜酸乳杆菌联合莫沙必利。统计对比两组临床疗效、肠内营养达标时间、康复进程、28 d病死率以及治疗前、治疗3 d、1 wk后胃动力指标、肠道屏障功能指标水平、肠道菌群数量变化。

实验结果

经治疗, 研究组总有效率93.48%高于对照组78.26%; 研究组肠内营养达标时间、机械通气时间、重症监护病房住院时间短于对照组; 研究组治疗3 d、1 wk后腹内压、胃残留量及D-乳酸、二胺氧化酶水平低于对照组; 研究组治疗3 d、1 wk后双歧杆菌、乳酸杆菌数量多于对照组, 肠球菌、肠杆菌数量少于对照组; 研究组28 d病死率0.00%与对照组4.35%相比, 差异无统计学意义。

实验结论

嗜酸乳杆菌联合莫沙必利治疗颅脑损伤术后胃肠功能障碍可缩短肠内营养达标时间, 调节肠道菌群, 保护肠黏膜屏障, 促进胃肠道功能恢复, 加快患者康复进程, 提高治疗效果。

展望前景

人体包含益生菌多种多样, 在未来研究中可尽可能提取易于人类健康微生物群, 在治疗胃肠道疾病中起到其不可替代的效用。

5 参考文献

- Nicholson SE, Watts LT, Burmeister DM, Merrill D, Scroggins S, Zou Y, Lai Z, Grandhi R, Lewis AM, Newton LM, Eastridge BJ, Schwacha MG. Moderate Traumatic Brain Injury Alters the Gastrointestinal Microbiome in a Time-Dependent Manner. *Shock* 2019; 52: 240-248 [PMID: 29953417 DOI: 10.1097/SHK.0000000000001211]
- 敖思悦, 郇俊, 陈东, 左骑, 李小刚. 重度颅脑损伤患者不同营养方式的研究. *中国临床医生杂志* 2018; 46: 327-329 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-8552.2018.03.027]
- 任晋瑞, 甄自刚, 任少华, 张刚利, 贾贵军, 吉宏明. 鼻肠管联合鼻胃管的肠内营养方式治疗重型颅脑损伤患者的疗效分析. *中华神经外科杂志* 2018; 34: 1143-1147 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-2346.2018.11.015]
- 张鸣鸣, 王华, 程秋实. 复方嗜酸乳杆菌片对肠易激综合征患者的疗效. *中国微生态学杂志* 2018; 30: 52-54 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201811011]
- 陈孝平, 汪建平. *外科学*. 第8版. 人民卫生出版社, 2013: 377
- Reintam Blaser A, Malbrain ML, Starkopf J, Fruhwald S, Jakob SM, De Waele J, Braun JP, Poeze M, Spies C. Gastrointestinal function in intensive care patients: terminology, definitions and management. Recommendations of the ESICM Working Group on Abdominal Problems. *Intensive Care Med* 2012; 38: 384-394 [PMID: 22310869 DOI: 10.1007/s00134-011-2459-y]
- Fan M, Wang Q, Fang W, Jiang Y, Li L, Sun P, Wang Z. Early Enteral Combined with Parenteral Nutrition Treatment for Severe Traumatic Brain Injury: Effects on Immune Function, Nutritional Status and Outcomes. *Chin Med Sci J* 2016; 31: 213-220 [PMID: 28065217 DOI: 10.1016/s1001-9294(17)30003-2]
- 梁宾. 肠内营养联合益生菌治疗重症颅脑损伤后胃肠功能紊乱的临床疗效观察. *安徽医药* 2019; 23: 605-608 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2019.03.050]
- 高慧, 杨洁, 胡云霞, 陈秋华, 鲁俊, 王醒, 陈明祺. 升降散对重型颅脑损伤患者胃肠功能障碍及预后影响的临床研究. *中国中医急症* 2019; 28: 565-567, 571 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2019.04.001]
- 付健, 宋云林. 早期益生菌干预联合肠内营养对重型颅脑外伤

- 患者术后胃肠功能和认知功能的改善作用. 中国微生态学杂志 2020; 32: 1046-1049, 1055 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.202009011]
- 11 罗文辉, 何兴祥. 肠道屏障功能在创伤性脑损伤中的研究进展. 胃肠病学和肝病杂志 2021; 30: 51-54 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2021.01.012]
 - 12 王建明, 何毅, 袁彩霞, 张蕊, 胡建军, 王光辉. 莫沙必利联合氟西汀治疗结肠癌患者术后胃肠功能障碍临床疗效. 中国现代应用药学 2018; 35: 582-585 [DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2018.04.026]
 - 13 李倩, 刘菁, 韩丁, 孙德强, 姚俊英, 范旻. 高活菌数益生菌发酵乳联合肠内营养在颅脑损伤术后患者中的效果观察. 中国医药 2018; 13: 224-226 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4777.2018.02.016]
 - 14 方裕民. 复方嗜酸乳杆菌片联合早期肠内营养在重型颅脑损伤患者中的应用. 中国微生态学杂志 2015; 27: 63-65, 79 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201501016]
 - 15 Malekhamadi M, Moradi Moghaddam O, Islam SMS, Tanha K, Nematy M, Pahlavani N, Firouzi S, Zali MR, Norouzy A. Evaluation of the effects of pycnogenol (French maritime pine bark extract) supplementation on inflammatory biomarkers and nutritional and clinical status in traumatic brain injury patients in an intensive care unit: A randomized clinical trial protocol. *Trials* 2020; 21: 162 [PMID: 32046747 DOI: 10.1186/s13063-019-4008-x]
 - 16 黄戢, 施焯敏. 不同早期肠内营养支持对急性胰腺炎免疫炎症和肠道菌群的影响及安全性评价. 中国药物与临床 2020; 20: 387-390 [DOI: 10.11655/zgywylc2020.03.021]
 - 17 孙波, 胡琛, 麻媛媛, 朱京慈. 嗜酸乳杆菌改善创伤性脑损伤小鼠肠道平滑肌收缩功能的作用及可能机制. 中华创伤杂志 2020; 36: 1022-1029 [DOI: 10.3760/cma.j.cn501098-20200519-00368]
 - 18 李琛, 刘秀芬, 刘志明, 宫经新, 张品. 醒脾养儿颗粒联合复方嗜酸乳杆菌对IBS患儿T淋巴细胞亚群、脑肠肽及炎症因子的影响. 现代消化及介入诊疗 2020; 25: 637-640 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2020.05.019]
 - 19 侯亚红, 张赛. 嗜酸乳杆菌联合电针刺激对重型颅脑创伤并发胃肠功能障碍患者的影响. 天津医药 2017; 45: 837-840 [DOI: 10.11958/20170754]

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2021 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 修回稿件件

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、补充或删除时, 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, 须经得《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.

遗传性大肠癌患者一级亲属肿瘤早治疗意识现况及其相关因素分析

王会杰, 王建华, 徐丹, 王娜

王会杰, 天津市北辰区中医医院护理部 天津市 300400

王建华, 王娜, 天津市北辰区中医医院外科 天津市 300400

徐丹, 天津市北辰区中医医院骨科 天津市 300400

王会杰, 本科, 研究方向为护理.

作者贡献分布: 由王会杰设计; 研究过程及文章初稿写作由王会杰、王建华、徐丹、王娜; 文章修订由王会杰教授完成.

通讯作者: 王会杰, 本科, 主管护师, 300400, 天津市北辰区中医医院护理部, 天津市北辰区中医医院护理部. youshao55517@163.com

收稿日期: 2021-06-04

修回日期: 2021-07-20

接受日期: 2021-08-24

在线出版日期: 2021-10-08

Awareness regarding early treatment and related factors in first-degree relatives of patients with hereditary colorectal cancer

Hui-Jie Wang, Jian-Hua Wang, Dan Xu, Na Wang

Hui-Jie Wang, Department of Nursing, Tianjin Beichen District Hospital of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300400, China

Jian-Hua Wang, Na Wang, Department of Surgery, Tianjin Beichen District Hospital of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300400, China

Dan Xu, Department of Orthopedics, Tianjin Beichen District Hospital of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300400, China

Corresponding author: Hui-Jie Wang, Bachelor, nurse in charge, Department of Nursing, Tianjin Beichen District Hospital of Traditional Chinese Medicine, No. 436 Jingjin Road, Beichen District, Tianjin 300400. youshao55517@163.com

Received: 2021-06-04

Revised: 2021-07-20

Accepted: 2021-08-24

Published online: 2021-10-08

Abstract BACKGROUND

First-degree relatives of patients with hereditary colorectal cancer are a population at high risk for colorectal cancer, but most of them lack correct health knowledge and screening behaviors. Therefore, raising the awareness of early detection, early diagnosis, and early treatment among this population is particularly important in preventing and treating tumors and improving prognosis.

