

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

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2022 年 1 月 8 日 第 30 卷 第 1 期 (Volume 30 Number 1)



1 / 2022

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

《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。



述评

- 1 代谢相关脂肪性肝病肝外并发症研究进展与现状
池肇春

基础研究

- 17 简短炎症性肠病生活质量问卷的信效度评价
张诗静, 罗建峰, 彭彬, 侯江涛, 徐谦, 陈丽霞, 李辉标, 刘诗颖, 钟嘉敏, 何镇帆, 陈新林

临床研究

- 24 乙肝肝硬化患者门静脉宽度与门静脉血栓形成的关系
赵静, 李建如, 张爱军, 李晓蕾, 梁剑, 郑爱平

文献综述

- 30 疫情防控模式下消化道息肉日间手术的安全管理
徐晓, 张禹, 程太钢
- 34 Hippo信号通路与原发肝癌发生发展及治疗研究进展
唐惠仙, 易富珍, 黄赞松, 黄桂柳

临床实践

- 43 “悬吊法”在胃底固有肌层肿瘤内镜全层切除术中的应用
王超, 王柏清, 李甜甜, 王珏磊, 孙光斌
- 49 直接抗病毒药物治疗慢性丙型肝炎48周临床观察
刘刚, 刘芳, 向慧玲, 张亚革, 史利利, 叶青, 吕洪敏, 梁静

病例报告

- 56 进行性家族性肝内胆汁淤积症3型合并AIH-PBC重叠综合征1例
王月, 王银玲, 朱月萍, 许炜璐, 黄金龙, 柴晓哲, 李明, 钱峰, 朱传武

消 息

- 33 《腹痛的诊断、鉴别诊断与治疗》书讯
42 《世界华人消化杂志》栏目设置
48 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
55 《世界华人消化杂志》修回稿须知

封面故事

刘杰民, 博士, 主任医师, 贵州省人民医院. 享受国务院津贴专家、贵州省省管专家、贵州省高层次创新“百层次”人才、贵州省“五一”奖章、贵州省“贵州工匠”荣誉称号获得者. 2013-2014赴美国俄克拉荷马大学医学中心作访问学者. 研究方向为溃疡性结肠炎中西医结合诊治的基础和临床研究. 发表学术论文100余篇, 其中SCI收录7篇, 北大中文核心期刊30余篇, 主持国家自然科学基金课题3项, 省级课题2项. 2014年研究成果受邀参加International Gastrointestinal Electrophysiology Society Workshop大会演讲交流, 获优秀青年研究者奖. 2016年研究成果获贵州医学科技奖一等奖. 2017年研究成果获贵州省科技进步二等奖.

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 2022-01-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

共同主编

党双锁, 博士, 教授, 研究员, 主任医师, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

郭晓钟, 博士, 教授, 110840, 辽宁省沈阳市, 北部战区总医院消化内科

霍丽娟, 博士, 主任医师, 030001, 山西省太原市, 山西医科大学第一医院消化内科

江学良, 博士, 教授, 250001, 山东省济南市, 山东中医药大学第二附属医院消化中心

田艳涛, 博士, 教授, 主任医师, 100021, 北京市, 国

家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胰胃外科

王小众, 博士, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 博士, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 博士, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

编辑部

王金磊, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

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

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wcjd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

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

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

制作

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

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

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

特别声明

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

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2022 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 30 Number 1 January 8, 2022

EDITORIAL

- 1 Research status and progress of metabolic associated fatty liver disease
Chi ZC

BASIC RESEARCH

- 17 Reliability and validity of the Chinese version of the Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire
Zhang SJ, Luo JF, Peng B, Hou JT, Xu Q, Chen LX, Li HB, Liu SY, Zhong JM, He ZF, Chen XL

CLINICAL RESEARCH

- 24 Relationship between portal vein width and portal vein thrombosis in patients with hepatitis B cirrhosis
Zhao J, Li JR, Zhang AJ, Li XL, Liang J, Zheng AP

REVIEW

- 30 Safety management of daytime surgery for gastrointestinal polyps under the background of COVID-19 prevention and control
Xu X, Zhang Y, Cheng TG
- 34 Role of Hippo signaling pathway in occurrence, development, and treatment of primary hepatocellular carcinoma
Tang HX, Yi FZ, Huang ZS, Huang GL

CLINICAL PRACTICE

- 43 Clinical application of "suspension method" in endoscopic full-thickness resection for muscularis propria tumors of the gastric fundus
Wang C, Wang BQ, Li TT, Wang JL, Sun GB
- 49 Clinical effects of 48 weeks of direct antiviral therapy for chronic hepatitis C
Liu G, Liu F, Xiang HL, Zhang YP, Shi LL, Ye Q, Lv HM, Liang J

CASE REPORT

- 56 Type 3 progressive familial intrahepatic cholestasis combined with autoimmune hepatitis-primary biliary cirrhosis overlap syndrome: A case report
Wang Y, Wang YL, Zhu YP, Xu WL, Huang JL, Chai XZ, Li M, Qian F, Zhu CW

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 30 Number 1 January 8, 2022

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Jie-Min Liu, Chief Physician, Guizhou Provincial People's Hospital, No. 83 Zhongshan East Road, Guiyang 550002, Guizhou Province, China. liujiemin@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 January 8, 2022

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

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

CO-EDITORS-IN-CHIEF

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

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

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

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

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

100021, China

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

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

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

EDITORIAL BOARD MEMBERS

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

EDITORIAL OFFICE

Jin-Lei Wang, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

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

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: 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: +86-10-85381901

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2022 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.

代谢相关脂肪性肝病肝外并发症研究进展与现状

池肇春

池肇春, 青岛市市立医院消化内科 山东省青岛市 266011

池肇春, 教授, 主任医师, 主要从事肝病的临床研究.

作者贡献分布: 本文由池肇春单独完成.

通讯作者: 池肇春, 教授, 主任医师, 266011, 山东省青岛市胶州路1号, 青岛市市立医院消化内科. czchow123@163.com

收稿日期: 2021-10-13

修回日期: 2021-11-09

接受日期: 2021-12-17

在线出版日期: 2022-01-08

Research status and progress of metabolic associated fatty liver disease

Zhao-Chun Chi

Zhao-Chun Chi, Department of Gastroenterology, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao 266011, Shandong Province, China

Corresponding author: Zhao-Chun Chi, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Qingdao Municipal Hospital, No. 1 Jiaozhou Road, Qingdao 266011, Shandong Province, China. czchow123@163.com

Received: 2021-10-13

Revised: 2021-11-09

Accepted: 2021-12-17

Published online: 2022-01-08

Abstract

Metabolic associated fatty liver disease (MAFLD) is a more appropriate general predicate to describe non-alcoholic fatty liver disease. The new definition lists metabolic dysfunction as an important cause of liver disease, demonstrates the high heterogeneity of this condition, and speeds up the transformation path to new treatment. The incidence of extrahepatic complications and related diseases of

MAFLD far exceed that of the liver disease itself, which seriously threatens human health. In view of the current insufficient understanding of its severity, and the imperfect understanding of the disease scope, pathogenesis, and diagnosis of extrahepatic complications, especially the lack of effective drug treatment, this paper introduces and reviews the research status and progress of extrahepatic complications of MAFLD.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Nonalcoholic fatty liver disease; Metabolic associated fatty liver disease; Extrahepatic complications

Citation: Chi ZC. Research status and progress of metabolic associated fatty liver disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2022; 30(1): 1-16

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i1/1.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i1.1>

摘要

代谢相关脂肪性肝病(metabolic associated fatty liver disease, MAFLD)是作为描述这种疾病的一个更合适的总括术语, 新的定义将代谢功能障碍列为肝病的重要病因, 论证了MAFLD的高异质性, 加快了向新治疗的转化路径. MAFLD的肝外并发症其发生率和相关疾病, 远远超过肝病本身, 严重威胁着人类健康. 鉴于当前人们对其严重性认识不足, 且对肝外并发病的疾病范围、发病机制、诊断的研究还不完善, 尤其当前对其缺乏有效的药物治疗, 有鉴于此本文就MAFLD肝外并发症研究现状与进展作一介绍与述评, 与广大读者共享.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 非酒精性脂肪性肝病; 代谢相关脂肪性肝病; 肝外并发症

核心提要: 代谢相关脂肪性肝病肝外并发症是近10余年来才逐渐被认识, 越来越多证据表明肝外并发症远远超过肝脏本身疾病, 现已证明, 代谢相关脂肪性肝病(metabolic associated fatty liver disease, MAFLD)的死亡原因以心血管疾病居首位, 其次才是肝病, 肝外并发症范围之广, 涉及多个器官系统, 严重威胁人民健康。出乎人们意料之外, MAFLD肝外并发症与临床多学科相关, 如内、外、儿、内分泌代谢、皮肤、神经、骨、眼、口腔等。本文对MAFLD的并发症做一评述。随着定义的改变, 目前对MAFLD的全貌尚不完全了解的今天, 因此, 在引起广泛重视的同时, 临床各科需要联手协作, 从病因、病理、生化、免疫、分子、基因、影像等方面进行深入研究与管理势在必行, 任务艰巨。期待有共识的诊断手段和合理的治疗策略, 在诊治上有新的突破。

文献来源: 池肇春. 代谢相关脂肪性肝病肝外并发症研究进展与现状. 世界华人消化杂志 2022; 30(1): 1-16

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i1/1.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i1.1>

0 引言

代谢相关脂肪性肝病(metabolic associated fatty liver disease, MAFLD)肝外并发症是近10余年来才逐渐被认识, 越来越多证据表明肝外并发症远远超过肝脏本身疾病, 现已证明, MAFLD的死亡原因以心血管疾病居首位, 其次才是肝病, 肝外并发症范围之广, 涉及多个器官系统, 严重威胁人民健康。出乎人们意料之外, MAFLD肝外并发症与临床多学科相关, 如内、外、儿、内分泌代谢、皮肤、神经、骨、眼、口腔等。本文对MAFLD的并发症做一评述。随着定义的改变, 目前对MAFLD的全貌尚不完全了解的今天, 因此, 在引起广泛重视的同时, 临床各科需要联手协作, 从病因、病理、生化、免疫、分子、基因、影像等方面进行深入研究与管理势在必行, 任务艰巨。期待有共识的诊断手段和合理的治疗策略, 在诊治上有新的突破。

1 非酒精性脂肪性肝病改称及新定义的意义

自1980年Ludwig等采用“非酒精性脂肪性肝病”(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)一名词至今已沿用了

40年^[1], 通过临床实践与研究发现这一术语存在许多缺点与不足, 为了解决NAFLD命名及分型缺陷带来的一系列问题, 经无数争论之后, 于2020-02, 由22个国家30位专家组成的国际专家小组将“非酒精性脂肪性肝病”更名为“代谢相关脂肪性肝病”(metabolic associated fatty liver disease, MAFLD), 专家们一致认为, NAFLD不反映当前的知识, 而代谢(功能障碍)相关脂肪性肝病被认为是一个更合适的总括性术语^[2]。这为研究团体更新命名和亚表型疾病的努力打开了大门, 从而加快了向新治疗的转化路径。新的定义为肯定性诊断标准, 将代谢功能障碍列为肝脏性肝病的重要病因; 新的命名可以更好的定义MAFLD患者群体, 并有助于患者的疾病分型; 新的命名论证了MAFLD的高度异质性, 提出了代谢相关脂肪性肝炎(MASH)新药研发和肝纤维化无创诊断的临床研究对策。修订后的名称的预期效益可与先前的建议相媲美。首先, 向包容性诊断标准的转变--即代谢功能障碍的存在, 而不是没有其他疾病--更好地反映了我们对主要驱动MAFLD的潜在代谢功能障碍的了解。第二, 这个术语应该更好地定义MAFLD患者的数量, 从而改进患者的分型, 为个性化的医学和更好的临床试验铺平道路。第三, 这个定义没有提及酒精, 避免了酒精性肝病的诊断和MAFLD之间的竞争, 减少了羞辱患者的风险^[3]。随着新定义的问世, 研究的进展和经验的积累, 这将为MAFLD的诊治带来新认识, 在治疗上也必将带来新策略。

2 MAFLD是一多系统疾病

MAFLD全球流行率估计约占总人口的25.2%, 尤其是在西方国家, 非洲的流行率最低, 我国MAFLD患病率29.2%。随着对MAFLD研究的深入与了解, 近几年发现MAFLD的肝外并发症, 包括心脑血管疾病、肿瘤、代谢性肾病、阻塞性睡眠呼吸暂停综合征、骨质疏松症、银屑病、结直肠癌、铁超载和各种内分泌疾病(如2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)、甲状腺功能障碍和多囊卵巢综合征)等各系统疾病密切相关, 是一种影响多种肝外器官系统的多系统疾病^[4,5]。此外, 在年轻人中, 越来越多的证据表明MAFLD可能与肝外疾病有关。如心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)、T2DM、骨密度降低、肾功能不全、阻塞性睡眠呼吸暂停(obstructive sleep apnea, OSA)和多囊卵巢综合征(polycystic ovarian syndrome, PCOS)^[6-8]。

虽然MAFLD在人群中占相当大的比例, 但只有少数进展为晚期肝病或肝相关疾病招致死亡。事实上, MAFLD患者死亡的主要原因是心血管疾病, 其次是肝外恶性肿瘤, 然后是肝相关死亡^[9]。

最近, 进一步的证据关注了与代谢疾病无关的病理

相关性, 也包括了广泛的全身性病变, 如甲状腺功能减退、牛皮癣、男性性功能障碍、牙周炎和尿石症。因此, 临床医生应学会筛选和开始治疗这些肝外表现, 以提供适当的多学科评估和严格监测的需要^[10]。

由此可见尽管人们对MAFLD的肝外表现有了一定的认识, 但缺乏多学科协作和系统研究, 尚且还有许多问题尚不明确, 因此, 还有很长的路要走, 今后应从病理生理学、分子生物学、免疫学、病理学、临床诊断与治疗等多个学科、多个方面有组织的进行深入研究。

3 MAFLD与心血管疾病风险

CVD是MAFLD患者死亡的主要原因, 通常表现为经典的CVD危险因素, 包括胰岛素抵抗、高血压、动脉粥样硬化性血脂异常和肥胖^[11]。除了这些共同的心血管疾病危险因素和MAFLD相关外, MAFLD患者的证据还确定了许多非传统和新兴的心血管疾病的危险因素, 包括促炎细胞因子(IL-6, PCR, TNF- α)、促凝血的因素(纤维蛋白原、纤溶酶原, 血管粘附分子)和高尿酸血症^[12,13]。

血清L- γ -谷氨酰基转移酶(L- γ -glutamyl transferase, γ -GGT)水平是MAFLD的主要标志物之一, 即使在心血管风险较低或中等的患者中, 它也与心血管疾病和中风相关。事实上, γ -GGT已从动脉粥样硬化斑块中分离出来, 它似乎通过诱导氧化应激而直接促进动脉粥样硬化病变的进展^[14]。

最近的一项荟萃分析的16个研究共有34043名成年个体表现出更高的心血管疾病风险事件。在一个平均6.9年的随访期间MAFLD患者控制相比, 用随机效应发现有总比值比(或1.64)和2.58更严重的MAFLD病例发生^[15]。

此外, 在CVD死亡率方面, 一项平均随访26.4年的229例经活检证实的MAFLD患者的研究显示, 与参考人群相比, CVD和肝脏相关疾病的死亡风险更高^[16]。最后, 在最近的一项针对458名患者的多国研究中, 有报道称, 与肝硬化患者相比, 具有桥接性纤维化的MAFLD患者的CVD死亡率更高, 而肝硬化患者的主要死亡原因是与肝脏相关的事件^[17]。

在CVD事件方面, 流行病学研究指出, MAFLD与心血管事件的风险之间存在关联。在一项对17350名没有已知肝脏疾病或大量饮酒的受试者的研究中, 超声检测到MAFLD与使用弗雷明汉风险(framingham risk, FRS)评分估计的10年CVD风险升高相关, 与经典的危险因素和代谢综合征(metabolic syndrome, MetS)的其他组成部分无关。在对年龄、性别、BMI、腰围和MetS的个体组成进行控制后, MAFLD的优势比(OR)为1.35 (95%CI, 1.10比1.65), 在多变量模型中, FRS $\geq$ 20%, 10

年CVD风险增加1.35 (95%CI, 1.10比1.65)^[18]。最近的一项荟萃分析(包括34043名成年人)显示, 在中位6.9年的随访期间, MAFLD显著增加了致命和/或非致命CVD事件的风险, 随机效应为1.64 (95%CI, 1.26至3.75)。更严重的MAFLD也更有可能会发展致命和非致命的CVD事件(OR, 2.58; 95%CI, 从1.78到3.75)。

综上所述, MAFLD患者患CVD的风险很高, 包括颈动脉和冠状动脉粥样硬化, 这超出了经典心血管危险因素、内脏肥胖和MetS的解释范围。因此MAFLD患者应进行仔细的心血管监测。此外, 那些有更严重形式的MAFLD需要特别注意, 以改善他们的CVD死亡的高风险。