AIM

To analyze the awareness regarding early treatment and related factors in first-degree relatives of patients with hereditary colorectal cancer.

METHODS

A cross-sectional survey method was used to select 200 first-degree relatives of hereditary colorectal cancer patients who were hospitalized at our hospital from June 2017 to March 2021 as the research subjects. A self-made general information questionnaire was used to collect the basic information of the subjects. An awareness questionnaire was used to identify the risk factors that might affect the awareness regarding early treatment of tumors in the first-degree relatives of hereditary colorectal cancer patients through single-factor and multi-factor analyses.

RESULTS

A total of 200 questionnaires were issued, and 196 valid questionnaires were returned, with an effective recovery rate of 98.00%; 127 of the 196 first-degree relatives chose active treatment, accounting for 64.80%, and 50 chose not to actively treat, accounting for 25.51%. The main reasons

for active treatment included economic reasons, fear of pain caused by treatment, and time reasons, accounting for 72.00%, 42.00%, and 34.00%, respectively. Non-conditional logistic regression analysis demonstrated that education level (junior high school and below), marital status (unmarried), family per capita monthly income (< 3000 yuan), medical insurance (new rural cooperative medical care/no medical insurance), no commercial medical insurance, number of blood relatives suffering from colorectal cancer (< 4 people), and cognitive level (low recognition) were risk factors affecting the awareness regarding early treatment of tumors in first-degree relatives (odds ratio > 1, $P < 0.05$).

CONCLUSION

Awareness regarding early treatment needs to be improved among first-degree relatives of hereditary colorectal cancer patients. Factors such as low education, unmarried status, low family monthly income, and no commercial medical insurance may reduce the awareness of early treatment. Therefore, intervention measures should be formulated according to risk factors to enhance the awareness of early treatment.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hereditary colorectal cancer; First-degree relatives; Awareness of early tumor treatment; Related factors

Citation: Wang HJ, Wang JH, Xu D, Wang N. Awareness regarding early treatment and related factors in first-degree relatives of patients with hereditary colorectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(19): 1138-1143

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i19/1138.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i19.1138>

摘要

背景

遗传性大肠癌的一级亲属是罹患大肠癌的高危人群,但大部分缺乏正确的健康知识及筛查行为,故提升该人群早发现、早诊断、早治疗意识在防治肿瘤、改善预后中尤为重要。

目的

分析遗传性大肠癌患者一级亲属肿瘤早治疗意识现况及其相关因素。

方法

本研究采用横断面调查法,通过便利抽样法选择2017-06/2021-03本院住院的200例遗传性大肠癌患者一级亲属作为研究对象,采用自制一般资料调查表及肿瘤早治疗意识问卷进行评估,经单因素、多因素分析影响遗传性大肠癌患者一级亲属肿瘤早治疗意识

的相关危险因素。

结果

共发放问卷200份,回收有效问卷196份,有效回收率为98.00%;196例一级亲属中127例选择积极治疗,占比64.80%;50例选择不积极治疗,占比25.51%,选择不积极治疗的原因中以经济原因、治疗可能带来痛苦、时间原因为主,分别占比72.00%、42.00%、34.00%;非条件Logistic回归分析结果发现,文化程度(初中及以下)、婚姻状况(未婚)、家庭人均月收入(<3000元)、医疗保险(新型农村合作医疗/无医保)、无商业医疗保险、血亲亲属中患大肠癌人数(<4人)、认知水平(低认知)是影响一级亲属肿瘤早治疗意识的危险因素($OR > 1, P < 0.05$)。

结论

遗传性大肠癌患者一级亲属肿瘤早治疗意识有待提高,文化程度低、未婚、家庭人均月收入低、无商业医疗保险等因素可能降低亲属肿瘤早治疗意识,故应针对风险因素制定干预措施,以提升早治疗意识。

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 遗传性大肠癌;一级亲属;肿瘤早治疗意识;相关因素

核心提要: 文化程度(初中及以下)、婚姻状况(未婚)、家庭人均月收入(<3000元)、医疗保险(新型农村合作医疗/无医保)、无商业医疗保险、血亲亲属中患大肠癌人数(<4人)、认知水平(低认知)是影响一级亲属肿瘤早治疗意识的危险因素,因此,应针对上述风险因素制定干预措施,以提升早治疗意识。

文献来源: 王会杰, 王建华, 徐丹, 王娜. 遗传性大肠癌患者一级亲属肿瘤早治疗意识现况及其相关因素分析. *世界华人消化杂志* 2021; 29(19): 1138-1143

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i19/1138.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i19.1138>

0 引言

大肠癌是一种起源于大肠粘膜上皮的恶性肿瘤,10%左右的大肠癌与基因种系突变相关,此种病变可遗传至后代,即遗传性大肠癌^[1]。遗传性大肠癌的一级亲属是罹患大肠癌的高危人群,但大部分缺乏正确的健康知识及筛查行为,故提升该人群早发现、早诊断、早治疗意识在防治肿瘤、改善预后中尤为重要^[2,3]。自2012年我国“城市癌症早诊早治项目”开展以来,恶性肿瘤的早期检查率得到极大程度的提升^[4]。近年来,越来越多的肿瘤预防及控制专家提出,提升居民肿瘤预防知识及早治疗意识

是促进健康的最具成本效益的预防措施, 且有助于降低恶性肿瘤疾病负担^[5]. 早治疗意识属于健康素养中的1个版块, 2016年我国卫生行政部门将居民健康素养水平纳入《“健康中国2030”规划纲要》中, 国外对于健康素养的研究已逐渐成熟, 但国内研究起步较晚, 且未见关于健康素养与肿瘤亲属间关系的报道^[6,7]. 鉴于此, 本研究采用横断面调查法, 分析遗传性大肠癌患者一级亲属肿瘤早治疗意识现状及其相关因素, 旨在进一步提升遗传性大肠癌患者一级亲属的肿瘤早治疗意识.

1 材料和方法

1.1 材料 本研究采用横断面调查法, 采用便利抽样法选择2017-06/2021-03本院住院的200例遗传性大肠癌患者(先证者)一级亲属作为研究对象, 其中男93例, 女107例; 年龄19-72岁, 平均(37.16±5.25)岁. 纳入标准: 年龄≥18岁; 符合《遗传性结直肠癌临床诊治和家系管理中国专家共识》^[8]中大肠癌患者一级亲属(患者的血缘父母、子女或同胞兄弟姐妹)诊断标准; 无认知功能障碍, 可独立完成量表的填写; 知情本研究, 并自愿于知情书上签字. 排除标准: 阅读理解能力障碍、精神障碍、沟通能力障碍; 既往有精神疾病史、恶性肿瘤病史; 妊娠期及哺乳期. 本研究符合《赫尔辛基宣言》要求.

1.2 方法

1.2.1 调查工具: (1)一般资料. 包括年龄、性别、文化程度(初中及以下、高中/中专、大专及以上)、婚姻状况(单身、已婚)、家庭人均月收入(<3000元、3000-6000元、>6000元)、医疗保险(城镇医保/公费、新型农村合作医疗/无医保)、是否有商业医疗保险、居住地(地级市以上城市、农村/乡镇/县城)、工作情况(在职、无业/退休)、先证者诊断(单原发肠癌、多原发肠癌/肠癌+其他肿瘤)、是否患有慢性病、血亲亲属中患大肠癌人数(<4人、≥4人)、对遗传性大肠癌的认知水平(高认知、中等认知、低认知). 采用方水芹^[9]在香港中文大学《结直肠癌认知调查问卷》基础上修订的问卷评估家属对遗传性大肠癌的认知水平, 将疾病相关危险因素、临床症状、诊断及具体检查方法4个方面分为4类因素, 若知晓4类因素则为高认知, 知晓3类因素则为中等认知, 知晓≤2类则为低认知, 该问卷的Cronbach's α系数为0.801, 重测信度为0.758; (2)肿瘤早治疗意识. 该问卷共2题, 第1题为单选题, 题目为“假如本人被确诊为癌前病变或癌症, 是否积极接受治疗”, 共设4个回答, 即积极治疗、不积极治疗、视情况而定、拒绝回答; 第2题为多选题, 题目为“不积极治疗的原因”, 共设6个回答, 即时间原因、经济原因、治疗可能带来痛苦、身体状况差无法治疗、早治疗效果不明确、其他, 该题仅限于

表 1 196例一级亲属肿瘤早治疗意识现状分析

意识	例数(n)	比例(%)
积极治疗	127	64.80
不积极治疗	50	25.51
视情况而定	16	8.16
拒绝回答	3	1.53
合计	196	100.00

本题目为单选题.

表 2 50例一级亲属不积极治疗的原因分析

原因	例数(n)	比例(%)
时间原因	17	34.00
经济原因	36	72.00
治疗可能带来痛苦	21	42.00
身体状况差无法治疗	7	14.00
早治疗效果不明确	12	24.00
其他	3	6.00

本题目为多选题, 每人最多选择3个原因.

第1题选择不积极治疗的亲属作答.

1.2.2 调查方法: 征得医院及科室同意, 使用问卷调查法进行调查. 由研究者为前来探望患者的一级亲属讲解本次调查的目的、方法、意义等, 并采用统一指导语指导一级亲属自行填写, 问卷填写完由研究者当场回收问卷. 共发放问卷200份, 剔除4份不合格问卷, 回收有效问卷196份, 有效回收率为98.00%.

统计学处理 采用SPSS 23.0统计软件包进行数据分析. 计量资料采用均数±标准差(mean±SD)表示, 分类数据采用频数、率和构成比表示. 用卡方检验进行单因素, 采用非条件Logistic回归分析, 探讨影响遗传性大肠癌患者一级亲属肿瘤早治疗意识的相关危险因素, $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 一级亲属肿瘤早治疗意识现状 196例一级亲属中127例选择积极治疗, 占比64.80%; 50例选择不积极治疗, 占比25.51%. 见表1.

2.2 一级亲属不积极治疗的原因 50例一级亲属选择不积极治疗的原因中以经济原因、治疗可能带来痛苦、时间原因为主, 分别占比72.00%、42.00%、34.00%. 见表2.

2.3 影响一级亲属肿瘤早治疗意识的单因素分析 不同性别、年龄、居住地、工作情况、先证者诊断、是否患有慢性病的一级亲属肿瘤早治疗意识相比, 差异无统计

表 3 影响一级亲属肿瘤早治疗意识的单因素分析(n %)

因素		积极治疗($n = 127$)	非积极治疗($n = 69$)	χ^2	P
性别	男($n = 89$)	57	32	0.040	0.841
	女($n = 107$)	70	37		
年龄	<40岁($n = 126$)	80	46	0.263	0.608
	≥ 40 岁($n = 70$)	47	23		
文化程度	初中及以下($n = 31$)	7	24	44.298	<0.001
	高中/中专($n = 68$)	38	30		
	大专及以上($n = 97$)	82	15		
婚姻状况	单身($n = 72$)	36	36	10.922	0.001
	已婚($n = 124$)	91	33		
家庭人均月收入(元)	<3000 ($n = 43$)	15	28	37.911	<0.001
	3000–6000 ($n = 112$)	73	39		
	>6000 ($n = 41$)	39	2		
医疗保险	城镇医保/公费($n = 115$)	86	29	12.167	<0.001
	新型农村合作医疗/无医保($n = 81$)	41	40		
是否有商业医疗保险	有($n = 22$)	21	1	10.212	0.001
	无($n = 174$)	106	68		
居住地	地级市以上城市($n = 141$)	95	46	1.466	0.226
	农村/乡镇/县城($n = 55$)	32	23		
工作情况	在职($n = 132$)	83	49	0.651	0.420
	无业/退休($n = 64$)	44	20		
先证者诊断	单原发肠癌($n = 140$)	89	51	3.090	0.079
	多原发肠癌/肠癌+其他肿瘤($n = 56$)	38	18		
是否患有慢性病	是($n = 40$)	25	15	0.116	0.733
	否($n = 156$)	102	54		
血亲亲属中患大肠癌人数	<4 ($n = 147$)	67	60	12.370	<0.001
	≥ 4 ($n = 49$)	40	9		
认知水平	高认知($n = 95$)	85	10	65.165	<0.001
	中等认知($n = 65$)	35	30		
	低认知($n = 36$)	7	29		

学意义;不同文化程度、婚姻状况、家庭人均月收入、医疗保险、是否有商业医疗保险、血亲亲属中患大肠癌人数、认知水平的一级亲属肿瘤早治疗意识相比,差异有统计学意义($P < 0.05$).见表3.

2.4 影响一级亲属肿瘤早治疗意识的多因素分析 非条件Logistic回归分析结果发现,文化程度(初中及以下)、婚姻状况(未婚)、家庭人均月收入(<3000元)、医疗保险(新型农村合作医疗/无医保)、无商业医疗保险、血亲亲属中患大肠癌人数(<4人)、认知水平(低认知)是影响一级亲属肿瘤早治疗意识的危险因素($OR > 1, P < 0.05$).见表4.

3 讨论

3.1 遗传性大肠癌患者一级亲属肿瘤早治疗意识现状 本研究中,假如本人被确诊为癌前病变或癌症,64.80%的一级亲属选择积极治疗,不积极治疗比例为25.51%,可见遗传性大肠癌患者一级亲属肿瘤早治疗意识处于中等水平,有待提高.陈安安等^[10]研究对安徽城市癌症患

者肿瘤防治行为的调查显示,具备早发现、早诊断、早治疗的意识为72.9%.刘月玲等^[11]调查济南市居民肿瘤防治健康素养,结果发现,居民肿瘤早治疗意识水平仅为11.35%.本研究196例一级亲属中127例选择积极治疗,占比64.80%,与上述文献研究结果并不相同,考虑与各地区大肠癌的发病率不同等因素有关,但本研究仅选取了天津市北辰区中医医院就诊的大肠癌患者,样本具有一定的局限性,在下一步的研究中仍需采取大样本量、多中心研究来探讨,地域差异、人种环境对肿瘤早治疗意识的影响.本研究进一步分析不积极治疗的原因,发现与经济原因、治疗可能带来痛苦、时间原因、早治疗效果不明确等相关,其中经济原因是最主要的原因(占比72.00%).徐志荣等^[12]调查结果发现,经济原因(占比32.70%)是导致居民被确诊为癌前病变或癌症后不积极治疗的主要原因,与本研究结论一致.

3.2 遗传性大肠癌患者一级亲属肿瘤早治疗意识的影响因素分析 本研究经非条件Logistic回归分析结果发现,

表 4 影响一级亲属肿瘤早治疗意识的多因素分析

相关因素	<i>B</i>	标准误	<i>Wald</i>	<i>P</i> 值	OR	95%CI
文化程度(初中及以下)	1.469	0.494	8.832	0.003	4.343	1.649–11.439
婚姻状况(未婚)	1.014	0.311	10.624	0.001	2.758	1.498–5.075
家庭人均月收入(<3000元)	1.251	0.376	11.044	0.001	3.494	1.671–7.307
医疗保险(新型农村合作医疗/无医保)	1.062	0.309	11.818	0.001	2.893	1.579–5.302
无商业医疗保险	2.601	1.035	6.310	0.012	13.472	1.771–102.479
血亲亲属中患大肠癌人数(<4人)	1.381	0.410	11.377	0.001	3.980	1.784–8.881
认知水平(低认知)	1.576	0.489	10.376	0.001	4.833	1.853–12.606