4 MAFLD与心功能障碍(心肌病、心律失常)

除了越来越多的证据表明MAFLD对冠状动脉粥样硬化的不良影响外, 这种多器官疾病似乎会影响心脏的所有其他解剖结构, 从而增加了心肌病、心脏瓣膜钙化和心律失常的风险^[19]。

几个小研究显示MAFLD之间的显著相关性和舒张功能受损或左心室结构和异常, 在最近的一项横断面研究2713名中年无症状的成年人, 研究发现MAFLD是亚临床心肌重构和功能障碍密切相关^[20]。在最近的一项对308例MAFLD患者的病例对照研究中, 肝纤维化[经瞬时弹性成像(transient elastography, TE)]评估和[脂肪变性经受控衰减参数(controlled attenuation parameter, CAP)]评估, 结果发现与较大的左房容积、左室舒张功能障碍和较低的心肌葡萄糖摄入[经氟脱氧葡萄糖-正电子发射断层成像(FDG-PET)]评估呈独立相关^[21]。同样, 其他经活检证实的MAFLD患者的研究报道了心肌功能障碍与MAFLD组织学严重程度之间的分级关系, 这表明, 由于心肌的改变早于肝硬化的发生很长一段时间, 心肌的改变可能不是门脉高压发生的直接后果^[22,23]。随后, 在一项对1058例平均随访3年的心力衰竭患者的研究中, MAFLD的严重程度(通过纤维组织活检-4评分)与左室舒张功能障碍、更大的心房容积和更高的全因死亡率呈独立相关^[24]。一些研究强调, 代谢脂肪性肝病与动脉粥样硬化和二尖瓣钙化之间的关系独立于多种心脏代谢危险因素, 这种情况与不良心血管结局和心律失常相关^[25]。

房颤(atrial fibrillation, AF)是最常见的持续性心律失常, 一些大队列研究一致证明MAFLD与AF发生率增加的风险呈独立相关^[26]。在MAFLD患者被报道队列研究的702例T2DM, AF的风险增加3.04倍。在随后的前瞻性研究调查人员在一群T2DM病人随访10年, MAFLD与AF的发病率的危险增加4倍^[27]。在同样的问题上, 最近对

5项队列研究的荟萃分析(共238129名参与者)显示, AF的患病率和发病率几乎增加了2倍^[28]。

Chang等^[29]最近进行了一项横断面研究, 评估了105328名受试者的酒精和代谢相关病因的冠状动脉钙化(coronary artery calcium, CAC)评分与脂肪性肝病的相关性。研究表明, 酒精性肝病和MAFLD与CAC评分升高有关。此外, 他们还发现, 即使在控制了传统的CV危险因素、MetS和C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)后, 胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)指数也被证明是一个稳健和独立的CAC评分预测因子。

Wolff等^[30]评估了基于人群的Rotterdam研究中的2351名受试者, 并证明肝脂肪的比例增加与心外膜脂肪厚度(epicardial fat thickness, EFT)和CAC的增加相关, 独立于传统的CV危险因素。另一方面, Kim等^[31]对2277名参与心脏代谢反应、EFT和亚临床动脉粥样硬化的相关性, 结果也发现EFT的增加和MAFLD的存在都与冠状动脉钙化有关。

另一项Jung等^[32]旨在研究1218名受试者肝脂肪和血清丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)与CAC的关系的横断面研究。结果提示同时伴有肝脂肪变性和ALT升高的受试者被发现与较高的CAC评分相关。有报告称, 在MAFLD患者中, 较高的CAC评分与使用瞬时弹性成像评估的肝硬度值独立相关。MAFLD患者CAC、高血压、主动脉瓣硬化、舒张功能障碍、动脉粥样硬化斑块和颈动脉内膜中层厚度(carotid intima-media thickness, CIMT)增加的发生率高于非MAFLD患者^[33]。Perera等^[34]注意到46.7%的急性冠状动脉综合征患者存在MAFLD。

5 MAFLD与颈动脉疾病

CIMT与MAFLD、亚临床动脉粥样硬化、心肌梗死和卒中独立相关。Kim等^[35]研究了脂肪性肝病(fatty liver disease, FLD)中动脉粥样硬化疾病与性别差异的关系, 得出结论: 男性FLD、颈动脉斑块的患病率高于女性。IR可能是女性代谢异常和亚临床动脉粥样硬化的介质。Li等^[36]最近对1007名绝经后妇女进行了一项研究。据报道, MAFLD与绝经后妇女动脉僵硬风险增高相关, 而与是否存在MetS无关。使用磁共振波谱和肝坏死炎症标记物血清细胞角蛋白-18评估的MAFLD严重程度改善与CIMT进展减少相关。

6 MAFLD患者心脏结构和功能的改变

目前大多数研究报告MAFLD与左室功能和结构改变相关, 即使在校正了常见的CV代谢危险因素后仍有显著相

关性。在非病态肥胖、高血压和糖尿病的MAFLD患者中, 即存在轻度左室几何结构改变和左室舒张功能障碍的早期特征。同时发现无症状MAFLD患者中也有亚临床心功能不全。有报告称肝脂肪的量与舒张功能障碍和IR之间存在强烈的正相关, 这是研究中发现的与MAFLD相关的唯一独立参数。Petta等^[37]对147例经活检证实的MAFLD患者进行了评估肝纤维化和心脏并发症严重程度进行的研究。报道了几种心脏结构的改变, 如舒张后壁厚度、左室质量、相对壁厚度、左房容积以及左室舒张功能障碍、射血分数、下侧组织多普勒成像、舒张早期二尖瓣环的速度峰值(E'值)和重力血流峰值比率, 由心房收缩引起的舒张早期(E波)至舒张晚期(A波)的峰值流速(E/A比值)均与严重肝纤维化有关。通过评价冠状动脉微血管循环的完整性后得出结论, 与健康对照组相比, 即使在校正了肥胖、传统CV危险因素和MetS之后MAFLD患者的冠状动脉血流储备(coronary flow reserve, CFR)仍较低。Oğuz等^[38]进行横断面研究, 得出结论: MAFLD患者的心外膜脂肪厚度(EFT)和骨保护素水平升高, 而使主动脉血流传播速度降低。另一项研究涉及868名受试者, 来自Baragetti等^[39]进行的PLIC研究, 据报道, 肝脂肪变性和EFT与心外斑块的发病率增加有关。

7 MAFLD与亚临床动脉粥样硬化

MAFLD加速动脉粥样硬化的发生和发展。冠状动脉钙化(CAC)是动脉粥样硬化负荷的替代指标, 也是CHD风险的独立指标。一份研究分析了10153名接受腹部超声检查评估脂肪肝和心脏CT CAC评分的职业人群的数据。脂肪肝与CAC评分>0相关, 与所有MetS特征无关(OR = 1.21; 95%CI: 1.01-1.45)^[40]。超声诊断的肝脂肪变性与电子束断层扫描量化的CAC呈正相关。肝脂肪变性患者中CAC的患病率较高(52% vs 37%, $P=0.001$)。另一项研究包括2424名年轻人冠状动脉风险发展研究的参与者。本研究使用CT来量化肝脏脂肪、CAC和腹主动脉钙化(calcification of abdominal aorta, AAC)。MAFLD患者CAC (37.9% vs 26.0%, $P<0.001$)和AAC (65.1% vs 49.9%, $P<0.001$)的患病率增加。MAFLD与CAC和AAC的关系在人口统计学和健康行为调整后持续存在。然而, 在调整内脏脂肪组织(visceral adipose tissue, VAT)后, 这种关联并没有达到统计学意义。超声测量CIMT是亚临床动脉粥样硬化的标志, CIMT是预测未来血管事件的有力指标, 与心肌梗死相比, 它能更好地预测中风风险。Logistic回归分析显示, 与常规危险因素和MetS的存在无关, MAFLD增加了35%的CIMT升高的几率^[41]。更大的荟萃分析包括4项研究^[68], 1947名患者, 35.1%的MAFLD患者存在病理性CIMT, 而

非MAFLD患者为21.8% ($P<0.0001$)^[42]。

踝血管指数(cardio ankle vascular index, CAVI)表示从主动脉到足踝的整个动脉段的硬度。CAVI反映动脉硬化的进展,与冠状动脉粥样硬化的严重程度呈正相关。CAVI也预测颈动脉硬化和中风。在对2954名受试者的横断面分析中,MAFLD与动脉硬化风险增加42%相关。动脉僵硬的风险随着MAFLD的严重程度而增加。在校正了包括体重指数、腰围、吸烟状况、糖尿病和高血压在内的其他危险因素后,这种相关性具有统计学意义^[43]。

动脉硬度的另一个测量指标是肱踝脉搏波速度(brachial-ankle pulse wave velocity, baPWV)。一项前瞻性研究包括728名无高血压和糖尿病的男性和497名女性。随访5年,在研究期间,MAFLD组的baPWV变化明显大于非MAFLD组^[44]。多元线性Logistic回归分析显示MAFLD与baPWV呈正相关且独立相关^[45]。

8 MAFLD与动脉粥样硬化性CVD

多项流行病学研究表明MAFLD与CVD风险增加有关。MAFLD组动脉粥样硬化性CVD (CHD、缺血性卒中和脑出血)的发生率高于非MAFLD组。多变量分析表明,MAFLD是CVD的独立预测因子。

在多元回归分析中,MAFLD是影响CAD严重程度评分的唯一独立因素^[46]。单因素分析显示MAFLD的存在对CAD有独立影响($OR = 2.58$; $P<0.01$),对Gensini评分也有独立影响($OR = 2.02$; $P<0.05$)。Sun等^[47]纳入542名计划接受冠状动脉造影的患者。冠状动脉造影前进行腹部电脑断层扫描(CT)检查MAFLD。Logistic回归分析显示,MAFLD的存在独立地增加了冠状动脉造影显示CHD的风险($OR = 7.585$; 95%CI: 4.617-12.461)。CHD严重程度的增加,在MAFLD在患者中更为常见。MAFLD与较高的平均CIMT、最大CIMT和病理CIMT的存在相关。CIMT可预测包括中风在内的未来动脉粥样硬化性CVD的风险。此外,Chung等^[43]的研究,也显示了MAFLD与亚临床动脉粥样硬化之间的关系,其严重程度依赖于MAFLD。多变量分析显示,55岁以下年龄组的MAFLD与动脉僵硬(中重度MAFLD: $OR = 1.97$, 95%CI: 1.28-3.01, 趋势 $P = 0.002$)之间存在严重依赖关系。流行病学数据存在直接连接到MAFLD的CAD。发病率更高,CHD的严重程度更高,未来CV事件的风险更高,动脉粥样硬化性CVD增加^[48]。目前的认识是,IR是胰岛素抗脂解作用抵抗的原因,并与MAFLD内脏和病理异位脂肪堆积相结合,导致游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)的可用性增加。持续的慢性亚临床炎症、氧化应激增加和内皮功能障碍增加了FFA的可利用性,从而促进动脉粥样硬化和CV功能不良发生。

9 MAFLD与MetS

MetS的典型特征是至少存在以下三种危险因素: 中枢性肥胖、高血压、高血糖、高血清三酰甘油和低血清高密度脂蛋白胆固醇。MetS在MAFLD患者中非常普遍。MetS的患病率随着体重指数(BMI)的增加而增加,据报告304名MAFLD患者中,由于MetS进行高风险的存在和严重的肝纤维化患者非肥胖MAFLD患者的患病率从18%增加到67%。最近的一项研究从MASH临床研究网络报道,由组织学确定的MASH MetS的风险增加了40%^[48]。使用国家健康与营养考试的分析和调查(NHANES),虽然肥胖与MAFLD患者全因死亡风险的增加无关,但MetS与MAFLD患者整体死亡风险的增加独立相关^[49]。

可能存在一种双向的关系,研究的大约1000名参与者的弗雷明汉心脏研究发现MAFLD比没有MAFLD患者,更多的并存高血压、T2DM和MetS^[50]。Kwon^[51]等研究表明,非肥胖比肥胖代谢相关性脂肪性肝病与MetS的相关性更强。另一项荟萃分析报告说,经肝酶或超声检查确诊的MAFLD在5年随访期间显著增加了发生MetS的风险^[52]。

MAFLD、MetS和T2DM有许多病理生理方面的共同点,脂肪组织、肠道和肝脏的炎症过程已经发展成为非常重要的因素。MAFLD患者多为肥胖,易发生MetS和T2DM,但MAFLD在MetS和T2DM患者中也很常见。由于MetS和MAFLD有许多共同的病理机制,并且在两种诊断的同时两者常常共存,因此因果问题无法得到解答。MAFLD和MetS的全球患病率均为25%,这也反映了这一点。

10 MAFLD与T2DM/胰岛素对抗

流行病学研究表明,18%-33%的MAFLD患者也患有T2DM,66%-83%的脂肪肝患者有某种形式的胰岛素抵抗^[53]。对MAFLD患者进行两步高胰岛素正血糖钳夹分析的研究中,所有MAFLD患者均表现为胰岛素抵抗。虽然胰岛素抵抗对脂肪肝和T2DM的发展都是必不可少的,但肝脏对胰岛素的感觉障碍本身并不会诱发MAFLD。

MAFLD发生过程中的一个关键事件似乎是胰岛素介导的对肝脏葡萄糖和脂质生成的调控被解除。在健康人中,胰岛素在促进脂肪生成的同时也会损害糖异生。在MAFLD中,尤其是在T2DM的情况下,IR导致抑制糖异生的能力降低,而胰岛素驱动的脂肪生成仍然存在甚至增强,这是一种矛盾的情况。这些情况导致了一种假设,即肝脏IR是部分的,限制了蛋白激酶B(Akt)信号臂,同时仍然允许固醇调节元件结合蛋白-1c(SREBP1c)激活。事实上,动物研究已经表明,肝脏对胰岛素受体的清除不会导致肝脏或循环中三酰甘油(TG)水平升高。Akt信号缺陷导

致糖异生增加, 而蛋白激酶C (protein kinase C, PKC) λ 活化受损与血脂降低和SREBP1c表达降低有关^[54]。

T2DM导致MAFLD加重的第二个因素是肥胖引起的慢性全身炎症, 它起源于内脏脂肪组织^[55]。当脂肪细胞由于营养过剩而变得肥大时, 它们获得适当氧合的机会就会减少, 它们会受到基质的物理限制。因此, 肥大脂肪细胞诱导细胞膜上应激配体的表达, 从而激活局部免疫系统, 并在脂肪组织中驱动无菌炎症反应。随着肥胖的发展, 脂肪组织炎症加剧, 最终导致促炎细胞因子^[56]。由IR引起的循环中游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)的增加刺激了肝脏对FFA的吸收, 从而导致肝脏中的脂质积聚和炎症, 并导致MAFLD的发生。肥胖会导致代谢紊乱相关脂肪性肝病, 其严重程度可能与肌肉和肠道微生物群紊乱有关。

T2DM是严重肝病发展的关键危险因素^[53]。患有T2DM的MAFLD患者, 与没有这种疾病的人相比, 患MASH的风险高出2.6倍。随着体重的增加, 这种风险进一步增加。肥胖的T2DM合并MAFLD患者时MASH的发生率可能高达40%, 而非T2DM患者MASH的发生率低于5%。T2DM与肝纤维化进展速度加快有关, 并强烈增加发展为肝硬化的风险。Miele和他的同事已经证明, 与对照组相比, T2DM患者患肝细胞癌的风险几乎高出3倍。结果, T2DM使MAFLD患者肝相关死亡的风险增加了22倍^[57]。

MAFLD与胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)的病理生理关系错综复杂, 具有双向性;事实上, 大多数与MAFLD相关的肝外表现都有一个共同的病因。最近报告对296439人进行的19项研究的荟萃分析估计, MAFLD患者患T2DM的风险比一般人群高出2倍, 而且在出现晚期纤维化时^[58], 这一风险进一步增加4.7倍。在一项对129名经活检证实的平均年龄为51岁的MAFLD患者的研究中, 评估了中位随访时间为13.7年的T2DM发展风险, 结果显示78%的MAFLD患者发展为T2DM, 而MASH患者的风险要高出3倍^[59]。可见T2DM是MAFLD进展为MASH和进展性纤维化的最具预测性的因素。

脂联素是最重要的脂肪细胞因子之一, 参与糖脂代谢, 同时具有抗炎、抗动脉粥样硬化的作用。高浓度脂联素与血清低密度脂蛋白和三酰甘油水平呈负相关, 与高密度胆固醇呈正相关。因此, 在MAFLD患者中发现脂联素浓度与IR呈负相关, 且其水平较低^[60]。其活性可抑制IR, 促进脂肪酸氧化和葡萄糖利用, 抑制脂肪酸合成。促炎细胞因子, 如白细胞介素-6和TNF- α 在MAFLD, 减弱介导信号通过各种与压力相关的蛋白激酶的激活作用减弱, 包括N端激酶(物)和抑制剂kappa β 激酶(IKK)^[61]。同样, 脂肪代谢产物如神经酰胺和二酰基甘油的积累, 由