初中及以下、未婚、家庭人均月收入<3000元、新型农村合作医疗/无医保、无商业医疗保险、血亲亲属中患大肠癌人数<4人、低认知水平是影响一级亲属肿瘤早治疗意识的危险因素, 具体原因分析如下: (1)文化水平及认知水平. 文化程度较低者的信息量较低, 且存在“肿瘤不可预防”、“肿瘤是不治之症”等错误观念, 故当自身被确诊为癌前病变或癌症时常选择不积极治疗. 而文化程度高者具有较强的学习能力、阅读能力, 且获取相关知识途径更广, 可更加透彻认知肿瘤相关内容, 掌握肿瘤筛查知识, 故积极接受治疗的比例较高^[13]. (2)婚姻状况. 与未婚相比, 已婚者生活质量较高, 且更容易从照顾家人到照顾患者模式的转变, 面对患病等应激事件时可从容面对、合理处理. 此外, 配偶在肿瘤早治疗的健康行为中提供社会支持, 而已婚者常受配偶或其他家庭成员督促而接受治疗^[14]. (3)家庭人均月收入. 家庭收入越高的人群具有富足的时间及资金关注健康知识, 会主动获取相关知识并正确理解内化, 且接触优质卫生资源的机会增加. (4)保险. 医疗保险形式会在一定程度上影响人群对疾病的认知, 有商业医疗保险的人群多数对外界信息接触多、对疾病风险意识高, 常会主动学习、主动咨询, 且更加关注自身健康, 故“三早”意识更高. 新型农村合作医疗/无医保的人群可能缺乏接触相关疾病知识及了解公费医疗/医疗保险政策的机会, 且多居住在医疗资源欠缺的地域, 进而影响其早治疗意识及行为. (5)血亲亲属中患大肠癌人数较少. 吴晓丹等^[15]研究发现, 结直肠癌患病人数在4人及以上的聚集可引起亲属的重视, 使其认识到自身罹患大肠癌的易感性及带来的严重后果, 与本研究结论基本一致.

3.3 提升遗传性大肠癌患者一级亲属肿瘤早治疗意识的相关措施 (1)针对文化程度的一级亲属, 可通过集中宣教、播放视频、微信推送等方式进行健康知识、康复知识及护理知识的宣传及教育, 讲解早接受大肠癌筛查、早治疗在降低疾病遗传性的必要性及重要性, 尽量降低其经济负担; (2)给予一级亲属更多的社会支持, 使其掌握有效管理自身健康的方式, 减轻身心不适; (3)高度重视患

病人数少的典型家系, 并结合基因检测等现代技术排除可疑患者, 有效管理确诊的遗传性大肠癌及亲属, 以降低漏诊; (4)建议政府加强对低收入人群的癌症早诊早治及健康教育, 给予医疗补贴或社会帮助, 以增强其癌症防控意识.

4 结论

综上所述, 遗传性大肠癌患者一级亲属肿瘤早治疗意识有待提高, 文化程度低、未婚、家庭人均月收入低、无商业医疗保险等因素可能降低亲属肿瘤早治疗意识, 故应针对风险因素制定干预措施, 以提升早治疗意识. 但本研究属于便利抽样的横断面调查法, 可能样本的代表性存在一定局限性, 下一步研究中我们将扩大样本量进行多中心研究, 以更好地论证数据. 同时, 本研究还有一个不足之处, 由于初次研究未将“医疗保险”和“是否有商业医疗保险”的相互关系理顺, 有的患者可能同时存在医疗保险及商业保险, 使数据存在一定的偏倚, 下一部研究中将进一步考虑二者的相关杂糅产生的影响.

文章亮点

实验背景

自2012年我国“城市癌症早诊早治项目”开展以来, 恶性肿瘤的早期检查率得到极大程度的提升, 恶性肿瘤的早期检查率得到极大程度的提升. 国外对于健康素养的研究已逐渐成熟, 但国内研究起步较晚, 且未见关于健康素养与肿瘤亲属间关系的报道.

实验动机

遗传性大肠癌的一级亲属是罹患大肠癌的高危人群, 而大部分缺乏正确的健康知识及筛查行为, 因此, 如何提升该人群早发现、早诊断、早治疗意识在防治肿瘤、改善预后成为研究的热点.

实验目标

分析遗传性大肠癌患者一级亲属肿瘤早治疗意识现况及

其相关因素,旨在进一步提升遗传性大肠癌患者一级亲属的肿瘤早治疗意识。

实验方法

本研究采用横断面调查法,通过便利抽样法选择2017-06/2021-03本院住院的200例遗传性大肠癌患者一级亲属,经单因素、多因素分析影响遗传性大肠癌患者一级亲属肿瘤早治疗意识的相关危险因素。

实验结果

196例一级亲属中127例选择积极治疗,占比64.80%;50例选择不积极治疗,占比25.51%;非条件Logistic回归分析结果发现,文化程度(初中及以下)、婚姻状况(未婚)、家庭人均月收入(<3000元)、医疗保险(新型农村合作医疗/无医保)、无商业医疗保险、血亲亲属中患大肠癌人数(<4人)、认知水平(低认知)是影响一级亲属肿瘤早治疗意识的危险因素($OR>1, P<0.05$)。

实验结论

文化程度(初中及以下)、婚姻状况(未婚)、家庭人均月收入(<3000元)、医疗保险(新型农村合作医疗/无医保)、无商业医疗保险、血亲亲属中患大肠癌人数(<4人)、认知水平(低认知)是影响一级亲属肿瘤早治疗意识的危险因素。

展望前景

提高一级亲属的文化程度的一级亲属,给予一级亲属更多的社会支持,高度重视患病人数少的典型家系,并曾佳政府对低收入人群的癌症的关注,有利于提升该人群早发现、早诊断、早治疗意识在防治肿瘤、改善预后中的作用。

5 参考文献

- 1 Wilkinson AN, Lieberman D, Leontiadis GI, Tse F, Barkun AN, Abou-Setta A, Marshall JK, Samadder J, Singh H, Telford JJ,

- Tinmouth J, Leddin D. Colorectal cancer screening for patients with a family history of colorectal cancer or adenomas. *Can Fam Physician* 2019; 65: 784-789 [PMID: 31722908]
- 2 Beard VK, Bedard AC, Nuk J, Lee PWC, Hong Q, Bedard JE, Sun S, Schrader KA. Genetic testing in families with hereditary colorectal cancer in British Columbia and Yukon: a retrospective cross-sectional analysis. *CMAJ Open* 2020; 8: E637-E642 [PMID: 33077534 DOI: 10.9778/cmajo.20190167]
- 3 吴晓丹, 陈晶晶, 顾娇娇, 潘志忠, 贾书敏, 覃惠英. 遗传性大肠癌患者亲属大肠癌健康信念水平及其影响因素. *中华现代护理杂志* 2019; 25: 1612-1618 [DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-2907.2019.13.00]
- 4 张楠, 苏明珠, 顾建华, 王贵齐, 魏文强, 孙强, 王家林. 济南市社区居民癌症健康素养现状及其对相关行为的影响. *中国肿瘤* 2019; 28: 494-498 [DOI: 10.11735/j.issn.1004-0242.2019.07.A003]
- 5 吴晓丹, 郭志东, 丘雪, 潘志忠, 张美芬. 遗传性大肠癌患者一级亲属的大肠癌认知、态度及筛查行为研究. *中国护理管理* 2020; 20: 34-39
- 6 石菊芳, 毛阿燕, 刘成成, 董佩, 任建松, 王坤, 石春雷, 黄慧瑶, 张凯, 李霓, 李英华, 陈万青, 邱五七, 代敏. 2015—2017年中国城市居民肿瘤防治健康素养调查专题设计方案. *中华预防医学杂志* 2020; 54: 108-112 [DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2020.01.020]
- 7 黄翊彬. 健康中国2030规划纲要. *中华眼科杂志* 2018; 54: 11-22 [DOI:10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2018.01.004]
- 8 中国抗癌协会大肠癌专业委员会遗传学组. 遗传性结直肠癌临床诊治和家系管理中国专家共识. *实用肿瘤杂志* 2018; 33: 3-16 [DOI:10.13267/j.cnki.syzlzz.2018.01.002]
- 9 方水芹, 洪尚游, 蔡美华, 唐锦辉. 社区医务人员肿瘤防治知识的调查分析. *中国肿瘤* 2011; 20: 248-250
- 10 陈安, 江健健, 王德斌, 沈兴蓉, 魏东华, 柴静. 安徽城市癌症患者肿瘤防治健康素养现状和影响因素. *泰山医学院学报* 2021; 42: 241-245 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-7115.2021.04.001]
- 11 刘月玲, 宫舒萍, 张军, 刘守钦. 济南市居民肿瘤防治健康素养及其影响因素分析. *中国公共卫生管理* 2018; 34: 127-130 [DOI: 10.19568/j.cnki.23-1318.2018.01.038]
- 12 徐志荣, 张慧萍, 王晓君, 郭鸿平, 杨玉森, 刘德育, 王丽. 昆明市官渡区居民肿瘤防治健康素养现状调查. *中国卫生产业* 2017; 14: 170-172 [DOI:10.16659/j.cnki.1672-5654.2017.24.170]
- 13 Carroll JC, Permaul JA, Semotiuk K, Yung EM, Blaine S, Dicks E, Warner E, Rothenmund H, Esplen MJ, Moineddin R, McLaughlin J. Hereditary colorectal cancer screening: A 10-year longitudinal cohort study following an educational intervention. *Prev Med Rep* 2020; 20: 101189 [PMID: 33117641 DOI: 10.1016/j.pmedr.2020.101189]
- 14 肖方, 蒋超南, 王叶, 吴晓丹. 遗传性大肠癌患者亲属生活质量现状及影响因素分析. *中华现代护理杂志* 2020; 26: 2862-2866 [DOI:10.3760/cma.j.cn115682-20200317-01851]
- 15 吴晓丹, 陈春燕, 巢花香, 郑美春, 丁培荣, 姜武, 覃惠英. 结直肠癌患者就诊延误现状及延误时间影响因素分析. *中国全科医学* 2017; 20: 4109-4114 [DOI:10.3969/j.issn.1007-9572.2017.00.138]

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 张砚梁



基于微信平台以TTM为导向的健康宣教法对溃疡性结肠炎患者正性情感、负性情感及自护能力的影响

卓丽丽, 诸葛玮玮, 丁银蓉

卓丽丽, 诸葛玮玮, 丁银蓉, 温州医科大学附属第一医院消化内科 浙江省温州市 325000

卓丽丽, 研究方向为消化内科临床护理.

作者贡献分布: 此课题由卓丽丽设计; 研究过程及文章初稿写作由卓丽丽、诸葛玮玮及丁银蓉完成; 文章修订由卓丽丽完成.

通讯作者: 卓丽丽, 研究生, 主治医师, 325000, 浙江省温州市瓯海区郭溪镇梅屿兴瓯小区10幢706, 温州医科大学附属第一医院消化内科. tu86819505@163.com

收稿日期: 2021-05-07

修回日期: 2021-06-17

接受日期: 2021-08-24

在线出版日期: 2021-10-08

Impact of TTM-oriented health promotion and education method based on WeChat platform on positive emotions, negative emotions, and self-care ability of patients with ulcerative colitis

Li-Li Zhuo, Wei-Wei Zhuge, Yin-Rong Ding

Li-Li Zhuo, Wei-Wei Zhuge, Yin-Rong Ding, Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Li-Li Zhuo, Postgraduate, Attending Doctor, Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, No. 706 Building 10, Meiyu Xingou Community, Guoxi Town, Ouhai District, Wenzhou 325000, Zhejiang Province, China. tu86819505@163.com

Received: 2021-05-07

Revised: 2021-06-17

Accepted: 2021-08-24

Published online: 2021-10-08

Abstract BACKGROUND

Ulcerative colitis (UC) has a long course and is prone to recurring attacks, which affects the emotional state and quality of life of patients. Improving the disease awareness and self-care ability of UC patients has an important role in the prevention and treatment of UC. At present, the WeChat platform is commonly used clinically as a medium to carry out health education and education for discharged patients, but the content is mostly limited to basic nursing, and the effect of the education is not satisfactory.

AIM

To investigate the impact of WeChat platform-based health education method based on the transtheoretical model and stages of change (TTM) on the positive emotions, negative emotions, and self-care of patients with UC.

METHODS

A total of 63 UC patients admitted to our hospital between January 2019 and February 2020 were selected and divided into a control group of 31 cases and an observation group of 32 cases according to the random number table method. In the control group, the WeChat platform was used for regular health education, and the WeChat platform-based TTM-oriented health education method was used in the observation group. The scores of positive and negative emotions, self-care ability, quality of life, bloody stool, and recurrence were compared between the two groups before intervention and 24 wk after intervention.

RESULTS

After the intervention, the positive emotion scores of the two groups increased, while the negative emotion scores

decreased. The positive emotion scores were higher and the negative emotion scores were lower in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). After the intervention, the total score and scores of all dimensions of the Self-Care Ability Scale (ESCA) increased in both groups; the increases in the observation group were higher than those of the control group ($P < 0.05$). The total score and scores of all dimensions of inflammatory bowel disease quality of life questionnaire (IBDQ) increased in both groups after intervention; and the increases in the observation group were higher than those of the control group ($P < 0.05$). The bloody stool recurrence rate (6.25% vs 29.03%) and UC recurrence rate (0 vs 22.58%) in the observation group within 24 wk were lower than those of the control group, and the times to bloodless stool recurrence and UC recurrence were longer than those of the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

The TTM-oriented health education method based on the WeChat platform can enhance the positive emotions, reduce the negative emotions, improve the self-care ability, improve the quality of life, and reduce the risk of recurrence in UC patients.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: WeChat platform; Behavioral transition theory model in stages; Health education; Ulcerative colitis; Emotional state; Self-care ability

Citation: Zhuo LL, Zhuge WW, Ding YR. Impact of TTM-oriented health promotion and education method based on WeChat platform on positive emotions, negative emotions, and self-care ability of patients with ulcerative colitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(19): 1144-1150

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i19/1144.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i19.1144>

摘要

背景

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)的病程长, 易反复发作, 影响患者的情感状态、生存质量, 提高UC患者的疾病认识及自护能力对防治UC具有重要的作用。目前, 临床上普遍使用微信平台作为媒介对出院患者进行健康宣教, 但内容多局限于基础护理, 宣教效果不佳。

目的

探讨基于微信平台以行为分阶段转变理论模型(the transtheoretical model and stages of change, TTM)为导向的健康宣教法对UC患者正性情感、负性情感及自护能力的影响。

方法

选取2019-01/2020-02间我院收治的63例UC患者, 按照随机数字表法分为对照组31例、观察组32例。对照组采用微信平台常规健康宣教, 观察组采用基于微信平台以TTM为导向的健康宣教法。比较两组干预前及干预24 wk后的正性情感与负性情感得分、自护能力、生存质量及24 wk内的血便、复发情况。

结果

干预后, 两组正性情感得分升高, 负性情感得分下降, 且观察组正性情感得分高于对照组, 负性情感得分低于对照组($P < 0.05$); 干预后, 两组自护能力量表各维度得分及总分均升高, 且观察组高于对照组($P < 0.05$); 干预后, 两组炎症性肠病生存质量问卷各维度得分及总分均升高, 且观察组高于对照组($P < 0.05$); 观察组24 wk内的血便复发率(6.25%比29.03%)、UC复发率(0比22.58%)低于对照组, 且无血便复发时间、无UC复发时间长于对照组($P < 0.05$)。

结论

基于微信平台以TTM为导向的健康宣教法能够增进UC患者的正性情感, 减轻负性情感, 并可提高患者的自护能力, 改善生存质量, 减少复发风险。

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 微信平台; 行为分阶段转变理论模型; 健康宣教; 溃疡性结肠炎; 情感状态; 自护能力

核心提要: 本研究探讨基于微信平台以分阶段转变理论模型为导向的健康宣教法对溃疡性结肠炎患者正性情感、负性情感及自护能力的影响。

文献来源: 卓丽丽, 诸葛玮玮, 丁银蓉. 基于微信平台以TTM为导向的健康宣教法对溃疡性结肠炎患者正性情感、负性情感及自护能力的影响. *世界华人消化杂志* 2021; 29(19): 1144-1150

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i19/1144.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i19.1144>

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种病因不明的炎症性肠疾病, 临床表现有腹痛、腹泻、黏液便、血便等^[1]。近年来UC的发病率呈升高趋势, 据报道西方国家发病率每年以0.02%速度增长^[2]。UC病程长, 易反复发作, 需长期药物治疗, 疾病负担重, 影响患者的情感状态、生存质量^[3]。提高UC患者的疾病认识及自护能力对防治UC具有重要的作用, 因此, 应重视其对UC患者的院外健康教育。现阶段, 随着互联网的广泛普及, 临床上