于MAFLD中游离脂肪酸代谢的增加, 会激活许多激酶, 如JNK和IKK, 通过IRS影响胰岛素信号传导。肠道菌群组成通常在MAFLD患者中受损, 与胰岛素敏感性之间的关系, 发现其在IR中具有诱导作用。此外, 抗生素和益生菌处理对肠道菌群失调调节后的胰岛素敏感性也有改善, 瘦人肠道菌群移植对MetS患者的胰岛素敏感性也有提高^[62]。最后, 线粒体功能障碍, 一个共同的发现在MAFLD, 可能由于过多的游离脂肪酸, 导致活性氧连续生产。长链肉毒碱、神经酰胺和二酰基甘油的积累, 由不完全氧化和脂肪毒性中间体产生, 可能直接改变胰岛素信号通路^[63]。

T2DM是MAFLD进展为MASH和进展性纤维化的最具预测性的因素。研究认为T2DM可能促进MAFLD进展为肝硬化和HCC的发展。此外, T2DM的存在确定了MAFLD患者肝相关死亡率的增加^[64]。肝脏是参与胰岛素抵抗过程中血糖控制改变的主要器官之一;事实上, MAFLD和T2DM患者与仅有T2DM患者相比, 血糖控制较差。还注意到, T2DM患者并发代谢脂肪性肝病的微血管糖尿病并发症, 如视网膜病变和肾病, 明显更频繁, 而与混杂因素无关, 包括年龄、性别、体重指数(BMI)、高血压、吸烟状况和药物使用。

11 内脏脂肪过多

患有肥胖症的减重手术患者肝活检中MAFL的患病率高达90%; MASH的发生率为30%至50%, 5%的患者为肝硬化^[9]。此外, 与皮下脂肪沉积相比, 内脏脂肪沉积似乎具有更高的MAFLD风险。相反, 皮下脂肪组织的较大面积与MAFLD的退行性变密切相关^[65]。随着时间的推移, 内脏脂肪组织面积的增加也与发生MAFLD事件的可能性相关, 而随着时间的推移, 内脏脂肪组织面积缩小与MAFLD退化的可能性相关。在MAFLD内, VAT区还可预测MAFL、MASH和MAFLD合并纤维化的可能性, VAT较大的区域与更晚期的肝病相关^[66]。总之, 这些数据表明, 某些类型的体脂是MAFLD的危险因素, 而其他类型的脂肪可以降低MAFLD的风险。内脏肥胖很可能是未来治疗MAFLD和晚期纤维化的重要靶点。

12 MAFLD和慢性肾脏疾病

脂质和葡萄糖代谢主要由肝脏调节, 肝脏也是与慢性肾脏疾病(chronic kidney disease, CKD)和CVD发病相关的炎症介质的主要来源。IR是MAFLD发生发展的关键病理生理因素。此外, IR也被认为是CKD的发展因素。肥胖是已知的CKD的独立危险因素。IR是MAFLD及其相关共病发生的主要致病因素, 因为它增加了肝脏对FFA的摄取。如上所述, IR可能是MAFLD和CKD的联系机制, 因为它是

CKD的危险因素^[67]. 当FFA流入增多, 出现慢性炎症时, 全身炎症的靶点和促发因素可能是肝脏. 因此, 肝细胞损伤和脂肪源性因子介导的肝内细胞因子表达增加可能在MAFLD的CKD进展中起作用^[66,68].

研究认为, MAFLD和CKD的发生机制是通过两种血清蛋白: 胎球蛋白A和脂联素建立的, 它们的血清水平与MetS的关键成分相关, 但方向相反. MAFLD和CKD患者血清胎球蛋白A水平较高. 胎球蛋白-A抑制脂联素合成, 同时也是炎症信号和IR的诱导因子, 炎症信号和IR是驱动T2DM、CVD和CKD发展的主要因素^[67].

另一个被认为是MAFLD和CKD之间联系的“谜团”是肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS). 当肝损伤激活时, 肝星状细胞(HSCs)和其他肝肌成纤维细胞表达RAS的多种成分, 包括血管紧张素转换酶受体和血管紧张素1 (AT1)受体. 因此, 通过AT1受体诱导HSCs的收缩和增殖是由于HSCs可以合成Ang II. 在肝脏中, 血管紧张素 II (Ang II)和促炎细胞因子的产生促进了IR和从头脂肪生成. 血管紧张素 II 也能刺激一系列的成纤维作用(包括细胞迁移、细胞增殖和胶原合成). 最近的研究证实了HSC通过Ang II 的激活和分化为肌成纤维细胞的假说. 此外, 也证实了血管紧张素 II 促进炎症细胞因子的释放, 以及细胞外基质蛋白的过度沉积^[66,69].

CKD被定义为肾功能的逐渐丧失, 评估为肾小球滤过率降低到60 mL/min/1.73 m²以下, 蛋白尿异常, 或明显蛋白尿. CKD在MAFLD患者中尤为常见, 约为20%-50%, 提示不论高血压、T2DM等常见危险因素如何, MAFLD均可加速CKD的发生发展^[104].

荟萃分析研究共有63902名参与者, 慢性肾病的患病率和发病率评估单纯的脂肪肝患者, MASH和进行性的纤维化, 结果显示逐步增加CKD患病率和发病率的风险(分别为5.2倍和3.3倍), 证明MAFLD的严重程度与CKD是直接相关的^[70].

对261例经活检证实为MASH患者的RCT进行的一项事后分析显示, 经过一年的生活方式干预后, 发现肝纤维化与GFR改善之间存在相关性, 并且在没有MASH解决方案的患者中发现肾功能改善较少, 这表明MAFLD对肾功能有不利影响^[106]. 在肥胖患者中, 肾素-血管紧张素系统的活性增加是由于脂肪细胞产生血管紧张素转化酶(angiotensin converting enzyme, ACE)和血管紧张素(Ang)-2所致^[108]. Ang2对肝脏有促进胰岛素抵抗、新生脂肪生成、线粒体功能障碍、活性氧生成和促炎细胞因子生成作用, 对肾脏有促进肾异位脂质沉积、氧化应激、炎症和纤维化作用, 提示对肝肾都有不利影响. ACE-2是这一机制的反调节因子, 在Ang(1-7)中降解Ang2, 而Ang2的生物活性与之相反. 在肥胖和实验

性高脂诱导的MASH患者中, ACE-2表达下调. 组蛋白去乙酰化酶(Sirtuin, SIRT)-1具有上调和下调基因转录活性, 可改善肝脏、肌肉和脂肪组织的糖脂稳态^[72]. 此外, SIRT-1活性对肝脏和肾脏组织具有抗氧化和抗炎作用, 在MAFLD和CKD中发挥重要作用^[73]. Nrf-2是一种转录因子, 可上调多种抗氧化和解毒酶;其功能障碍对MAFLD和CKD进展有不利影响.

增加果糖摄入已被证明可诱发和促进MetS的所有特征, 包括内皮功能障碍、氧化应激、肝脂肪变性和肾脏疾病. 果糖除了通过抑制瘦素活动和刺激中脑边缘系统中的多巴胺来改变饱腹感外, 还会引起内脏脂肪堆积和胰岛素抵抗. 在肝细胞中, 果糖代谢会促进ATP的消耗, 并导致AMP降解为尿酸的增加, 从而导致三酰甘油的积累. 因此, 尿酸本身可诱导线粒体氧化应激, 进一步促进脂肪积累和IR. 此外, 它还可能直接或作为IR的结果改变内皮细胞中一氧化氮的生成, 导致内皮功能障碍, 对肾脏产生不利影响^[74]. 在动物研究中, CKD介导的代谢失调导致脂肪分解和脂质动员增强. 此外, CKD通过尿毒症毒性代谢物(尿素、硫酸吡啶氧基、三甲胺-n-氧化物)的积累诱发肠道菌群失调和全身炎症, 促进MAFLD和胰岛素抵抗. 氨和氢氧化铵引起的紧密连接的改变, 会增加脂多糖的通过, 导致全身炎症, 促进尿素代谢微生物株的生长. 在小鼠慢性肾病模型, 研究口服活性炭吸收尿素和尿素氮、降低血浆内毒素水平和其他系统性炎症介质, 包括IL-6, TNF- α , 丙二醛, 恢复上皮紧密连接蛋白^[75]. 这些发现支持了MAFLD和CKD在这两种疾病的发展和进展中相互关联的假说. 因此, 改善MAFLD也可能改善CKD, 而对CKD的处理也可能改善MAFLD患者的临床结局.

Sun等^[76]采用多变量Logistic回归分析, 结果MAFLD和NAFLD的患病率分别为30.2% ($n = 3794$)和36.2% ($n = 4552$). MAFLD患者表皮细胞生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)水平较低CKD患病率(29.60%比26.56%, $P < 0.001$)明显高于NAFLD组($P < 0.05$). MAFLD组CKD患病率高于非代谢功能障碍相关NAFLD组($P < 0.05$). 值得注意的是, 经性别、年龄、种族、饮酒和糖尿病因素调整后, 患慢性肾脏病的风险增加了1.34倍($P < 0.05$). 结论是MAFLD识别CKD患者优于NAFLD. 肝纤维化评分增高的MAFLD和NAFLD与CKD和异常蛋白尿密切相关.

13 MAFLD与结直肠癌

结直肠癌是世界范围内最常见的肿瘤之一. 最近的研究表明, 75%-95%的结直肠癌不是由遗传因素引起的, 而是与生活方式有关.

近年来的研究表明MS、IR和慢性炎症在大肠癌发病中的重要性。此外,脂联素水平的降低促进了结肠细胞的恶性改变。另一方面,MAFLD的主要结果是从“发炎的肝脏”中增加不同促炎因子和促凝血因子的产生。如前所述,MAFLD患者的保护性脂肪因子和脂联素水平降低。因此,MAFLD、结肠息肉和CRC的共同因素包括IR、慢性炎症、氧化应激和脂联素水平下降^[77,78]。近年来,越来越多的文献认为MAFLD是腺瘤性息肉和CRC发生的独立危险因素。Lee等人^[78]分析了5517名患者,其中833名患者通过腹部超声检测到MAFLD。作者发现MAFLD患者患腺瘤性息肉的风险是正常人的2倍,患CRC的风险是正常人的3倍。Wong等人^[79]的一项研究讨论了MAFLD患者发生结直肠癌风险增加的重要性,他们利用组织病理学分析来检测MAFLD,并发现MAFLD的存在与腺瘤性息肉和结肠癌前病变的发病率增加有关。值得注意的是,研究人员发现单纯性脂肪变性患者的风险并没有增加。作者认为MAFLD的存在与结直肠癌和高级别结直肠癌的高发病率有关。最多的腺瘤位于右结肠。

迄今为止的研究表明,MAFLD与腺瘤、息肉和结直肠癌的发病风险之间可能存在关联,尽管二者之间存在着很大的异质性。未来的研究有必要确认NAFLD患者发生CRC和腺瘤的风险。进一步的研究应确定是否有必要对这些患者进行大肠癌筛查,以及是否有必要对患有MetS和MAFLD的年轻患者进行筛查。此外,未来的研究应确定MAFLD患者是否需要更频繁和更早的预防性结肠镜检查,以降低CRC的发病率和死亡率。大多数良性腺瘤需要10年才能发展成恶性肿瘤(即腺瘤-癌序列)。

由于缺乏精心设计的前瞻性研究(至少10年随访),MASH与结直肠癌之间的真正因果关系目前无法得到证实。未来的研究将需要确认不同MAFLD人群中结直肠癌(或晚期腺瘤)的风险,并评估早期大肠筛查(即,年轻)在这一高危人群中的应用。

在流行病学研究中发现, MetS及其单个成分与大肠腺瘤和/或癌症风险增加相关。在最近的一项荟萃分析中,共有6263名受试者参与了5项研究(4个横断面,1个回顾性队列), MAFLD与大肠腺瘤显著相关[合用优势比(OR) 1.74, 95%可信区间(CI): 1.53-1.97]^[80]。直至目前为止在筛查人群中,结直肠癌的检出率很低,因此没有多少统计数据来检测这种相关性。此外,总的随访时间很短(例如<10年),没有一项纳入的研究是前瞻性设计的。因此,MAFLD/MASH与大肠腺瘤和/或癌症之间的真正因果关系尚不确定。需要进一步的研究来确定不同MAFLD人群和种族背景中结直肠癌(或晚期腺瘤)的相关风险。

14 MAFLD与阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)

OSA是一种睡眠呼吸障碍,其特征是睡眠期间上呼吸道阻塞的重复性事件,导致反复的氧合血红蛋白降低,称为慢性间歇性缺氧(chronic intermittent hypoxia, CIH)^[81]。以睡眠过程中慢性间歇性缺氧(CIH)为特征,反复发生上气道部分或完全塌陷。据估计, OSA的患病率男性为4%-5%,女性为2%,而肥胖个体的患病率为30%-50%。多项研究表明, OSA和CIH是肝损伤诱导的独立因素^[82]。CIH可导致氧化应激、脂质过氧化和全身炎症。

最近对9项研究(2272名参与者)的荟萃分析表明, OSA与MAFLD在肝酶和组织学改变方面的发展和进展有关。在MAFLD患者中,与对照组相比, OSA与肝纤维化和球囊化显著相关,表明OSA可能使患者更易发生脂肪肝变性进展^[83]。据报道OSA患者发生MAFLD的风险增加了2倍,而伴有OSA的MAFLD患者发生进展性MASH的风险增加了2倍。阻塞性睡眠呼吸障碍还与肠损伤风险增加有关,其表现为CIH与连蛋白(zonulin)水平呈负相关,与总胆固醇、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、GGT和高敏感性C反应蛋白(CRP)呈正相关^[84]。

持续气道正压通气(continuous positive airway pressure, CPAP)无创通气是治疗OSA的“金标准”,可消除上气道塌陷,改善睡眠碎片化。有几项研究探讨了CPAP对脂肪肝变性的影响,但其结果存在争议。最近的一项荟萃分析的五个研究肥胖的成人患者(192例)在阻塞性睡眠呼吸暂停综合症的患者经历了CPAP治疗至少3 mo,表现出显著AST和ALT水平降低^[85]。在一项基于台湾人群的研究中, CPAP治疗组在2000年至2008年共纳入5214名OSA患者,随访10年,结果显示CPAP治疗组的MAFLD或肝硬化的累积发病率较低^[86]。另一方面,最近的研究表明, CPAP治疗对非糖尿病患者的胰岛素抵抗有积极的影响;此外,一项涉及699名受试者的6项随机对照试验的荟萃分析表明, CPAP治疗降低了总胆固醇和三酰甘油水平^[87]。此外,最近的两项荟萃分析表明,CPAP治疗阻塞性睡眠呼吸暂停综合症患者可显著降低血清炎症标记物的水平,包括C反应蛋白、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)^[88]。

然而,尽管有这些结果,其他随机对照试验的结果却相互矛盾;在一组成人OSA患者中,经过两个月的CPAP治疗后,肝损伤标志物的水平没有发现差异。此外,在一个类似的、更近期的RCT中,通过纤维蛋白MAX检测,没有发现肝脏脂肪变性和纤维化的差异^[89]。然而,在这些试验中, CPAP治疗的持续时间不到两个月,因此作者得出结论,缺乏良好的结果可能是由于短期的治疗过

程. 最后, 最近的另一项荟萃分析证实了这些发现, 表明CPAP治疗后肝脏脂肪变性改善和肝脏损伤标志物无差异^[90].

在最近发表的一项对226名怀疑OSA的受试者(包括非肥胖受试者)的研究中, Minville等^[137]证明了肥胖受试者(BMI>37.8 kg/m²)中夜间CIH的严重程度与肝损伤之间的剂量-反应关系. 这一发现在患有阻塞性睡眠呼吸暂停综合征的瘦身受试者中没有重复. 此外, 作者证明, 在OSA的情况下, 严重的肝脂肪变性和临界或可能的MASH与较高的心血管疾病风险相关, 如高血压和更严重的内皮功能障碍^[91]. 最后建议在肥胖的阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者中, 应考虑对潜在的MAFLD进行调查, 并监测疾病的进展.

15 甲状腺功能减退

甲状腺合成的激素在调节多种代谢过程中起着重要作用. 此外, 甲状腺激素浓度的紊乱可能促进高脂血症和肥胖, 从而可能有助于MAFLD的发展^[5]. 一项对2324例年龄和性别匹配的甲状腺功能减退患者的横断面研究表明, 在甲状腺刺激激素(thyroid stimulating hormone, TSH)增加和游离甲状腺素(T₄)减少的情况下, 包括亚临床甲状腺功能减退和明显的甲状腺功能减退, MAFLD患病率更高. 多变量分析显示, 亚临床和明显的甲状腺功能减退与MAFLD密切相关, 与代谢危险因素无关^[92]. 多因素分析显示, “甲状腺功能低下”与MASH (OR, 1.61; 95%CI, 1.04-2.50)和晚期纤维化(OR, 2.23; 95%CI, 1.18至4.23)相关. 在正常甲状腺范围内的血浆TSH对MAFLD相关组织学损害的影响, 发现低正常性甲状腺功能(TSH, 2.5至4.5)也可能产生与明显的亚临床甲状腺功能减退类似的负面健康影响. 亚临床甲状腺功能减退症, 即使在TSH正常水平以上, 也与MAFLD呈剂量依赖关系^[93]. 甲状腺功能低下和亚临床甲状腺功能减退患者的晚期纤维化患病率明显高于甲状腺功能高度正常的患者. 研究发现, 多变量分析显示, “低正常值”甲状腺功能和亚临床甲状腺功能减退与增加1.9倍呈显著相关(OR, 1.94; 95%CI, 1.10至3.44)和增加2.1倍(OR, 2.05; 95%CI, 分别为1.01-4.16)^[94]. 最近的一项研究推测, 甲状腺激素受体可能激活肝星状细胞, 提示甲状腺激素信号在肝纤维化中的潜在作用.