普遍使用微信平台作为媒介对出院患者进行健康宣教, 但宣教内容大多只重视患者的基础护理, 且护理内容枯燥, 缺乏科学性、计划性、系统性, 患者大多设置“消息免打扰”, 依从性不高, 宣教效果不佳^[4]。由于对UC患者的护理是一个长期及延续性的过程, 如果围出院期的健康教育没有做好, 患者无法顺利的从医院过渡到家庭中, 无法按时进行持续性的治疗, 无法建立健康的生活习惯, 往往导致UC的复发。行为分阶段转变理论模型(the transtheoretical model and stages of change, TTM)认为, 个体行为的改变是一个动态、连续、循序渐进的过程, 具体可划分为前意向—意向—准备—行动—维持5大意向阶段, 个体处在不同阶段均有不同的健康需求与动机^[5]。李莉等^[6]研究表明, 实施基于微信以TTM为导向的个性化干预, 能够促进慢性主观性耳鸣患者更好地执行声治疗, 从而改善耳鸣及其伴随症状, 提高患者的生活质量。同时, 该护理模式应用于维持性透析^[7]、肝癌等^[8]慢性病患者中均取得了较好的效果。基于此, 本研究探讨基于微信平台以TTM为导向的健康宣教法对UC患者正性情感、负性情感及自护能力的影响, 报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2019-01/2020-02间我院收治的63例UC患者, 纳入标准: (1)符合中华医学会消化病学分会炎症性肠病协作组制订的《对我国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见》^[9]中相关诊断标准; (2)年龄18-65岁; (3)无认知障碍、语言障碍; (4)完成6个月随访; (5)签署同意书。排除标准: (1)合并恶性肿瘤; (2)合并精神疾病; (3)肝肾功能不全; (4)感染性结肠炎、克罗恩病、放射性结肠炎等疾病; (5)凝血功能障碍; (6)合并慢性消耗性疾病; (7)妊娠、哺乳期患者; (8)不使用或不经常使用微信者。按照随机数字表法分为对照组31例、观察组32例。对照组男20例, 女11例, 年龄19-63岁, 平均(39.96±5.43)岁。病程4个月-10年, 平均(7.24±1.02)年; 受教育程度: 初中8例, 高中12例, 大专及以上11例。观察组男22例, 女10例, 年龄18-65岁, 平均(40.12±5.62)岁; 病程5个月-11年, 平均(7.19±1.10)年; 受教育程度: 初中7例, 高中12例, 大专及以上13例。两组一般资料比较差异无统计学意义, 有可比性。

1.2 方法 两组出院后每月电话随访患者1次, 答疑解惑, 嘱患者遵医用药、按时复诊。在此基础上, 对照组采用微信平台常规健康宣教: 由专科医师1名、护士长1名、康复师1名、责任护士3名作为管理员, 并在出院前1天通过指导患者扫描微信二维码的方式邀请患者入群, 共同组建“康复之家1”微信群, 管理员每周一、三、五采用文字+图片的形式向患者宣教, 内容包括休息与锻炼、心理护理、服药、饮食注意事项等。观察组采用基

于微信平台以TTM为导向的健康宣教方案: 建立“康复之家2”微信群, 管理员由专科医师(负责为患者提供咨询、在线答疑解惑)1名、护士长(负责统筹规划, 发布公告, 安排工作)1名、康复师(负责为患者制定个性化、动态化康复计划)1名、责任护士(负责邀请患者采用扫描微信二维码的方式加入微信群, 讲解群规, 定期拍摄、制作、发布康复图片与视频至平台等)3名组成, 采用文字+图片+视频+语音等形式为患者提供图文并茂、生动形象的健康宣教, 各阶段健康宣教的干预特点、策略、频率、形式见表1, 两组均持续干预24 wk。在研究实施过程中, 宣教由固定的经过专业的主管护师进行, 同时为了避免受诸多因素的影响, 在研究期间, 所有患者均由固定的陪人进行陪伴, 避免因环境的变动影响患者的情绪。

观察指标: (1)正性情感、负性情感: 为了保证结果的准确性, 本研究选用目前认为最适宜中国人群的正负情绪量表^[10]进行评估, 且评估过程均由2名以上经过专业培训的主管护师进行, 分别于出院前(干预前)及干预24 wk后(干预后)使用情感量表评估, 包括正性情感(正向计分)、负性情感(反向计分)各10个评分项, 每项采用Likert5级计分法, 正性情感得分越高、负性情感得分越低, 则情感体验越佳; (2)自护能力: 干预前及干预后, 使用患者自护能力量表(Self-Care ability scale, ESCA)进行评估, 有自我概念、责任感、自护技能、健康知识水平4个维度, 总分172分, 得分越高自护能力越高; (3)生存质量: 干预前及干预后, 使用炎症性肠病生存质量问卷(inflammatory bowel disease quality of life questionnaire, IBDQ)进行评估, 评估维度包括肠道症状(7-70分)、全身症状(5-35分)、情感功能(12-84分)、社会功能(5-35分), 总分值范围32-224分, 得分越高生存质量越高; (4)观察随访24周内的血便复发率、UC复发率、无血便复发时间、无UC复发时间。①血便复发: 血便评分≥1分。②UC复发: 血便评分≥1分且缓解期溃疡性结肠炎疾病活动指数(UC-DAI)评分≥3分。③UC-DAI评分: a排便次数: 0分: 正常; 1分: 超过正常1-2次/d; 2分: 超过正常3-4次; 3分: 超过正常≥5次/d。b血便: 0分: 无; 1分: 少许; 2分: 明显; 3分: 以血为主。c黏膜表现: 0分: 正常; 1分: 轻度易脆; 2分: 中度易脆; 3分: 重度易脆伴渗血。d医生评估病情: 0分: 正常; 1分: 轻度; 2分: 中度; 3分: 重度。

统计学处理 用SPSS 25.0统计学软件分析, 计量资料用mean±SD表示, 行t检验, 计数资料用%表示, 行 χ^2 检验, $P<0.05$ 表示有统计学意义。

2 结果

2.1 两组正性情感、负性情感得分比较 干预后, 两组正性情感得分升高, 负性情感得分下降, 且观察组正性情

表 1 基于微信平台以分阶段转变理论模型为导向的健康宣教方案

行为阶段	变化过程	干预特点	干预策略	频率	形式
前意向阶段(第1周)	意识唤起	掌握科学的遵医信息、行为	讲解治疗护理方法, 唤起患者遵医动机	每周4次	文字+视频
	生动缓解	不遵医行为、负性情感的危害	帮助患者回忆不遵医行为、负性情感带来的复发痛苦		
	自我效能	重建治疗信心	同伴示范或反作用激励		
意向阶段(第2周)	自我再评价	明白改变不遵医行为、负性情感的必要性	讲解遵医行为和正性情感的优缺点, 引导患者权衡利弊	每周3次	文字+视频
	环境再评价	不遵医行为对自身、家人的影响	罗列UC给自己带来的身心痛苦及给家人造成的经济负担		
	自我解放	选择做出改变不良行为的承诺	协助患者制定个性化的行为改变计划, 让患者在病友前做出改变		
准备阶段(第3周至第4周)			不遵医行为的决定	每周1次	文字+语音
	帮助关系	学会寻求社会支持	告知患者遇到问题应及时寻求家属帮助或者通过微信群聊咨询医务人员、其他病友求助		
行动阶段(第5周至第16周)	替代作用	健康行为取代不健康行为	向患者每日推送药物、饮食、运动、康复、戒烟限酒处方、复发危险因素控制提醒	每周7次	文字+图片+视频+语音
维持阶段(第17周至24周)	强化管理	对行为改变给予奖励	对坚持遵医行为者群中给予荣誉称号, 并给	每4周1次	文字+语音
	刺激控制	多给予健康行为暗示	予发红包或物资鼓励患者参加病友交流、病友见面团体活动		

表 2 两组正性情感、负性情感得分比较(mean $\pm$ SD, 分)

组别	n	正性情感		t	P	负性情感		t	P
		干预前	干预后			干预前	干预后		
观察组	32	23.12 $\pm$ 3.96	39.18 $\pm$ 5.71	13.074	0.000	20.65 $\pm$ 3.07	14.62 $\pm$ 2.36	8.809	0.000
对照组	31	22.74 $\pm$ 3.76	31.21 $\pm$ 5.56	7.026	0.000	20.11 $\pm$ 3.12	17.70 $\pm$ 2.19	3.520	0.001
t		0.390	5.611			0.691	5.365		
P		0.698	0.000			0.492	0.000		

感得分高于对照组, 负性情感得分低于对照组($P<0.05$), 见表2.