最近的一项系统回顾发现, 在2003-2013年间, 11项研究评估了MAFLD与甲状腺功能减退之间的关系, 包括12924名参与者(88名). 重要的是, 五项研究使用肝活检来诊断MAFLD. MAFLD和/或MASH患者甲状腺功能减退的患病率在15.2%-36.3%之间^[5]. 在一项小型研究中, 活检证实MASH与甲状腺功能减退有关, 与年龄和MetS

成分无关^[95]. 自那以后, 一项对2000多名患有显性或亚临床甲状腺功能减退症的受试者进行的更大规模研究证实了这种联系, 其中包括一个甲状腺刺激激素(TSH)水平正常的亚群^[96]. 临床上, 未来的研究需要评估MAFLD/MASH和甲状腺功能减退患者的甲状腺替代治疗是否会改善疾病进展和预后.

16 多囊卵巢综合征(PCOS)

PCOS的特征是高雄激素血症、多囊卵巢出现、少月经或闭经, 在5%至18%的妇女中发生. 根据诊断标准和人群, PCOS人群中MFLD的患病率估计为15%至55%^[97]. 相反, 女性患者在肝脏诊所的一项小型研究发现PCOS的患病率为71%在生殖期的女性与非酒精性脂肪肝与PCOS的高患病率MASH. 的确, 几个荟萃分析表明, 与PCOS妇女, 有一个更高的风险共存的非酒精性脂肪肝与匹配控制与估计从2.2倍到3.9倍, 独立于MetS的特点. 与MAFLD一样, PCOS与T2DM和胰岛素抵抗有关, 约50%-80%的PCOS女性表现出与IR相关^[98]. 胰岛素抵抗可能直接参与多囊卵巢综合征的发病机制. 有趣的是, 多项研究表明, 与没有脂肪变性的多囊卵巢综合征患者相比, 患有多囊卵巢综合征和肝脂肪变性患者的胰岛素抵抗水平更高^[99]. 在PCOS患者中, 升高的丙氨酸氨基转移酶水平也与胰岛素抵抗相关, 这是通过高胰岛素血症钳位测量得到的, 而在正常的丙氨酸氨基转移酶组中与健康对照组相似. 同样, 大约60%的多囊卵巢综合征患者也有肥胖, 50%的患者有MetS^[97]. 然而, 最近的一项研究报告显示, 在非肥胖人群中, PCOS患者的MAFLD患病率高于无PCOS患者. 雄激素过多症的危险因素非肥胖MAFLD不分年龄、肥胖、血脂、胰岛素抵抗或血糖状态^[100].

有几项研究强调PCOS患者患MAFLD的风险更高, 最近对17项研究的荟萃分析证实了这种相关性, 其估计风险高出3.3倍. 然而, 在没有高雄激素血症的患者中, PCOS和MAFLD之间没有相关性^[101]. 中国的一项研究表明PCOS妇女MAFLD具有更高的BMIs、胰岛素抵抗水平和三酰甘油^[102].

在最近的一项对275名患有多囊卵巢综合征的非肥胖女性的病例对照研究中, MAFLD明显比未患多囊卵巢综合征的对照组更频繁, 且不论年龄、血脂水平和胰岛素抵抗, 用游离睾酮和游离雄激素指数评估的雄激素水平与MAFLD相关. 这提示高雄激素作用对MAFLD的发生有独立的贡献^[100].

从分析的数据来看, 很明显这两种病理有共同的危险因素, 但是关于它们的病理生理关系还有很多需要澄清的地方. 然而, 在患有多囊卵巢综合征的女性中,

NAFLD的存在应该被调查,即使目前在这一人群中还没有确定最佳的筛查方法。

17 MAFLD和骨质疏松症

骨质疏松症是一种全身性骨骼疾病,以骨量减少和骨微结构恶化为特征,是慢性肝病患者的常见表现。骨质矿化不良风险的增加通常与衰老有关,但最近MAFLD被证明与骨质疏松和肥胖风险的增加有关^[103]。在一项涉及7797名中国人的亚洲回顾性研究中,MAFLD与骨质疏松性骨折的风险增加2.5倍相关,且只在男性受试者中存在^[104]。众所周知,在骨质疏松症的发展上雌激素具有保护作用,通过下调促炎细胞因子(IL-1、IL-6、TNF- α -csf)和TGF- β 间接抑制破骨细胞活动,抑制骨吸收。因此,MAFLD对骨质疏松症发展影响的研究主要针对绝经后妇女。绝经后MAFLD患者的腰椎骨密度(bone mineral density, BMD)明显低于非MAFLD患者。同样老年、非肥胖男性和绝经后女性的髌部和股骨颈的骨密度也较低。在对其他风险因素(年龄、BMI、腰围)进行调整后,这些相关性仍然显著。然而,单纯性脂肪肝似乎与骨质疏松症无关;事实上,在伴有血清丙氨酸氨基转移酶升高和高敏感性C反应蛋白水平的肝脂肪变性患者中,骨量值较低的情况较为常见,这提示有MASH可能。在最近一项对231名无症状受试者(160名绝经后妇女)的研究中,经瞬时弹性成像评估,骨密度与肝纤维化呈负相关,这在MAFLD患者中得到了证实。此外,利用多变量线性回归分析,肝纤维化与MAFLD患者的低BMD独立相关^[105]。

此外,MAFLD和肥胖也可能损害儿童患者的骨矿物质获取,并将注意力集中在其他与衰老无关的骨质疏松的潜在危险因素上。一项意大利病例对照研究中对44名患有MAFLD诊断的肥胖儿童,发现与未诊断MAFLD的儿童相比,腰椎(LS)骨密度Z-评分明显降低。在MAFLD感染的肥胖儿童中,肝脏活检评估MASH和肝纤维化的存在,结果显示MASH儿童的腰椎骨密度(LS BMD) Z-评分(Z值指的是将测得的骨密度值与同龄人的骨密度值相比较而得,可以反应骨质疏松的程度,脊柱骨密度Z值正常值一般是1.0,不同部位的骨密度值会有所不同)明显低于单纯脂肪变性儿童,因此指出低度炎症在骨量丢失过程中的作用。在另一项对38名经活检证实为代谢相关脂肪性肝病的儿童进行的研究中也发现了类似的结果,在这些儿童中,与单纯性脂肪肝相比,MASH患儿的骨质脱矿更为严重^[106]。

维生素D不足在骨内平衡中的作用是众所周知的,在MAFLD患者中,与健康对照组相比,血清维生素D水平较低。

在动物研究中抗纤维化效应,25(OH)₂D₃是维生素D

的活性形式,通过抑制肝星状细胞,导致TGF- β 和血小板源生长因子表达的下调。此外,一项与肥胖相关的MASH大鼠模型研究表明,人工光照可导致维生素D₃活性形式的升高,或维生素D₃的补充可改善MASH进展,减少肝细胞凋亡,减少炎症反应^[107]。同样,生长激素/IGF-1轴的改变在MAFLD或MASH成人中经常发现,生长激素(growth hormone, GH)不足是常见的。在肝细胞中, GH直接降低脂肪生成,从而诱导脂解,脂解决定胰岛素抵抗,而IGF-1活性通过促进胰岛素信号转导来刺激葡萄糖摄取^[108]。在MASH患者中,与健康对照组相比, IGF-1水平较低,而且这种差异与肝纤维化的组织学严重程度较高相一致。此外,在饮食诱导的MAFLD小鼠模型中, GH和IGF-1的补充可显著改善肝脏脂肪变性和炎症^[109]。IGF-1的活性也参与了骨组织成熟和骨骼重建,因此, IGF-1的低水平与髌部和椎骨骨折的高风险相关。GH/IGF-1轴的破坏可能与MAFLD患者的低骨密度有关,但需要更多的研究来探索这种关系的长期后果。

与NAFLD发病机制相关的慢性炎症过程似乎与BMD的降低有关。细胞脂质超载导致细胞脂毒性,触发由肝星状细胞和树突状细胞介导的炎症级联反应,产生多种促炎症、促凝血和促纤维化分子。这种所谓的“无菌性炎症”与局部损伤有关,并导致肝纤维化和炎症性骨质疏松^[110]。TNF- α 是一种诱导破骨细胞同时抑制成骨细胞生成的因子,在炎症条件下可诱导骨丢失,强调其他促炎症分子如IL-6和巨噬细胞集落刺激因子的作用。这一证据可能表明炎症与NAFLD和骨质疏松症有关。

为了证明肥胖引起的炎症和骨质疏松症之间的直接联系,进行了几项研究。结果显示骨桥蛋白(osteopontin, OPN)通过减少钙晶体的生长和聚集来调节骨矿化。OPN在肥胖和/或MAFLD患者中表达显著上调,抗体介导的OPN对巨噬细胞浸润和炎症性肝损伤具有保护作用^[111]。

骨孕激素(Osteoprogesterin, 骨保护素)在骨转换、抑制破骨细胞分化和活化、促进破骨细胞凋亡等方面具有重要作用。研究发现,腹部肥胖、IR和MAFLD患者的骨孕激素水平下降。

脂联素与NAFLD的存在及严重程度成反比,具有抗骨质疏松、促进成骨细胞分化和抑制骨孕激素分泌的作用^[112]。

尽管目前有广泛的证据,MAFLD和骨质疏松症之间的确切病因关系尚未确定。需要进一步的临床研究来确定适合这类患者的治疗方法。

18 MAFLD和银屑病

银屑病是一种慢性、炎性、免疫性皮肤病。银屑病斑块

的形成和维持取决于患者的先天免疫和适应性免疫。

18.1 MAFLD与银屑病的流行病学证据 有文献表明, 银屑病患者中的MAFLD患病率几乎是对照组的两倍(47%对28%, $P<0.001$). 即使排除了轻度中度饮酒的受试者(即每天饮酒少于30克的受试者), 这种差异仍然显著(37%对21%; $P<0.01$)^[113,114]. 银屑病和MAFLD患者的循环C反应蛋白、IL-6和脂联素水平也比无MAFLD患者高. 此外, 根据银屑病面积和严重程度指数(PASI)评分, 调整许多心血管代谢危险因素后, MAFLD与银屑病的临床严重程度更高相关. 在另一项回顾性研究中, 在142名成人银屑病患者的门诊队列中发现MAFLD患病率为59.2%. 尽管有MAFLD或无MAFLD的银屑病患者在PASI评分上没有差异, 但MAFLD患者更有可能患有银屑病性关节炎和更严重的MAFLD, 根据MAFLD纤维化评分的非侵袭性估计. 不幸的是, 只有5名银屑病患者的肝活检数据可用, 但显示其中3名患者经组织学证实为MASH.

值得注意的是, 多因素回归分析显示, 银屑病患者患MAFLD的可能性比无银屑病患者高70%(比值比(OR) 1.70, 95%可信区间(CI) 1.1-2.6, $P=0.01$), 与MetS和其他常见AFLD危险因素无关. 在随后对同一队列的分析中, 报道了通过瞬时弹性成像检测到的晚期肝纤维化在银屑病患者中的患病率高于非银屑病患者(8.1%比3.6%, $P<0.05$), 银屑病患者发生晚期肝纤维化的可能性是正常人的2倍(校正或2.57, 95%CI 1.0-6.6)^[115]. 同样, 在一个较小的病例对照研究中, Gisondi等人^[116]报告, 银屑病患者中的MAFLD纤维化评分(即一个识别晚期肝纤维化的无创评分系统)高于对照组, 银屑病预测晚期肝纤维化, 独立于MetS特征和其他潜在的混杂因素. 此外, 与以往的研究相似, 研究还发现NAFLD银屑病患者的PASI评分明显高于非MAFLD患者.

现有的数据显示, MAFLD在银屑病患者中的患病率非常高(影响了这些患者的50%), 独立于共存的MetS成分. 此外, 银屑病患者活检显示的MASH的相对晚期表明, 在这一患者群体中, 长期肝相关并发症的风险增加^[117]. 因此, 目前的证据表明, 对慢性斑块型银屑病患者MAFLD的存在应进行更仔细的监测和评估.

18.2 银屑病与非酒精性脂肪肝的潜在生物学机制 到目前为止, MAFLD与银屑病之间的联系机制还很复杂, 尚未完全了解. 然而, 确定这两种疾病的病理生理机制具有临床意义, 因为它可能为新的药理学方法提供希望.

银屑病和MAFLD具有多种炎症和细胞因子介导的机制, 是一个有趣的遗传、临床和病理生理特征网络的一部分. 事实上, 可以假设MAFLD与银屑病之间的联系

是多因素的(包括遗传和环境因素), 并且经常与代谢异常重叠, 代谢异常在银屑病患者中经常共存.

银屑病和MAFLD与内脏肥胖和胰岛素抵抗密切相关, 因此很难区分MAFLD对银屑病炎症和代谢表现的个体贡献. 虽然文献中的研究不能清楚地确定MAFLD与银屑病之间的联系的方向性, 但可以想象, 有几种促炎性细胞因子(如IL-6、IL-17、IL-1、IL-2、IL-3, 局部由淋巴细胞和角质形成细胞过度分泌到银屑病患者皮肤中的肿瘤坏死因子(TNF- α)可能至少部分参与全身性胰岛素抵抗的发病机制, 胰岛素抵抗程度较高的银屑病患者是MAFLD患者. 毫无疑问, 扩张和发炎(功能失调)的内脏脂肪组织在胰岛素抵抗、慢性炎症和MAFLD的发展中起着关键作用, 可能通过分泌多种因素, 如非酯化脂肪酸的释放增加, 增加各种激素和促炎性脂肪细胞因子(包括TNF- α 、IL-6、瘦素、内脂素和抵抗素)的产生, 减少脂联素的产生. 在肥胖和胰岛素抵抗的情况下, 非酯化脂肪酸流入肝脏的数量增加. 现在有大量证据表明, 非酯化脂肪酸通过增加肝内氧化应激和激活炎症途径, 在直接促进肝损伤中发挥关键作用. 肝细胞因子的产生在MAFLD进展中的中心作用得到了研究的支持, 研究表明, 细胞因子可能复制与MASH相关的所有组织学特征, 包括中性粒细胞趋化性、肝细胞坏死和星状细胞活化^[118,119]. 可以认为, 在胰岛素抵抗的情况下, 扩张和功能失调的脂肪组织释放的非酯化游离脂肪酸增加, 也可能对银屑病的炎症性皮肤损伤产生有害影响. 然而, 目前还没有可靠的数据表明非酯化脂肪酸在银屑病发病中的直接致病作用. 为了更好地阐明这个问题, 有待进一步的研究.

迄今为止, 越来越多的证据表明MAFLD, 特别是其坏死性炎症和进行性形式(MASH), 可能加重胰岛素抵抗, 易导致动脉粥样硬化性血脂异常, 并释放大量促炎症、促凝血、促氧化和促纤维化介质(如C-反应蛋白、IL-6、纤维蛋白原, 纤溶酶原激活物抑制物-1, 转化生长因子- β)可能在银屑病的病理生理学中发挥重要作用^[118,120]. 可能通过角质形成细胞增殖增加、炎症增加和各种血管粘附分子的上调而对银屑病的严重性产生不利影响. 实验还表明, 恶唑啉酮诱导的MAFLD小鼠皮肤炎症比正常小鼠更明显; 与正常小鼠相比, 恶唑啉酮激发显著增加MAFLD小鼠的耳厚、耳重、核因子- κ B活性和皮肤炎症的组织学特征^[121].

18.3 结论 尽管已发表的证据仅限于观察性(横断面和病例对照)研究, 但越来越多的临床证据表明MAFLD与银屑病之间存在着密切的关系. 已发表的研究表明, MAFLD在成人银屑病患者中是一种非常常见的疾病(影响到这些患者的50%), 银屑病和MAFLD患者

比没有MAFLD的患者更容易出现MetS和更严重的皮肤病程度。此外, 银屑病患者更容易患上更严重的MAFLD(也就是说, 大约1/4的银屑病患者在发病过程中可能患上MASH)。然而, MAFLD是否仅仅是MetS并存特征的一种附生现象, 或是银屑病发生发展的独立危险因素尚需进一步研究。还需要进一步的研究来更好地阐明MAFLD与银屑病的生物学机制。这种新的“肝-真皮轴”的特殊介质需要进一步研究, 以发现创新的药物和治疗方法。

同时, 鉴于MAFLD与银屑病之间的密切联系, 我们认为银屑病患者之后的医疗保健提供者应注意这种在银屑病患者中常见的潜在进展性肝病。在选择药物治疗时也应考虑到MAFLD的存在, 因为一些治疗银屑病的常规药物具有潜在的肝毒性。

这些发现意味着银屑病患者应定期进行MAFLD筛查, 并应考虑将这些患者转介给肝病专家进行进一步评估。筛选的最佳方法目前有肝超声和瞬时弹性成像结合MAFLD纤维化评分或其他非侵入性纤维化评分系统可作为一线选择, 在银屑病患者中鉴别疑似MASH的患者提交活检^[122,123,124]。此外, 所有这些患者都应定期随访, 以监测肝相关、代谢和心血管并发症的发展^[125]。

19 结论

本文介绍NAFLD改名为MAFLD的重大意义。简单的介绍了MAFLD肝外并发症, 除上述介绍之外, 尚有MAFLD与反流性食管炎、炎症性肠病、肠易激综合征、胃癌、胰腺炎症与癌、老年痴呆、神经变性疾病、脑卒中、脑肿瘤、胆囊炎结石与癌、牙周炎、男性性功能、泌尿系结石、视网膜病变、微量元素等等均有重要的相关性, 限于篇幅不作一一介绍与评述。本文作者主编《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》即将由天津科技出版社出版^[126], 可供广大读者共享。目前对MAFLD肝外并发症的广泛存在尚缺乏足够的重视, 随着对MAFLD新定义的深入了解, 今后应加强病因学、流行病学、发病机制、免疫学、分子生物学、微生物学、诊断与治疗学的广泛和深入的研究, 群策群力, 共同努力, 期待在防治上有新的重大突破。

20 参考文献

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

- 2 Eslam M, Sanyal AJ, George J; International Consensus Panel. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2020; 158: 1999-2014.e1 [PMID: 32044314 DOI: 10.1053/j.gastro.2019.11.312]
- 3 The Lancet Gastroenterology Hepatology. Redefining non-alcoholic fatty liver disease: what's in a name? *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5: 419 [PMID: 32277896 DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30091-1]
- 4 Mikolasevic I, Milic S, Turk Wensveen T, Grgic I, Jakopcic I, Stimac D, Wensveen F, Orlie L. Nonalcoholic fatty liver disease - A multisystem disease? *World J Gastroenterol* 2016; 22: 9488-9505 [PMID: 27920470 DOI: 10.3748/wjg.v22.i43.9488]
- 5 Rinella ME. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. *JAMA* 2015; 313: 2263-2273 [PMID: 26057287 DOI: 10.1001/jama.2015.5370]
- 6 Newton KP, Hou J, Crimmins NA, Lavine JE, Barlow SE, Xanthakos SA, Africa J, Behling C, Donithan M, Clark JM, Schwimmer JB; Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Prevalence of Prediabetes and Type 2 Diabetes in Children With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *JAMA Pediatr* 2016; 170: e161971 [PMID: 27478956 DOI: 10.1001/jamapediatrics.2016.1971]
- 7 Ayonrinde OT, Adams LA, Doherty DA, Mori TA, Beilin LJ, Oddy WH, Hickey M, Sloboda DM, Olynyk JK, Hart R. Adverse metabolic phenotype of adolescent girls with non-alcoholic fatty liver disease plus polycystic ovary syndrome compared with other girls and boys. *J Gastroenterol Hepatol* 2016; 31: 980-987 [PMID: 26589977 DOI: 10.1111/jgh.13241]
- 8 Kheirandish-Goza L, Sans Capdevila O, Kheirandish E, Goza D. Elevated serum aminotransferase levels in children at risk for obstructive sleep apnea. *Chest* 2008; 133: 92-99 [PMID: 18187742 DOI: 10.1378/chest.07-0773]
- 9 Kim D, Kim WR, Kim HJ, Therneau TM. Association between noninvasive fibrosis markers and mortality among adults with nonalcoholic fatty liver disease in the United States. *Hepatology* 2013; 57: 1357-1365 [PMID: 23175136 DOI: 10.1002/hep.26156]
- 10 Rosato V, Masarone M, Dallio M, Federico A, Aglitti A, Persico M. NAFLD and Extra-Hepatic Comorbidities: Current Evidence on a Multi-Organ Metabolic Syndrome. *Int J Environ Res Public Health* 2019; 16 [PMID: 31540048 DOI: 10.3390/ijerph16183415]
- 11 Federico A, Dallio M, Masarone M, Persico M, Loguercio C. The epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease and its connection with cardiovascular disease: role of endothelial dysfunction. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016; 20: 4731-4741 [PMID: 27906428]
- 12 Sirota JC, McFann K, Targher G, Johnson RJ, Chonchol M, Jalal DI. Elevated serum uric acid levels are associated with non-alcoholic fatty liver disease independently of metabolic syndrome features in the United States: Liver ultrasound data from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Metabolism* 2013; 62: 392-399 [PMID: 23036645 DOI: 10.1016/j.metabol.2012.08.013]
- 13 Northup PG, Argo CK, Shah N, Caldwell SH. Hypercoagulation and thrombophilia in nonalcoholic fatty liver disease: mechanisms, human evidence, therapeutic implications, and preventive implications. *Semin Liver Dis* 2012; 32: 39-48 [PMID: 22418887 DOI: 10.1055/s-0032-1306425]
- 14 Koenig G, Seneff S. Gamma-Glutamyltransferase: A Predictive Biomarker of Cellular Antioxidant Inadequacy and Disease Risk. *Dis Markers* 2015; 2015: 818570 [PMID: 26543300 DOI: 10.1155/2015/818570]
- 15 Targher G, Byrne CD, Lonardo A, Zoppini G, Barbui C. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: A meta-analysis. *J Hepatol* 2016; 65: 589-600 [PMID: 27212244 DOI: 10.1016/j.jhep.2016.05.013]
- 16 Ekstedt M, Hagström H, Nasr P, Fredrikson M, Stål P, Kechagias S, Hultcrantz R. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up.

- Hepatology* 2015; 61: 1547-1554 [PMID: 25125077 DOI: 10.1002/hep.27368]
- 17 Vilar-Gomez E, Calzadilla-Bertot L, Wai-Sun Wong V, Castellanos M, Aller-de la Fuente R, Metwally M, Eslam M, Gonzalez-Fabian L, Alvarez-Quinones Sanz M, Conde-Martin AF, De Boer B, McLeod D, Hung Chan AW, Chalasani N, George J, Adams LA, Romero-Gomez M. Fibrosis Severity as a Determinant of Cause-Specific Mortality in Patients With Advanced Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Multi-National Cohort Study. *Gastroenterology* 2018; 155: 443-457.e17 [PMID: 29733831 DOI: 10.1053/j.gastro.2018.04.034]
 - 18 Choi SY, Kim D, Kim HJ, Kang JH, Chung SJ, Park MJ, Kim YS, Kim CH, Choi SH, Kim W, Kim YJ, Yoon JH, Lee HS, Cho SH, Sung MW, Oh BH. The relation between non-alcoholic fatty liver disease and the risk of coronary heart disease in Koreans. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1953-1960 [PMID: 19491838 DOI: 10.1038/ajg.2009.238]
 - 19 Anstee QM, Mantovani A, Tilg H, Targher G. Risk of cardiomyopathy and cardiac arrhythmias in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018; 15: 425-439 [PMID: 29713021 DOI: 10.1038/s41575-018-0010-0]
 - 20 VanWagner LB, Wilcox JE, Colangelo LA, Lloyd-Jones DM, Carr JJ, Lima JA, Lewis CE, Rinella ME, Shah SJ. Association of nonalcoholic fatty liver disease with subclinical myocardial remodeling and dysfunction: A population-based study. *Hepatology* 2015; 62: 773-783 [PMID: 25914296 DOI: 10.1002/hep.27869]
 - 21 Lee YH, Kim KJ, Yoo ME, Kim G, Yoon HJ, Jo K, Youn JC, Yun M, Park JY, Shim CY, Lee BW, Kang SM, Ha JW, Cha BS, Kang ES. Association of non-alcoholic steatohepatitis with subclinical myocardial dysfunction in non-cirrhotic patients. *J Hepatol* 2018; 68: 764-772 [PMID: 29175242 DOI: 10.1016/j.jhep.2017.11.023]
 - 22 Petta S, Argano C, Colomba D, Cammà C, Di Marco V, Cabibi D, Tuttolomondo A, Marchesini G, Pinto A, Licata G, Craxi A. Epicardial fat, cardiac geometry and cardiac function in patients with non-alcoholic fatty liver disease: association with the severity of liver disease. *J Hepatol* 2015; 62: 928-933 [PMID: 25445395 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.11.030]
 - 23 Simon TG, Bamira DG, Chung RT, Weiner RB, Corey KE. Nonalcoholic Steatohepatitis is Associated with Cardiac Remodeling and Dysfunction. *Obesity (Silver Spring)* 2017; 25: 1313-1316 [PMID: 28745025 DOI: 10.1002/oby.21879]
 - 24 Sato Y, Yoshihisa A, Kanno Y, Watanabe S, Yokokawa T, Abe S, Misaka T, Sato T, Suzuki S, Oikawa M, Kobayashi A, Yamaki T, Kunii H, Nakazato K, Saitoh SI, Takeishi Y. Liver stiffness assessed by Fibrosis-4 index predicts mortality in patients with heart failure. *Open Heart* 2017; 4: e000598 [PMID: 28674631 DOI: 10.1136/openhrt-2017-000598]
 - 25 Mantovani A, Pernigo M, Bergamini C, Bonapace S, Lipari P, Valbusa F, Bertolini L, Zenari L, Pichiri I, Dauriz M, Zoppini G, Barbieri E, Byrne CD, Bonora E, Targher G. Heart valve calcification in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism* 2015; 64: 879-887 [PMID: 25957758 DOI: 10.1016/j.metabol.2015.04.003]
 - 26 Alonso A, Misialek JR, Amiin MA, Hoogeveen RC, Chen LY, Agarwal SK, Loehr LR, Soliman EZ, Selvin E. Circulating levels of liver enzymes and incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities cohort. *Heart* 2014; 100: 1511-1516 [PMID: 24924619 DOI: 10.1136/heartjnl-2014-305756]
 - 27 Targher G, Valbusa F, Bonapace S, Bertolini L, Zenari L, Rodella S, Zoppini G, Mantovani W, Barbieri E, Byrne CD. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with an increased incidence of atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes. *PLoS One* 2013; 8: e57183 [PMID: 23451184 DOI: 10.1371/journal.pone.0057183]
 - 28 Wijampreecha K, Boonpheng B, Thongprayoon C, Jaruvongvanich V, Ungprasert P. The association between non-alcoholic fatty liver disease and atrial fibrillation: A meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2017; 41: 525-532 [PMID: 28866089 DOI: 10.1016/j.clinre.2017.08.001]
 - 29 Chang Y, Ryu S, Sung KC, Cho YK, Sung E, Kim HN, Jung HS, Yun KE, Ahn J, Shin H, Wild SH, Byrne CD. Alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease and associations with coronary artery calcification: evidence from the Kangbuk Samsung Health Study. *Gut* 2019; 68: 1667-1675 [PMID: 30472683 DOI: 10.1136/gutjnl-2018-317666]
 - 30 Wolff L, Bos D, Murad SD, Franco OH, Krestin GP, Hofman A, Vernooij MW, van der Lugt A. Liver fat is related to cardiovascular risk factors and subclinical vascular disease: the Rotterdam Study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016; 17: 1361-1367 [PMID: 27550661 DOI: 10.1093/ehjci/jew174]
 - 31 Kim BJ, Cheong ES, Kang JG, Kim BS, Kang JH. Relationship of epicardial fat thickness and nonalcoholic fatty liver disease to coronary artery calcification: From the CAESAR study. *J Clin Lipidol* 2016; 10: 619-626.e1 [PMID: 27206950 DOI: 10.1016/j.jacl.2016.01.008]
 - 32 Jung DH, Lee YJ, Ahn HY, Shim JY, Lee HR. Relationship of hepatic steatosis and alanine aminotransferase with coronary calcification. *Clin Chem Lab Med* 2010; 48: 1829-1834 [PMID: 20961204 DOI: 10.1515/CCLM.2010.349]
 - 33 Wójcik-Cichy K, Kościńska-Berkan E, Piekarska A. The influence of NAFLD on the risk of atherosclerosis and cardiovascular diseases. *Clin Exp Hepatol* 2018; 4: 1-6 [PMID: 29594192 DOI: 10.5114/ceh.2018.73155]
 - 34 Perera N, Indrakumar J, Abeysinghe WV, Fernando V, Samaraweera WM, Lawrence JS. Non alcoholic fatty liver disease increases the mortality from acute coronary syndrome: an observational study from Sri Lanka. *BMC Cardiovasc Disord* 2016; 16: 37 [PMID: 26869052 DOI: 10.1186/s12872-016-0212-8]
 - 35 Kim HJ, Lim CW, Lee JH, Park HB, Suh Y, Cho YH, Choi TY, Hwang ES, Cho DK. Gender-based differences in the relationship between fatty liver disease and atherosclerosis. *Cardiovasc J Afr* 2016; 27: 281-286 [PMID: 26972662 DOI: 10.5830/CVJA-2016-014]
 - 36 Li X, Shi H, Wang Z, Chang L, Zhang M, Dong X. Arterial stiffness is increased in nondiabetic, nonhypertensive postmenopausal women with nonalcoholic fatty liver disease. *J Hypertens* 2017; 35: 1226-1234 [PMID: 28441694 DOI: 10.1097/HJH.0000000000001285]
 - 37 Petta S, Argano C, Colomba D, Cammà C, Di Marco V, Cabibi D, Tuttolomondo A, Marchesini G, Pinto A, Licata G, Craxi A. Epicardial fat, cardiac geometry and cardiac function in patients with non-alcoholic fatty liver disease: association with the severity of liver disease. *J Hepatol* 2015; 62: 928-933 [PMID: 25445395 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.11.030]
 - 38 Oğuz D, Ünal HÜ, Eroğlu H, Gülmez Ö, Çevik H, Altun A. Aortic flow propagation velocity, epicardial fat thickness, and osteoprotegerin level to predict subclinical atherosclerosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Anatol J Cardiol* 2016; 16: 974-979 [PMID: 27025201 DOI: 10.14744/AnatolJCardiol.2016.6706]
 - 39 Baragetti A, Pisano G, Bertelli C, Garlaschelli K, Grigore L, Fracanzani AL, Fargion S, Norata GD, Catapano AL. Subclinical atherosclerosis is associated with Epicardial Fat Thickness and hepatic steatosis in the general population. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2016; 26: 141-153 [PMID: 26777475 DOI: 10.1016/j.numecd.2015.10.013]
 - 40 Sao R, Aronow WS. Association of non-alcoholic fatty liver disease with cardiovascular disease and subclinical atherosclerosis. *Arch Med Sci* 2018; 14: 1233-1244 [PMID: 30393477 DOI: 10.5114/aoms.2017.68821]
 - 41 VanWagner LB, Ning H, Lewis CE, Shay CM, Wilkins J, Carr JJ, Terry JG, Lloyd-Jones DM, Jacobs DR Jr, Carnethon MR. Associations between nonalcoholic fatty liver disease and subclinical atherosclerosis in middle-aged adults: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. *Atherosclerosis* 2014; 235: 599-605 [PMID: 24956534 DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.05.962]
 - 42 Kang JH, Cho KI, Kim SM, Lee JY, Kim JJ, Goo JJ, Kim KN, Jhi