2.2 两组自护能力比较 干预后, 两组ESCA量表各维度得分及总分均升高, 且观察组高于对照组($P<0.05$), 见表3.

2.3 两组生存质量比较 干预后, 两组IBDQ量表各维度得分及总分均升高, 且观察组高于对照组($P<0.05$), 见表4.

2.4 两组随访24 wk内的血便、复发情况比较 观察组24周内的血便复发率、UC复发率低于对照组, 且无血便复发时间、无UC复发时间长于对照组($P<0.05$), 见表5.

3 讨论

UC发病率逐年增加, 已经成为常见的消化系统慢性疾

表 3 两组自护能力比较(mean ± SD, 分)

时间	组别	n	自我概念	责任感	自护技能	健康知识水平	ESCA总分
干预前	观察组	32	21.49 ± 5.02	17.97 ± 3.62	26.13 ± 4.11	32.96 ± 5.21	98.55 ± 10.27
	对照组	31	21.70 ± 5.37	18.03 ± 3.05	26.34 ± 3.97	32.78 ± 5.03	98.85 ± 10.19
	t		0.160	0.071	0.206	0.139	0.116
	P		0.873	0.944	0.837	0.890	0.908
干预后	观察组	32	29.55 ± 5.34 ^a	29.93 ± 3.77 ^a	41.52 ± 5.09 ^a	45.60 ± 4.46 ^a	146.60 ± 17.21 ^a
	对照组	31	25.02 ± 3.62 ^a	23.85 ± 3.36 ^a	34.45 ± 5.37 ^a	39.96 ± 4.93 ^a	123.28 ± 16.57 ^a
	t		3.929	6.750	5.365	4.765	5.476
	P		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

与干预前比较, ^aP<0.05; ESCA: 自护能力量表.

表 4 两组生存质量比较(mean ± SD, 分)

时间	组别	n	肠道症状	全身症状	情感功能	社会功能	IBDQ总分
干预前	观察组	32	36.32 ± 6.27	12.67 ± 4.03	35.16 ± 6.25	20.14 ± 5.31	104.30 ± 21.75
	对照组	31	35.95 ± 6.50	12.92 ± 4.61	35.20 ± 6.39	20.26 ± 5.60	104.33 ± 23.12
	t		0.230	0.229	0.025	0.087	0.005
	P		0.819	0.819	0.980	0.931	0.996
干预后	观察组	32	64.16 ± 4.09 ^a	30.05 ± 4.34 ^a	76.56 ± 5.37 ^a	31.47 ± 2.75 ^a	202.24 ± 16.57 ^a
	对照组	31	59.57 ± 5.23 ^a	24.33 ± 4.06 ^a	68.12 ± 6.01 ^a	27.05 ± 3.46 ^a	179.07 ± 18.76 ^a
	t		3.887	5.398	5.882	5.623	5.200
	P		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

与干预前比较, ^aP<0.05. IBDQ: 炎症性肠病生存质量问卷.

表 5 两组随访24 wk内的便血、复发情况比较(mean ± SD, n (%))

组别	n	便血复发率	UC复发率	无便血复发时间(个月)	无UC复发时间(个月)
观察组	32	2 (6.25)	0 (0.00)	5.83 ± 0.12	5.91 ± 0.09
对照组	31	9 (29.03)	7 (22.58)	5.05 ± 0.24	5.32 ± 0.11
<i>χ²</i>		5.670	6.004	16.394	23.334
P		0.017	0.004	0.000	0.000

UC: 溃疡性结肠炎.

病, 推测我国的患病率约11.6/10万^[11,12]. UC目前尚缺乏根治疗法, 主要采用药物治疗, 但病程长, 疾病预后易受遵医行为的影响, 研究发现, 患者出院后仅40%者会积极遵医治疗护理, 而不遵医行为会使复发风险增加5倍^[13]. 微信作为时下应用广泛的交流平台, 因能够突破空间、时间的限制进行宣教, 并集语音、文字、图片、视频等宣教形式于一体, 以其为媒介的院外延续性护理在慢性病患者中得到了广泛应用, 其能够将患者的护理服务延申至院外, 让患者在恢复中获取专业的健康信息, 从而有助于促进疾病康复进程^[14,15]. 但以微信平台进行常规健康宣教内容枯燥, 且缺乏连续性, 患者的主观意志极易

受到短期效果不佳的影响, 遵医行为不稳定, 往往将微信群消息设置为“消息免打扰”, 形同虚设, 无法真正发挥微信平台方便、简单、快速、高效的优势, 宣教效果不佳.

TTM根据个体行为变化动态、连续过程, 在前意向—意向—准备—行动—维持5大意向阶段予以针对性健康宣教, 在前意向和意向阶段唤起患者掌握正确遵医行为为知识的意识与动机, 重建治疗信心以提高自我效能, 并让其认识到改变不遵医行为、负性情感的重要性, 可为培养良好自护行为打下坚实基础; 在准备阶段帮助患者制定个性化改变计划, 并学会寻求社会支持, 可为

患者的行为与心理寻求支持;在行动阶段督促患者认真落实各项护理方案,并对内容进行规范化处理,能够促进患者的健康行为替代不健康行为;在维持阶段采用肯定、奖励、健康行为暗示等方式不断强化患者健康行为,可促进患者强化、自觉遵守健康行为^[16]。以往相关研究表明,正性情感得分一直属于低分区,而负性情感得分一直属于高分区^[17]。但本研究结果一改此现象,干预后,观察组正性情感得分高于对照组、负性情感得分低于对照组,方礼暄^[18]等研究表明,合理利用微信平台对农村老年人实施针对性的健康教育,能够使农村老年人的心理健康状况得到显著提升,与本研究结论类似。这是由于基于微信平台以TTM为导向的健康宣教法符合个体心理学行为改变过程规律,并针对其心理状态采用文字+图片+视频+语音等多种方式进行积极引导,互诉情绪、实现沟通,避开患者疲劳阶段,给予心理安慰与支持,有助于促进其掌握正确的情绪控制与管理知识,以积极的心态、正确的方式去面对疾病,从而有利于增进UC患者的正性情感,减轻负性情感。

文献表明,自护能力能够优化个人健康行为、控制疾病症状、预防疾病复发、改善生命质量^[19-21]。本研究干预后,观察组ESCA与IBDQ量表各维度得分及总分均高于对照组,且24 wk内的血便复发率(6.25%比29.03%)、UC复发率(0比22.58%)低于对照组,无血便复发时间、无UC复发时间长于对照组,与既往文献^[22]报道基本吻合。分析原因在于:基于微信平台以TTM为导向的健康宣教法通过微信平台实时评价患者所处行为改变阶段,并采用文字+图片+视频+语音等多种方式以更贴合患者实际需求的个体化内容进行宣教,更有利于激励患者记忆健康教育知识;同时,通过微信平台对患者反复强调治疗与护理知识,帮助其分析不遵医行为的危害性,能够调动患者主观能动性,促进其内心产生改变当前不良行为的强烈欲望,提高其对治疗与护理相关内容的认知及配合度^[23]。此外,在不同阶段的行为改变中,通过病友的陪伴以及同伴间产生的示范及带动作用,通过医护人员对能够坚持治疗的患者在群中给予荣誉称号,并给予发红包或物资奖励,能够使患者获得充足的支持,以更积极的态度主动了解并充分认知康复过程中的内容及注意事项,故而自护能力随之提高。而受益于用药、饮食、运动及康复训练方面的长期自护,患者疾病越趋于稳定,因而生活质量亦随之提高,复发风险随之降低。