- JH, Kim DJ, Lee HG, Kim TI. Relationship between Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Carotid Artery Atherosclerosis Beyond Metabolic Disorders in Non-Diabetic Patients. *J Cardiovasc Ultrasound* 2012; 20: 126-133 [PMID: 23185655 DOI: 10.4250/jcu.2012.20.3.126]
- 43 Chung GE, Choi SY, Kim D, Kwak MS, Park HE, Kim MK, Yim JY. Nonalcoholic fatty liver disease as a risk factor of arterial stiffness measured by the cardioankle vascular index. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e654 [PMID: 25816034 DOI: 10.1097/MD.0000000000000654]
- 44 Li N, Zhang GW, Zhang JR, Jin D, Li Y, Liu T, Wang RT. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with progression of arterial stiffness. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2015; 25: 218-223 [PMID: 25456154 DOI: 10.1016/j.numecd.2014.10.002]
- 45 Yu XY, Zhao Y, Song XX, Song ZY. Association between non-alcoholic fatty liver disease and arterial stiffness in the non-obese, non-hypertensive, and non-diabetic young and middle-aged Chinese population. *J Zhejiang Univ Sci B* 2014; 15: 879-887 [PMID: 25294377 DOI: 10.1631/jzus.B1400028]
- 46 Alper AT, Hasdemir H, Sahin S, Öntürk E, Akyol A, Nurkalem Z, Cakmak N, Erdinler I, Gürkan K. The relationship between nonalcoholic fatty liver disease and the severity of coronary artery disease in patients with metabolic syndrome. *Türk Kardiyol Dern Ars* 2008; 36: 376-381 [PMID: 19155640]
- 47 Sun L, Lü SZ. Association between non-alcoholic fatty liver disease and coronary artery disease severity. *Chin Med J (Engl)* 2011; 124: 867-872 [PMID: 21518594]
- 48 Brunt EM, Kleiner DE, Wilson LA, Belt P, Neuschwander-Tetri BA; NASH Clinical Research Network (CRN). Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: distinct clinicopathologic meanings. *Hepatology* 2011; 53: 810-820 [PMID: 21319198 DOI: 10.1002/hep.24127]
- 49 Stepanova M, Rafiq N, Younossi ZM. Components of metabolic syndrome are independent predictors of mortality in patients with chronic liver disease: a population-based study. *Gut* 2010; 59: 1410-1415 [PMID: 20660697 DOI: 10.1136/gut.2010.213553]
- 50 Ma J, Hwang SJ, Pedley A, Massaro JM, Hoffmann U, Chung RT, Benjamin EJ, Levy D, Fox CS, Long MT. Bi-directional analysis between fatty liver and cardiovascular disease risk factors. *J Hepatol* 2017; 66: 390-397 [PMID: 27729222 DOI: 10.1016/j.jhep.2016.09.022]
- 51 Kwon YM, Oh SW, Hwang SS, Lee C, Kwon H, Chung GE. Association of nonalcoholic fatty liver disease with components of metabolic syndrome according to body mass index in Korean adults. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1852-1858 [PMID: 23032980 DOI: 10.1038/ajg.2012.314]
- 52 Ballestri S, Zona S, Targher G, Romagnoli D, Baldelli E, Nascimbeni F, Roverato A, Guaraldi G, Lonardo A. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an almost twofold increased risk of incident type 2 diabetes and metabolic syndrome. Evidence from a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2016; 31: 936-944 [PMID: 26667191 DOI: 10.1111/jgh.13264]
- 53 López-Velázquez JA, Silva-Vidal KV, Ponciano-Rodríguez G, Chávez-Tapia NC, Arrese M, Uribe M, Méndez-Sánchez N. The prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the Americas. *Ann Hepatol* 2014; 13: 166-178 [PMID: 24552858]
- 54 Mikolasevic I, Milic S, Turk Wensveen T, Grgic I, Jakopcic I, Stimac D, Wensveen F, Orlic L. Nonalcoholic fatty liver disease - A multisystem disease? *World J Gastroenterol* 2016; 22: 9488-9505 [PMID: 27920470 DOI: 10.3748/wjg.v22.i43.9488]
- 55 Hydes TJ, Summers N, Brown E, Alam U, Thomaidis-Brears H, Wilding JPH, Cuthbertson DJ. Mechanisms, screening modalities and treatment options for individuals with non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes. *Diabet Med* 2020; 37: 1793-1806 [PMID: 32619031 DOI: 10.1111/dme.14356]
- 56 Lanthier N, Rodriguez J, Nachit M, Hiel S, Trefois P, Neyrinck AM, Cani PD, Bindels LB, Thissen JP, Delzenne NM. Microbiota analysis and transient elastography reveal new extra-hepatic components of liver steatosis and fibrosis in obese patients. *Sci Rep* 2021; 11: 659 [PMID: 33436764 DOI: 10.1038/s41598-020-79718-9]
- 57 Miele L, Bosetti C, Turati F, Rapaccini G, Gasbarrini A, La Vecchia C, Boccia S, Grieco A. Diabetes and Insulin Therapy, but Not Metformin, Are Related to Hepatocellular Cancer Risk. *Gastroenterol Res Pract* 2015; 2015: 570356 [PMID: 26074956 DOI: 10.1155/2015/570356]
- 58 Mantovani A, Byrne CD, Bonora E, Targher G. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Risk of Incident Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *Diabetes Care* 2018; 41: 372-382 [PMID: 29358469 DOI: 10.2337/dc17-1902]
- 59 Ekstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL, Thorelius L, Holmqvist M, Bodemar G, Kechagias S. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 2006; 44: 865-873 [PMID: 17006923 DOI: 10.1002/hep.21327]
- 60 Zhang H, Niu Y, Gu H, Lu S, Zhang W, Li X, Yang Z, Qin L, Su Q. Low serum adiponectin is a predictor of progressing to nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Lab Anal* 2019; 33: e22709 [PMID: 30390352 DOI: 10.1002/jcla.22709]
- 61 Pina T, Armesto S, Lopez-Mejias R, Genre F, Ubilla B, Gonzalez-Lopez MA, Gonzalez-Vela MC, Corrales A, Blanco R, Garcia-Unzueta MT, Hernandez JL, Llorca J, Gonzalez-Gay MA. Anti-TNF- α therapy improves insulin sensitivity in non-diabetic patients with psoriasis: a 6-month prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29: 1325-1330 [PMID: 25353352 DOI: 10.1111/jdv.12814]
- 62 Han R, Ma J, Li H. Mechanistic and therapeutic advances in non-alcoholic fatty liver disease by targeting the gut microbiota. *Front Med* 2018; 12: 645-657 [PMID: 30178233 DOI: 10.1007/s11684-018-0645-9]
- 63 Patterson RE, Kalavalapalli S, Williams CM, Nautiyal M, Mathew JT, Martinez J, Reinhard MK, McDougall DJ, Rocca JR, Yost RA, Cusi K, Garrett TJ, Sunny NE. Lipotoxicity in steatohepatitis occurs despite an increase in tricarboxylic acid cycle activity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2016; 310: E484-E494 [PMID: 26814015 DOI: 10.1152/ajpendo.00492.2015]
- 64 Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, Adams LA, Björnsson ES, Charatcharoenwitthaya P, Mills PR, Keach JC, Lafferty HD, Stahler A, Haflidadottir S, Bendtsen F. Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2015; 149: 389-97.e10 [PMID: 25935633 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.04.043]
- 65 Kim D, Chung GE, Kwak MS, Kim YJ, Yoon JH. Effect of longitudinal changes of body fat on the incidence and regression of nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis* 2018; 50: 389-395 [PMID: 29373238 DOI: 10.1016/j.dld.2017.12.014]
- 66 Marcuccilli M, Chonchol M. NAFLD and Chronic Kidney Disease. *Int J Mol Sci* 2016; 17: 562 [PMID: 27089331 DOI: 10.3390/ijms17040562]
- 67 Targher G, Chonchol MB, Byrne CD. CKD and nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Kidney Dis* 2014; 64: 638-652 [PMID: 25085644 DOI: 10.1053/j.ajkd.2014.05.019]
- 68 Orlic L, Mikolasevic I, Bagic Z, Racki S, Stimac D, Milic S. Chronic kidney disease and nonalcoholic Fatty liver disease-is there a link? *Gastroenterol Res Pract* 2014; 2014: 847539 [PMID: 24729784 DOI: 10.1155/2014/847539]
- 69 Orlic L, Mikolasevic I, Lukenda V, Anic K, Jelic I, Racki S. Nonalcoholic fatty liver disease and the renin-angiotensin system blockers in the patients with chronic kidney disease. *Wien Klin Wochenschr* 2015; 127: 355-362 [PMID: 25412597 DOI: 10.1007/s00508-014-0661-y]
- 70 Jia G, Di F, Wang Q, Shao J, Gao L, Wang L, Li Q, Li N. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Is a Risk Factor for the Development

- of Diabetic Nephropathy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *PLoS One* 2015; 10: e0142808 [PMID: 26566287 DOI: 10.1371/journal.pone.0142808]
- 71 Han R, Ma J, Li H. Mechanistic and therapeutic advances in non-alcoholic fatty liver disease by targeting the gut microbiota. *Front Med* 2018; 12: 645-657 [PMID: 30178233 DOI: 10.1007/s11684-018-0645-9]
 - 72 Mizuiri S, Ohashi Y. ACE and ACE2 in kidney disease. *World J Nephrol* 2015; 4: 74-82 [PMID: 25664248 DOI: 10.5527/wjn.v4.i1.74]
 - 73 Ramis MR, Esteban S, Miralles A, Tan DX, Reiter RJ. Caloric restriction, resveratrol and melatonin: Role of SIRT1 and implications for aging and related diseases. *Mech Ageing Dev* 2015; 146-148: 28-41 [PMID: 25824609 DOI: 10.1016/j.mad.2015.03.008]
 - 74 Rabadi MM, Xavier S, Vasko R, Kaur K, Goligorsky MS, Ratliff BB. High-mobility group box 1 is a novel deacetylation target of Sirtuin1. *Kidney Int* 2015; 87: 95-108 [PMID: 24940804 DOI: 10.1038/ki.2014.217]
 - 75 Vaziri ND, Yuan J, Khazaali M, Masuda Y, Ichii H, Liu S. Oral activated charcoal adsorbent (AST-120) ameliorates chronic kidney disease-induced intestinal epithelial barrier disruption. *Am J Nephrol* 2013; 37: 518-525 [PMID: 23689670 DOI: 10.1159/000351171]
 - 76 Sun DQ, Jin Y, Wang TY, Zheng KI, Rios RS, Zhang HY, Targher G, Byrne CD, Yuan WJ, Zheng MH. MAFLD and risk of CKD. *Metabolism* 2021; 115: 154433 [PMID: 33212070 DOI: 10.1016/j.metabol.2020.154433]
 - 77 You J, Huang S, Huang GQ, Zhu GQ, Ma RM, Liu WY, Shi KQ, Guo GL, Chen YP, Braddock M, Zheng MH. Nonalcoholic fatty liver disease: a negative risk factor for colorectal cancer prognosis. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e479 [PMID: 25654388 DOI: 10.1097/MD.0000000000000479]
 - 78 Lee YI, Lim YS, Park HS. Colorectal neoplasms in relation to non-alcoholic fatty liver disease in Korean women: a retrospective cohort study. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 91-95 [PMID: 21679251 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06816.x]
 - 79 Wong VW, Wong GL, Tsang SW, Fan T, Chu WC, Woo J, Chan AW, Choi PC, Chim AM, Lau JY, Chan FK, Sung JJ, Chan HL. High prevalence of colorectal neoplasm in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Gut* 2011; 60: 829-836 [PMID: 21339204 DOI: 10.1136/gut.2011.237974]
 - 80 Shen H, Lipka S, Kumar A, Mustacchia P. Association between nonalcoholic fatty liver disease and colorectal adenoma: a systematic review and meta-analysis. *J Gastrointest Oncol* 2014; 5: 440-446 [PMID: 25436123 DOI: 10.3978/j.issn.2078-6891.2014.061]
 - 81 Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, Andries D, Tobback N, Mooser V, Preisig M, Malhotra A, Waeber G, Vollenweider P, Tafti M, Haba-Rubio J. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med* 2015; 3: 310-318 [PMID: 25682233 DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00043-0]
 - 82 Lin QC, Chen LD, Chen GP, Zhao JM, Chen X, Huang JF, Wu LH. Association between nocturnal hypoxia and liver injury in the setting of nonalcoholic fatty liver disease. *Sleep Breath* 2015; 19: 273-280 [PMID: 24870112 DOI: 10.1007/s11325-014-1008-7]
 - 83 Jin S, Jiang S, Hu A. Association between obstructive sleep apnea and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Breath* 2018; 22: 841-851 [PMID: 29335916 DOI: 10.1007/s11325-018-1625-7]
 - 84 Savransky V, Nanayakkara A, Vivero A, Li J, Bevans S, Smith PL, Torbenson MS, Polotsky VY. Chronic intermittent hypoxia predisposes to liver injury. *Hepatology* 2007; 45: 1007-1013 [PMID: 17393512 DOI: 10.1002/hep.21593]
 - 85 Chen LD, Lin L, Zhang LJ, Zeng HX, Wu QY, Hu MF, Xie JJ, Liu JN. Effect of continuous positive airway pressure on liver enzymes in obstructive sleep apnea: A meta-analysis. *Clin Respir J* 2018; 12: 373-381 [PMID: 27614004 DOI: 10.1111/crj.12554]
 - 86 Sundaram SS, Halbower AC, Klawitter J, Pan Z, Robbins K, Capocelli KE, Sokol RJ. Treating Obstructive Sleep Apnea and Chronic Intermittent Hypoxia Improves the Severity of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children. *J Pediatr* 2018; 198: 67-75.e1 [PMID: 29752170 DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.03.028]
 - 87 Lin MT, Lin HH, Lee PL, Weng PH, Lee CC, Lai TC, Liu W, Chen CL. Beneficial effect of continuous positive airway pressure on lipid profiles in obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Sleep Breath* 2015; 19: 809-817 [PMID: 25450153 DOI: 10.1007/s11325-014-1082-x]
 - 88 Xie X, Pan L, Ren D, Du C, Guo Y. Effects of continuous positive airway pressure therapy on systemic inflammation in obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Sleep Med* 2013; 14: 1139-1150 [PMID: 24054505 DOI: 10.1016/j.sleep.2013.07.006]
 - 89 Sivam S, Phillips CL, Trenell MI, Yee BJ, Liu PY, Wong KK, Grunstein RR. Effects of 8 weeks of continuous positive airway pressure on abdominal adiposity in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2012; 40: 913-918 [PMID: 22267762 DOI: 10.1183/09031936.00177011]
 - 90 Labarca G, Cruz R, Jorquera J. Continuous Positive Airway Pressure in Patients With Obstructive Sleep Apnea and Non-Alcoholic Steatohepatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Sleep Med* 2018; 14: 133-139 [PMID: 29151428 DOI: 10.5664/jcsm.6900]
 - 91 Minville C, Hilleret MN, Tamisier R, Aron-Wisnewsky J, Clement K, Trocme C, Borel JC, Lévy P, Zarski JP, Pépin JL. Nonalcoholic fatty liver disease, nocturnal hypoxia, and endothelial function in patients with sleep apnea. *Chest* 2014; 145: 525-533 [PMID: 24264333 DOI: 10.1378/chest.13-0938]
 - 92 Chung GE, Kim D, Kim W, Yim JY, Park MJ, Kim YJ, Yoon JH, Lee HS. Non-alcoholic fatty liver disease across the spectrum of hypothyroidism. *J Hepatol* 2012; 57: 150-156 [PMID: 22425701 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.02.027]
 - 93 Kim D, Kim W, Joo SK, Bae JM, Kim JH, Ahmed A. Subclinical Hypothyroidism and Low-Normal Thyroid Function Are Associated With Nonalcoholic Steatohepatitis and Fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16: 123-131.e1 [PMID: 28823829 DOI: 10.1016/j.cgh.2017.08.014]
 - 94 Kim D, Yoo ER, Li AA, Fernandes CT, Tighe SP, Cholaneril G, Hameed B, Ahmed A. Low-Normal Thyroid Function Is Associated With Advanced Fibrosis Among Adults in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17: 2379-2381 [PMID: 30458247 DOI: 10.1016/j.cgh.2018.11.024]
 - 95 Pagadala MR, Zein CO, Dasarthy S, Yeran LM, Lopez R, McCullough AJ. Prevalence of hypothyroidism in nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 528-534 [PMID: 22183820 DOI: 10.1007/s10620-011-2006-2]
 - 96 Chung GE, Kim D, Kim W, Yim JY, Park MJ, Kim YJ, Yoon JH, Lee HS. Non-alcoholic fatty liver disease across the spectrum of hypothyroidism. *J Hepatol* 2012; 57: 150-156 [PMID: 22425701 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.02.027]
 - 97 Kelley CE, Brown AJ, Diehl AM, Setji TL. Review of nonalcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 14172-14184 [PMID: 25339805 DOI: 10.3748/wjg.v20.i39.14172]
 - 98 Legro RS, Castracane VD, Kauffman RP. Detecting insulin resistance in polycystic ovary syndrome: purposes and pitfalls. *Obstet Gynecol Surv* 2004; 59: 141-154 [PMID: 14752302 DOI: 10.1097/01.OGX.0000109523.25076.E2]
 - 99 Karoli R, Fatima J, Chandra A, Gupta U, Islam FU, Singh G. Prevalence of hepatic steatosis in women with polycystic ovary syndrome. *J Hum Reprod Sci* 2013; 6: 9-14 [PMID: 23869143 DOI: 10.4103/0974-1208.112370]
 - 100 Kim JJ, Kim D, Yim JY, Kang JH, Han KH, Kim SM, Hwang KR, Ku SY, Suh CS, Kim SH, Choi YM. Polycystic ovary syndrome with hyperandrogenism as a risk factor for non-obese non-

- alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 45: 1403-1412 [PMID: 28370150 DOI: 10.1111/apt.14058]
- 101 Wu J, Yao XY, Shi RX, Liu SF, Wang XY. A potential link between polycystic ovary syndrome and non-alcoholic fatty liver disease: an update meta-analysis. *Reprod Health* 2018; 15: 77 [PMID: 29747678 DOI: 10.1186/s12978-018-0519-2]
 - 102 Iwasaki T, Hirose A, Azuma T, Ohashi T, Watanabe K, Obora A, Deguchi F, Kojima T, Isozaki A, Tomofuji T. Correlation between ultrasound-diagnosed non-alcoholic fatty liver and periodontal condition in a cross-sectional study in Japan. *Sci Rep* 2018; 8: 7496 [PMID: 29760403 DOI: 10.1038/s41598-018-25857-z]
 - 103 Rosato V, Masarone M, Dallio M, Federico A, Aglitti A, Persico M. NAFLD and Extra-Hepatic Comorbidities: Current Evidence on a Multi-Organ Metabolic Syndrome. *Int J Environ Res Public Health* 2019; 16 [PMID: 31540048 DOI: 10.3390/ijerph16183415]
 - 104 Li M, Xu Y, Xu M, Ma L, Wang T, Liu Y, Dai M, Chen Y, Lu J, Liu J, Bi Y, Ning G. Association between nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and osteoporotic fracture in middle-aged and elderly Chinese. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 2033-2038 [PMID: 22466338 DOI: 10.1210/jc.2011-3010]
 - 105 Kim G, Kim KJ, Rhee Y, Lim SK. Significant liver fibrosis assessed using liver transient elastography is independently associated with low bone mineral density in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *PLoS One* 2017; 12: e0182202 [PMID: 28759632 DOI: 10.1371/journal.pone.0182202]
 - 106 Pardee PE, Dunn W, Schwimmer JB. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with low bone mineral density in obese children. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 248-254 [PMID: 22111971 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04924.x]
 - 107 Nakano T, Cheng YF, Lai CY, Hsu LW, Chang YC, Deng JY, Huang YZ, Honda H, Chen KD, Wang CC, Chiu KW, Jawan B, Eng HL, Goto S, Chen CL. Impact of artificial sunlight therapy on the progress of non-alcoholic fatty liver disease in rats. *J Hepatol* 2011; 55: 415-425 [PMID: 21184788 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.11.028]
 - 108 Aguirre GA, De Ita JR, de la Garza RG, Castilla-Cortazar I. Insulin-like growth factor-1 deficiency and metabolic syndrome. *J Transl Med* 2016; 14: 3 [PMID: 26733412 DOI: 10.1186/s12967-015-0762-z]
 - 109 Cabrera D, Cabello-Verrugio C, Solís N, San Martín D, Cofré C, Pizarro M, Arab JP, Abrigo J, Campos F, Irigoyen B, Carrasco-Avino G, Bezares K, Riquelme V, Riquelme A, Arrese M, Barrera F. Somatotrophic Axis Dysfunction in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Beneficial Hepatic and Systemic Effects of Hormone Supplementation. *Int J Mol Sci* 2018; 19 [PMID: 29724029 DOI: 10.3390/ijms19051339]
 - 110 Seki E, Schwabe RF. Hepatic inflammation and fibrosis: functional links and key pathways. *Hepatology* 2015; 61: 1066-1079 [PMID: 25066777 DOI: 10.1002/hep.27332]
 - 111 Tollefson MM, Van Houten HK, Asante D, Yao X, Maradit Kremers H. Association of Psoriasis With Comorbidity Development in Children With Psoriasis. *JAMA Dermatol* 2018; 154: 286-292 [PMID: 29322175 DOI: 10.1001/jamadermatol.2017.5417]
 - 112 Ramezani-Moghadam M, Wang J, Ho V, Iseli TJ, Alzahrani B, Xu A, Van der Poorten D, Qiao L, George J, Hebbard L. Adiponectin reduces hepatic stellate cell migration by promoting tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) secretion. *J Biol Chem* 2015; 290: 5533-5542 [PMID: 25575598 DOI: 10.1074/jbc.M114.598011]
 - 113 Candia R, Ruiz A, Torres-Robles R, Chávez-Tapia N, Méndez-Sánchez N, Arrese M. Risk of non-alcoholic fatty liver disease in patients with psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29: 656-662 [PMID: 25418531 DOI: 10.1111/jdv.12847]
 - 114 Phan K, Onggo J, Charlton O, Smith SD. Relationship between psoriasis and non-alcoholic fatty liver disease - Updated systematic review and adjusted meta-analysis. *Australas J Dermatol* 2019; 60: e352-e355 [PMID: 30906989 DOI: 10.1111/ajd.13015]
 - 115 van der Voort EA, Koehler EM, Nijsten T, Stricker BH, Hofman A, Janssen HL, Schouten JN, Wakkee M. Increased Prevalence of Advanced Liver Fibrosis in Patients with Psoriasis: A Cross-sectional Analysis from the Rotterdam Study. *Acta Derm Venereol* 2016; 96: 213-217 [PMID: 26062958 DOI: 10.2340/00015555-2161]
 - 116 Gisondi P, Barba E, Girolomoni G. Non-alcoholic fatty liver disease fibrosis score in patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; 30: 282-287 [PMID: 26537011 DOI: 10.1111/jdv.13456]
 - 117 Roberts KK, Cochet AE, Lamb PB, Brown PJ, Battafarano DF, Brunt EM, Harrison SA. The prevalence of NAFLD and NASH among patients with psoriasis in a tertiary care dermatology and rheumatology clinic. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 293-300 [PMID: 25521607 DOI: 10.1111/apt.13042]
 - 118 Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J Hepatol* 2015; 62: S47-S64 [PMID: 25920090 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.12.012]
 - 119 Hunter CA, Jones SA. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nat Immunol* 2015; 16: 448-457 [PMID: 25898198 DOI: 10.1038/ni.3153]
 - 120 Stefan N, Häring HU. The role of hepatokines in metabolism. *Nat Rev Endocrinol* 2013; 9: 144-152 [PMID: 23337953 DOI: 10.1038/nrendo.2012.258]
 - 121 Kulkarni NM, Jaji MS, Shetty P, Kurhe YV, Chaudhary S, Vijaykant G, Raghu J, Vishwakarma SL, Rajesh BN, Mookkan J, Krishnan UM, Narayanan S. A novel animal model of metabolic syndrome with non-alcoholic fatty liver disease and skin inflammation. *Pharm Biol* 2015; 53: 1110-1117 [PMID: 25430922 DOI: 10.3109/13880209.2014.960944]
 - 122 Nascimbeni F, Pais R, Bellentani S, Day CP, Ratzu V, Loria P, Lonardo A. From NAFLD in clinical practice to answers from guidelines. *J Hepatol* 2013; 59: 859-871 [PMID: 23751754 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.05.044]
 - 123 Castera L, Vilgrain V, Angulo P. Noninvasive evaluation of NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 666-675 [PMID: 24061203 DOI: 10.1038/nrgastro.2013.175]
 - 124 Ballestri S, Romagnoli D, Nascimbeni F, Francica G, Lonardo A. Role of ultrasound in the diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease and its complications. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 9: 603-627 [PMID: 25694178 DOI: 10.1586/17474124.2015.1007955]
 - 125 Lonardo A, Ballestri S, Targher G, Loria P. Diagnosis and management of cardiovascular risk in nonalcoholic fatty liver disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 9: 629-650 [PMID: 25327387 DOI: 10.1586/17474124.2015.965143]
 - 126 池肇春, 李瀚旻, 王雪凤, 孙方利, 孙焕霞, 穆标, 主编. 代谢相关脂肪性肝病肝外并发症. 天津: 天津科学技术出版社, 2022

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 张砚梁



简短炎症性肠病生活质量问卷的信效度评价

张诗静, 罗建峰, 彭彬, 侯江涛, 徐谦, 陈丽霞, 李辉标, 刘诗颖, 钟嘉敏, 何镇帆, 陈新林

张诗静, 罗建峰, 徐谦, 陈丽霞, 刘诗颖, 钟嘉敏, 何镇帆, 陈新林, 广州中医药大学基础医学院 广东省广州市 510006

彭彬, 广州中医药大学第一临床医学院 广东省广州市 510400

侯江涛, 李辉标, 广州中医药大学第一附属医院 广东省广州市 510400

张诗静, 在读硕士, 主要从事中医大数据分析研究。

基金项目: 国家自然科学基金, No.81774451和No.82104501; 广州中医药大学“薪火计划”, No.XH20190102。

作者贡献分布: 课题由陈新林设计并主导实施; 张诗静、罗建峰、彭彬、侯江涛参与临床现场测试; 徐谦、陈丽霞、李辉标负责统计分析及文章校对; 刘诗颖、何镇帆、钟嘉敏负责数据整理及校对; 论文写作由张诗静、罗建峰共同完成。

通讯作者: 陈新林, 教授, 博士生导师, 510006, 广东省广州市番禺区外环路232号, 广州中医药大学基础医学院, chenxslsums@126.com

收稿日期: 2021-11-09

修回日期: 2021-11-26

接受日期: 2021-12-17

在线出版日期: 2022-01-08

Reliability and validity of the Chinese version of the short inflammatory bowel disease questionnaire

Shi-Jing Zhang, Jian-Feng Luo, Bin Peng, Jiang-Tao Hou, Qian Xu, Li-Xia Chen, Hui-Biao Li, Shi-Ying Liu, Jia-Min Zhong, Zhen-Fang He, Xin-Lin Chen

Shi-Jing Zhang, Jian-Feng Luo, Qian Xu, Li-Xia Chen, Shi-Ying Liu, Jia-Min Zhong, Zhen-Fang He, Xin-Lin Chen, School of Basic Medical Science, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006, Guangdong Province, China

Bin Peng, The First Clinical College, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510400, Guangdong Province, China

Jiang-Tao Hou, Hui-Biao Li, The First Affiliated Hospital, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510400, Guangdong Province, China

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

81774451 and No. 82104501; Science Program for Overseas Scholars of Guangzhou University of Chinese Medicine, No. XH20190102.

Corresponding author: Xin-Lin Chen, Professor, Doctoral Advisor, School of Basic Medical Science, Guangzhou University of Chinese Medicine, No. 232 Waihuan East Road, Panyu District, Guangzhou 510006, Guangdong Province, China. chenxslsums@126.com

Received: 2021-11-09

Revised: 2021-11-26

Accepted: 2021-12-17

Published online: 2022-01-08

Abstract BACKGROUND

The short inflammatory bowel disease questionnaire (SIBDQ) is a widely used assessment tool to measure the health-related quality of life of patients with inflammatory bowel disease (IBD).

AIM

To translate and validate the SIBDQ in Chinese IBD patients.

METHODS

A simplified Chinese version of SIBDQ (SIBDQ-C) was obtained according to Brislin's translation and back-translation procedure. The patients with IBD were measured in the First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine and the First Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University between June 2020 and June 2021. Cronbach's α , split-half reliability, and intraclass correlation coefficient (ICC) were used to test the reliability of the SIBDQ-C. Confirmatory factor analysis was used to evaluate its structural validity.

RESULTS

A total of 113 patients with IBD were enrolled, and 112 were eventually included for analysis. Cronbach's α of the SIBDQ-C was 0.90, and split-half coefficient was 0.86.

ICCs of the four dimensions ranged from 0.61 to 0.77. Confirmatory factor analysis showed that root mean square error of approximation, non-normed fit index, comparative fit index, and goodness-of-fit index were 0.08, 0.93, 0.97, and 0.92, respectively. There were significant differences in the SIBDQ-C score and the scores of four dimensions in patients with different fecal characters ($P < 0.05$).

CONCLUSION

The SIBDQ-C has good reliability and validity, which can be used to measure the quality of life of patients with IBD in mainland China.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Inflammatory bowel disease; Short inflammatory bowel disease Questionnaire; Reliability; Validity

Citation: Zhang SJ, Luo JF, Peng B, Hou JT, Xu Q, Chen LX, Li HB, Liu SY, Zhong JM, He ZF, Chen XL. Reliability and validity of the Chinese version of the Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2022; 30(1): 17-23
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i1/17.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i1.17>

摘要

背景

简短炎症性肠病问卷(the short inflammatory bowel disease questionnaire, SIBDQ) 广泛用于评估炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)患者的健康相关生活质量。

目的

引进SIBDQ量表并评估其信效度。

方法

根据Brislin模型的翻译-回译流程得到中文版SIBDQ(SIBDQ-C)。对2020-06/2021-06就诊于广州中医药大学第一附属医院、中山大学第一附属医院IBD患者进行测评;使用克隆巴赫系数、分半信度和重测信度检验量表的信度,使用验证性因子分析评价其结构效度。

结果

共发放问卷113份,最终回收112份。SIBDQ-C的Cronbach's α 为0.90,折半系数为0.86;量表四个维度间的Spearman相关系数在0.61到0.77之间;验证性因子分析的近似误差方根、非范拟合指数、比较拟合指数、拟合优度指数分别为0.08、0.93、0.97、0.92;不同粪便形态患者的SIBDQ-C总分及各维度得分均有统计学差异($P < 0.05$)。

结论

SIBDQ-C具有良好的信度及效度,可以用于临床测量我国IBD患者的生活质量。

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 炎症性肠病; 简短炎症性肠病生活质量问卷; 信度; 效度

核心提要: 简短炎症性肠病问卷(the short inflammatory bowel disease questionnaire, SIBDQ) 被广泛用于评估炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)患者的健康相关生活质量。本研究对SIBDQ进行汉化并通过收集临床资料证实了其良好的信度及效度,可用于临床测量我国IBD患者生活质量。

文献来源: 张诗静, 罗建峰, 彭彬, 侯江涛, 徐谦, 陈丽霞, 李辉标, 刘诗颖, 钟嘉敏, 何镇帆, 陈新林. 简短炎症性肠病生活质量问卷的信效度评价. *世界华人消化杂志* 2022; 30(1): 17-23

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i1/17.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i1.17>

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种胃肠道慢性、非特异性、复发性炎症疾病,包括克罗恩病(Crohn's disease, CD)和溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)。目前,我国IBD患病率是亚洲最高的^[1,2]。IBD尚无根治方法,且疾病反复发作,严重影响患者的生活质量。健康相关生活质量量表被临床医生视为重要的结局指标。陈新林等^[3]评估和比较IBD疾病特异性的健康相关生活质量工具,指出对于成年IBD患者,简短版炎症性肠病生活质量问卷(short inflammatory bowel disease questionnaire, SIBDQ)具有良好的测量特性,在全球范围内被广泛使用。然而,未见文献报道SIBDQ的中文版的翻译工作和测量性能评价。本研究对SIBDQ进行汉化并对评价其信效度,为临床医生测量我国IBD患者生活质量提供可靠的工具。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 研究对象: 本研究获得广州中医药大学第一附属医院伦理委员会批准(编号: ZYYECK[2019]160)。2020-06/2021-06,纳入广州中医药大学第一附属医院、中山大学第一附属医院就诊的炎症性肠病患者,对其进行问卷调查。对于疾病稳定的患者,在1-4周后重新发放中文版SIBDQ(SIBDQ-C),以评估量表的重测信度^[4]。纳入标

准: (1)参照2018年《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见》^[5]中推荐的标准, 符合UC或CD诊断标准的病人; (2)年龄在(16-75)岁; (3)能正常沟通交流, 单独或在他人帮助下能够完成问卷; (4)自愿签署知情同意书. 排除标准: 并发其他对生活质量有严重影响的疾病, 如癌症、心脏病等的患者.

1.1.2 研究工具: 调查问卷包括基本人口学资料、SIBDQ-C量表、布里斯托尔大便量表. (1)基本人口学资料包括性别、年龄、婚姻状况和文化程度; (2)翻译得到的SIBDQ-C量表与原版具有相同的条目数量及维度结构. 量表共有10个条目, 分为四个不同的维度: 肠道症状、心理功能、社会功能和全身症状. 其中肠道症状维度由条目4、6和9组成, 社会功能维度包括条目2和3, 心理功能维度由条目5、8和10组成(其中条目8为反向条目), 全身症状由条目1和7组成. 所有条目均以7分李克特量表评分作为反应选项, 范围从1分(所有时间)到7分(完全没有). SIBDQ-C的总分范围从10到70, 得分越高, 生活质量越高; (3)布里斯托尔大便量表(bristol stool form scale, BSFS)是Lewis等人^[6]为评估粪便形态研发的量表. 该量表的有效性和可靠性已经得到验证并在临床实践和研究中广泛使用^[7,8]. BSFS将大便类型分为7个分类: 最硬(类型1)到最软(类型7). 1型和2型被认为是硬便(以及其他指示便秘的症状), 3、4、5型是理想型大便(指示正常大便形态), 而6型和7型被认为是稀烂/液体大便(以及其他指示腹泻的症状). 本研究使用BSFS量表评估患者粪便形态以研究区分度和评估参与重测患者的病情变化情况.

1.2 方法

1.2.1 量表的汉化: SIBDQ是一种广泛使用的工具, 用于评估炎症性肠病患者的健康相关生活质量^[9-13]. 在获得SIBDQ作者授权后, 根据Brislin模型^[14]对原始版本的SIBDQ进行翻译和回译工作. 首先, 原始版本的SIBDQ由两位具有专业英语水平的研究者单独翻译成中文. 在不改变原量表的原始含义的基础上, 双方对有争议部分进行讨论并修改, 形成SIBDQ-C的初稿. 然后由两名未接触过原始量表的双语胃肠道疾病医师将SIBDQ-C回译成英文, 并将回译后的英文版本进行校对整合. 最后由研究小组对回译后得到的英文版量表与原始量表进行语义偏差的对比, 最终形成SIBDQ-C.