4 结论

综上所述,基于微信平台以TTM为导向的健康宣教法能够增进UC患者的正性情感,减轻负性情感,并可提高患者的自护能力,改善生存质量,减少复发风险,值得推广。

文章亮点

实验背景

目前,溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)的院外宣教普遍使用微信平台作为媒介对出院患者进行健康宣教,但内容多局限于基础护理,且护理内容枯燥,缺乏科学性、计划性、系统性,患者大多设置“消息免打扰”,依从性不高,宣教效果不佳。

实验动机

行为分阶段转变理论模型(the transtheoretical model and stages of change, TTM)根据个体行为变化动态、连续过程,在前意向—意向—准备—行动—维持5大意向阶段予以针对性健康宣教,可能对UC患者正性情感、负性情感及自护能力产生正相作用。

实验目标

探讨基于微信平台以TTM为导向的健康宣教法对UC患者正性情感、负性情感及自护能力的影响。

实验方法

选取63例UC患者,随机分为对照组和观察组。对照组采用微信平台常规健康宣教,观察组采用基于微信平台以TTM为导向的健康宣教法。比较两组干预前及干预24 wk后的正性情感与负性情感得分、自护能力、生存质量及24 wk内的血便、复发情况。

实验结果

干预后,观察组正性情感得分、自护力量表各维度得分及总分、炎症性肠病生存质量问卷各维度得分、炎症性肠病生存质量问卷及总分均高于对照组,负性情感得分、24 wk内的血便复发率、UC复发率均低于对照组,且无血便复发时间、无UC复发时间长于对照组。

实验结论

基于微信平台以TTM为导向的健康宣教法能够增进UC患者的正性情感,减轻负性情感,有效提高患者的自护能力,改善生存质量,减少疾病的复发。

展望前景

基于微信平台以TTM为导向的健康宣教法是提高UC患者的正性情感和自护能力的有效健康宣教手段,可在临床推广应用。

5 参考文献

- 1 Kucharzik T, Koletzko S, Kannengiesser K, Dignass A. Ulcerative Colitis-Diagnostic and Therapeutic Algorithms. *Dtsch Arztebl Int*

- 2020; 117: 564-574 [PMID: 33148393 DOI: 10.3238/arztebl.2020.0564]
- 2 Feuerstein JD, Isaacs KL, Schneider Y, Siddique SM, Falck-Ytter Y, Singh S; AGA Institute Clinical Guidelines Committee. AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2020; 158: 1450-1461 [PMID: 31945371 DOI: 10.1053/j.gastro.2020.01.006]
- 3 Singh S, Allegretti JR, Siddique SM, Terdiman JP. AGA Technical Review on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2020; 158: 1465-1496.e17 [PMID: 31945351 DOI: 10.1053/j.gastro.2020.01.007]
- 4 惠丽, 华萍. 基于信息-动机-行为模型的健康教育在溃疡性结肠炎患者中的应用. *中华现代护理杂志* 2021; 27: 792-798 [DOI: 10.3760/cma.j.cn115682-20200701-04169]
- 5 冯万兰, 张红丽, 沈秀梅. 行为分阶段转变理论护理对肺结核患者自我效能、自护能力及生活质量的影响. *齐鲁护理杂志* 2020; 26: 26-30 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-7256.2020.23.008]
- 6 李莉. 基于微信以TTM为导向的个性化干预对慢性主观性耳鸣患者声治疗依从性的影响. *山西医科大学* 2018
- 7 陈华. 以行为转变理论为基础的微信健康教育在维持性血液透析患者中的应用. *护理实践与研究* 2020; 17: 54-56 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-9676.2020.21.020]
- 8 程艳爽, 张亚萌, 马艳永. 基于微信公众平台的健康教育对肝癌病人生活质量的影响. *护理研究* 2017; 31: 849-851 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6493.2017.07.026]
- 9 中华医学会消化病学分会炎症性肠病协作组. 对我国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见. *胃肠病学* 2007; 12: 488-495 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2007.08.011]
- 10 黄丽, 杨廷忠, 季忠民. 正性负性情绪量表的中国人群适用性研究. *中国心理卫生杂志* 2003; 17: 54-56 [DOI: 10.3321/j.issn.1000-6729.2003.01.018]
- 11 Glick LR, Cifu AS, Feld L. Ulcerative Colitis in Adults. *JAMA* 2020; 324: 1205-1206 [PMID: 32857108 DOI: 10.1001/jama.2020.11583]
- 12 陈敏, 吴开春. 2019年炎症性肠病研究进展回顾. *中华医学信息导报* 2020; 35: 18-19 [DOI: 10.3760/j.issn.1000-8039.2020.04.015]
- 13 Keller R, Fusco S, Stange EF, Malek NP, Wehkamp J, Klag T. Infodemiology of Crohn's disease and Ulcerative colitis using Google Trends - an approach to investigate patient needs. *Z Gastroenterol* 2020; 58: 224-233 [PMID: 32018314 DOI: 10.1055/a-1068-2877]
- 14 王贺, 宋科, 朱可. 基于知行理论的健康教育结合健康日记在溃疡性结肠炎患者中的应用. *中华现代护理杂志* 2019; 25: 4454-4458 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2907.2019.34.011]
- 15 何莹莹, 王红霞, 鲁阳. 基于微信平台的中医延续性护理在溃疡性结肠炎患者中的应用. *中华护理教育* 2018; 15: 368-372 [DOI: 10.3761/j.issn.1672-9234.2018.05.010]
- 16 吴丽滨, 傅育卡, 康琼丹. 微信延续性护理对溃疡性结肠炎患者心理素质、遵医行为及生存质量的影响. *现代消化及介入诊疗* 2018; 23: 416-418 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2018.03.054]
- 17 王伶俐, 赵军茹. 基于行为分阶段转变理论的护理干预对上消化道出血患者康复情况及心理状态的影响. *临床医学研究与实践* 2021; 6: 177-179 [DOI: 10.19347/j.cnki.2096-1413.202104061]
- 18 方礼睦, 赵金萍. 基于微信平台的健康教育对农村老年人身心健康的效果研究. *健康教育与健康促进* 2020; 15: 511-514 [DOI: 10.16117/j.cnki.31-1974/r.202005014]
- 19 丁晓娟, 徐红. 预见性护理联合微信平台在溃疡性结肠炎居家保留灌肠病人中的应用. *全科护理* 2020; 18: 3676-3678 [DOI: 10.12104/j.issn.1674-4748.2020.27.030]
- 20 侯若楠, 许素环, 但鑫, 金昌德, 马宏文. 溃疡性结肠炎患者自我管理量表的编制及信效度检验. *中国实用护理杂志* 2020; 36: 2263-2267 [DOI: 10.3760/cma.j.cn211501-20200213-00358]
- 21 García-Serrano C, Mirada G, Marsal JR, Ortega M, Sol J, Solano R, Artigues EM, Estany P. Compliance with the guidelines on recommended immunization schedule in patients with inflammatory bowel disease: implications on public health policies. *BMC Public Health* 2020; 20: 713 [PMID: 32429900 DOI: 10.1186/s12889-020-08850-y]
- 22 孙翠珍, 张珊珊, 孙金凤, 开永花, 陈娟, 孙丽霞. 网络教育管理对溃疡性结肠炎患者健康行为及生活质量的影响. *医学临床研究* 2019; 36: 1063-1065 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-7171.2019.06.008]
- 23 范亚硕, 廖化波, 孙明杰, 张双喜. 健康理念下的健康教育对溃疡性结肠炎患者自我管理能力及用药依从性的影响. *中华现代护理杂志* 2019; 25: 1659-1662 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2907.2019.13.016]

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2021 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.

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领域多学科的前沿进展和原创文章, 促进胃肠病学和肝病事业的发展和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, T1/2不能写成tl/2或T, Vmax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, °C), *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 kDa改为*Mr* 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+、-及-后列出, 在±前后均要列出, 如37.6 °C ± 1.2 °C, 45.6岁 ± 24岁, 56.4 d ± 0.5 d. 3.56 ± 0.27 pg/ml应改为3.56 ng/L ± 0.27 ng/L. BP用kPa (mmHg), RBC数用1 × 10¹²/L, WBC数用1 × 10⁹/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. *Mr*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、CO₂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、肌酐、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% CO₂应为50 mL/L CO₂; 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*ν*; (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^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; 第三套为^e*P*<0.05和^f*P*<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.

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致谢中. 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 电话: 0351-4078656

传真: 0351-4086337

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 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 , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 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。

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