1.2.2 资料收集: 调查采用电子问卷的形式进行资料收集. 问卷内容由研究者录入问卷星后通过网络向患者发放. 为了让研究人员熟知调查的目的和意义, 熟悉和掌握资料收集的要求和方法, 确保资料的准确性和可靠性, 对参与调查的研究人员进行调查前培训. 在进行问卷调查前, 先向患者进行解释, 阐明此次调查的研究目的, 获

得患者同意后, 开始调查研究. 患者通过研究者提供电子设备进行自行填写. 问卷填写完毕后, 研究者进行人工排查, 剔除无效问卷(信息不完整, 填写时间少于10秒).

统计学处理 采用Microsoft Office Excel 2016建立数据库, 由两名研究者核对数据以避免研究过程中数据错误. 采用SPSS 25.0统计软件和AMOS 21.0软件进行统计分析. 计量资料且服从正态分布采用均数±标准差(mean±SD)描述, 非正态分布用中位数和四分位间距描述; 计数资料使用频数及百分比描述. (1)SIBDQ-C的信度分析包括: 采用克隆巴赫(Cronbach's α)系数和分半信度系数评估其内部信度. 采用组内相关系数(intraclass correlation coefficient, ICC)评估SIBDQ-C的重测信度. ICC<0.4表示重测信度差, ICC>0.7表示重测信度好^[4]; (2)SIBDQ-C的效度分析包括: ①采用各条目得分与其所属维度得分的Spearman相关系数评价量表的聚合效度、判别效度, 相关系数大则表明量表的内容效度好. ②采用AMOS 21.0软件进行验证性因子分析, 计算拟合度指标 χ^2/df 、近似误差方根(RMSEA)、非范拟合指数(NFI)、比较拟合指数(CFI)和拟合优度指数(GFI); (3)SIBDQ-C的区分度分析: 比较UC及CD患者的总分及其各维度得分, 比较不同粪便形态患者的SIBDQ-C总分及其各维度得分, 评价量表的区分度. $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 一般资料 一共发放问卷113份, 去除1份无效问卷(信息不完整), 最终得到有效问卷112份. 受试者平均年龄(38.94 ± 13.59)岁, 其中69例UC患者, 43例为CD患者, 其他人口学特征见表1. 选取40例病情稳定患者进行重测.

2.2 量表信度 SIBDQ-C的Cronbach's α 为0.90, 4个维度的Cronbach's α 分别为肠道症状0.77、全身症状0.74、心理功能0.56、社会功能0.90. 分半信度: 采用前后分半, 计算两半量表得分的系数, 本量表分半信度为0.86. 本量表的ICC系数(表2)分别为总量表0.94, 肠道症状0.89, 全身症状0.88, 心理功能0.75, 社会功能0.88, 说明SIBDQ-C的重测信度良好.

2.3 量表效度 SIBDQ-C各维度之间Spearman相关系数0.61-0.74, 各维度与总分之间的Spearman相关系数为0.83-0.89(表3), 说明量表的内容效度好. 量表各条目与所属的维度相关系数最高, 且均>0.4, 提示量表具有良好的聚合效度和判别效度(表4). 对中文版SIBDQ拟合因子模型, 结果如图1所示, 各条目与各维度(潜在变量)的因子负荷均大于0.60, 每个条目对应潜变量的解释率较大. 拟合度指标 χ^2/df 、RMSEA、NFI、CFI、GFI分别为1.78、0.08、0.93、0.97、0.92.

表 1 SIBDQ-C测试者的人口学特征(n = 112)

	IBD(n = 112)	UC(n = 69)	CD(n = 43)	重测患者(n = 40)
性别(%)				
男	72(64.3)	46(66.7)	26(60.5)	30(75.0)
女	40(35.7)	23(33.3)	17(39.5)	10(25.0)
年龄(mean ± SD)	38.9 ± 13.6	44.6 ± 12.9	29.8 ± 9.0	38.0 ± 14.1
婚姻状况(%)				
未婚	73(65.2)	58(84.1)	15(34.9)	26(65.0)
已婚	39(34.8)	11(15.9)	28(65.1)	14(35.0)
文化程度(%)				
初中及以下	17(15.2)	11(15.9)	6(14.0)	7(17.5)
高中、中专	30(26.8)	21(30.4)	9(20.9)	11(27.5)
大专	22(19.6)	13(18.8)	9(20.9)	8(20.0)
大学本科	37(33.0)	19(27.5)	18(41.9)	12(30.0)
研究生及以上	6(5.4)	5(7.2)	1(2.3)	2(5.0)

IBD: 炎症性肠病; UC: 溃疡性结肠炎; CD: 克罗恩病.

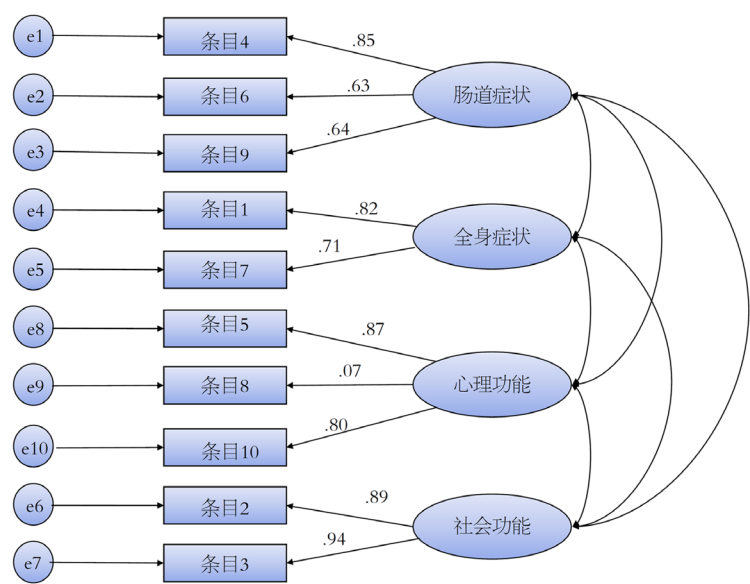


图 1 中文版SIBDQ-C的因子结构. 肠道症状、全身症状、心理功能、社会功能表示量表的4个维度(潜在变量); 条目1–条目10表示量表的10个条目(测定变量); e1–e10表示各条目的残差; 双箭头弧线表示相关关系; 线条上的数字表示协方差; 单箭头直线表示因果关系, 线条上数字表示标准回归系数.

2.4 量表区分度 UC及CD患者的总得分及其各维度得分差异均无统计学意义. 不同粪便形态的患者的总分及其各维度得分均有统计学差异($P<0.05$), 腹泻患者SIBDQ-C的总分和各维度得分均低于正常或便秘患者, 表明其生活质量更差(表5).

3 讨论

生活质量是一个多维概念, 被视为潜在变量, 包括幸福感和角色功能的身体、社会和心理方面^[15]. 评估IBD患者的健康相关生活质量是医疗管理和临床决策的重要

组成部分, 在过去十年中, 国内评估IBD患者生活质量的量表迅速增加. 炎症性肠病生活质量问卷(IBDQ)是国内使用最为广泛的量表, 但是包含32个条目, 涵盖疾病相关症状评估、全身症状评估、心理功能评估和社会功能评估4个方面^[16], 测评需要花费较多时间, 在一定程度上增加了被测试者的负担. 而SIBDQ由于测量耗时少, 且具有良好的信度、效度, 已经被多国学者翻译并修正且推广使用. 英国^[9]、德国^[10]、美国^[11]、西班牙^[12]和葡萄牙语版^[13]的SIBDQ的被证实具有良好的信度、效度. 随着我国IBD患者的患病率逐年增加, 临床试验及科研

表 2 中文版SIBDQ的重测信度分析

维度	首测得分	复测得分	ICC	P值
总量表	50.60 ± 10.94	49.90 ± 10.16	0.94	< 0.01
肠道症状	16.35 ± 3.84	15.73 ± 3.73	0.88	< 0.01
全身症状	9.85 ± 3.02	10.13 ± 3.02	0.88	< 0.01
心理功能	14.60 ± 2.62	14.35 ± 2.89	0.75	< 0.01
社会功能	9.98 ± 2.97	9.53 ± 3.05	0.88	< 0.01

ICC: 组间相关系数.

表 3 SIBDQ各维度和总量表得分之间的Spearman 相关系数

	总分	肠道症状	全身症状	心理功能	社会功能
总分	1.00				
肠道症状	0.89 ^a	1.00			
全身症状	0.89 ^a	0.74 ^a	1.00		
心理功能	0.83 ^a	0.68 ^a	0.61 ^a	1.00	
社会功能	0.86 ^a	0.64 ^a	0.77 ^a	0.61 ^a	1.00

^aP < 0.001.

表 4 条目与各维度的Spearman相关系数

	肠道症状	全身症状	心理功能	社会功能
肠道症状				
条目4	0.84 ^a	0.71 ^a	0.68 ^a	0.66 ^a
条目6	0.83 ^a	0.55 ^a	0.45 ^a	0.47 ^a
条目9	0.81 ^a	0.51 ^a	0.52 ^a	0.41 ^a
全身症状				
条目1	0.70 ^a	0.87 ^a	0.61 ^a	0.74 ^a
条目7	0.63 ^a	0.90 ^a	0.49 ^a	0.64 ^a
心理功能				
条目5	0.73 ^a	0.71 ^a	0.83 ^a	0.68 ^a
条目8 ^R	-0.01	0.01	0.50 ^a	0.06
条目10	0.73 ^a	0.61 ^a	0.80 ^a	0.59 ^a
社会功能				
条目2	0.59 ^a	0.71 ^a	0.60 ^a	0.95 ^a
条目3	0.63 ^a	0.75 ^a	0.60 ^a	0.96 ^a

^aP < 0.001; ^R: 条目8按照反转分数计算.

研究的需求增加, 因此需要翻译和验证中文版SIBDQ以便临床使用.

接受测量的患者均可在10分钟内完成SIBDQ-C, 测试者可快速计算临床评分, 可见SIBDQ-C具有良好的可操作性. SIBDQ-C具有高内部一致性和高重测性. 中文版SIBDQ的Cronbach's α 系数为0.90, 高于量表研发作者报告的0.78^[17]及葡萄牙版本的0.80^[13], 与德国版本的0.84较为接近^[10], 说明该量表具有很好的内部一致性. 各个维

度Cronbach's α 均在0.61-0.77之间, 说明各个维度下, 条目测量内容的一致性较好.

SIBDQ-C在少数IBD患者中进行了重复评估. 在临床情况不变的情况下, 重复评估的结果显示可重复和一致性. 肠道症状、全身症状、社会功能维度的ICC均大于0.8, 心理功能ICC为0.73, 高于原版的0.65, 葡萄牙语版本的0.69(CI 0.50-0.82), 及德语版本的0.60.这可能重测间隔时间较短有关, 本次评价间隔时间最短6天, 最长

表 5 不同疾病及不同粪便形态的患者的SIBDQ-C得分比较

	总分	肠道症状	全身症状	心理功能	社会功能
疾病分类					
UC(<i>n</i> = 69)	47.77 ± 11.44	15.39 ± 3.99	9.28 ± 2.94	13.75 ± 3.05	8.94 ± 3.31
CD(<i>n</i> = 43)	47.26 ± 12.63	15.84 ± 3.80	9.49 ± 3.17	14.19 ± 3.38	8.35 ± 3.12
<i>t</i> 值	-0.05	-0.59	0.94	-0.25	0.36
<i>P</i> 值	0.94	0.56	0.35	0.80	0.72
粪便形态					
硬便	54.33 ± 15.50	16.00 ± 5.00	10.67 ± 3.01	16.33 ± 4.51	11.33 ± 3.05
正常大便	51.21 ± 9.93	16.90 ± 3.24	9.63 ± 2.93	14.63 ± 2.95	10.07 ± 2.84
稀便	38.97 ± 11.18	12.83 ± 3.79	6.81 ± 3.05	11.67 ± 3.55	7.67 ± 2.69
<i>F</i> 值	17.11	16.71	11.10	8.93	11.10
<i>P</i> 值	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001

24天, 间隔6-8的病例数占有复测病例数的75%。根据Hernaes^[18]建议的划分标准, 依然在可接受范围内, 本次研究重测ICC均大于0.7, SIBDQ-C仍然是可靠的测量工具。

验证性因子分析结果显示, SIBDQ-C具有良好的结构效度。NFI、CFI、GFI均大于0.90, 并且 χ^2/df 小于2。虽然RMSEA大于0.05, 但小于0.1, 在可接受范围内。通过4个维度得分与总得分的相关分析显示心理功能为显著相关, 其余3个维度都与量表总分存在高度相关性。

本研究中采用的BSFS量表经循证验证, 信效度良好, 可以根据患者的粪便形态进行评分, 无创、简单易行且不增加患者痛苦和经济负担。结果显示, SIBDQ-C可以较好的区分患者腹泻和便秘状态。因此, SIBDQ-C不仅是一种有效的健康生活质量测量方法, 也是一种可靠和一致的测量方法。

本研究存在一定的不足之处。重测的样本量偏小, 研究者推荐重测样本量应大于50^[19], 且重测间隔时间短, 被调查者可能存在记忆效应。本研究暂未对SIBDQ-C进行校标效度评价, 且本研究仅纳入广州市双中心的IBD患者作为研究对象, 在今后的研究中, 应纳入更多地区的患者进行研究并进行校标效度评价, 以期全面评价量表普适性。

4 结论

综上所述, SIBDQ-C是测量IBD患者健康相关生活质量的一种简单、有效、可靠的测量工具, 可以被应用于临床实践和科学研究。

5 致谢

感谢广州中医药大学第一附属医院脾胃病科及中山大学附属第一医院消化内科医务人员在本研究开展中给

与的帮助。

文章亮点

实验背景

简短炎症性肠病问卷(the short inflammatory bowel disease questionnaire, SIBDQ)广泛用于评估炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)患者的健康相关生活质量, 但未见文献报道SIBDQ的中文版的翻译工作和测量性能评价。

实验动机

旨在汉化SIBDQ量表并评估其信效度。

实验目标

通过评估中文版SIBDQ量表, 为临床医生引进可靠的测量IBD患者生活质量的工具。

实验方法

根据标准的翻译-回译流程得到中文版SIBDQ(SIBDQ-C)。收集并分析2020-06/2021-06就诊于广州中医药大学第一附属医院、中山大学第一附属医院IBD患者的临床信息, 评价SIBDQ-C的信效度。

实验结果

SIBDQ-C的Cronbach's α 高于其他语言版本; 量表四个维度间的Spearman相关系数提示各个维度下, 条目的内容一致性较好; 验证性因子分析显示SIBDQ-C具有良好的结构效度。

实验结论

SIBDQ-C具有良好的测量特性并适用于测量我国IBD患

者的生活质量.

展望前景

本研究发现SIBDQ-C适用于测量中国IBD患者的生活质量, 未来可通过多中心研究并进行校标效度评价, 以期全面评价量表普适性.

6 参考文献

- Kaplan GG. The global burden of IBD: from 2015 to 2025. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12: 720-727 [PMID: 26323879 DOI: 10.1038/nrgastro.2015.150]
- Ng SC, Kaplan GG, Tang W, Banerjee R, Adigopula B, Underwood FE, Tanyingoh D, Wei SC, Lin WC, Lin HH, Li J, Bell S, Niewiadomski O, Kamm MA, Zeng Z, Chen M, Hu P, Ong D, Ooi CJ, Ling KL, Miao Y, Miao J, Janaka de Silva H, Niriella M, Aniwan S, Limsivilai J, Pispongsa P, Wu K, Yang H, Ng KK, Yu HH, Wang Y, Ouyang Q, Abdullah M, Simadibrata M, Gunawan J, Hilmi I, Lee Goh K, Cao Q, Sheng H, Ong-Go A, Chong VH, Ching JYL, Wu JCY, Chan FKL, Sung JJY. Population Density and Risk of Inflammatory Bowel Disease: A Prospective Population-Based Study in 13 Countries or Regions in Asia-Pacific. *Am J Gastroenterol* 2019; 114: 107-115 [PMID: 30177785 DOI: 10.1038/s41395-018-0233-2]
- Chen XL, Zhong LH, Wen Y, Liu TW, Li XY, Hou ZK, Hu Y, Mo CW, Liu FB. Inflammatory bowel disease-specific health-related quality of life instruments: a systematic review of measurement properties. *Health Qual Life Outcomes* 2017; 15: 177 [PMID: 28915891 DOI: 10.1186/s12955-017-0753-2]
- Terwee CB, Bot SD, de Boer MR, van der Windt DA, Knol DL, Dekker J, Bouter LM, de Vet HC. Quality criteria were proposed for measurement properties of health status questionnaires. *J Clin Epidemiol* 2007; 60: 34-42 [PMID: 17161752 DOI: 10.1016/j.jclinepi.2006.03.012]
- 吴开春, 梁洁, 冉志华, 钱家鸣, 杨红, 陈旻湖, 何瑶. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018年, 北京). *中华消化杂志* 2018; 38: 292-311 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2018.05.002]
- Lewis SJ, Heaton KW. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 920-924 [PMID: 9299672 DOI: 10.3109/00365529709011203]
- Degen LP, Phillips SF. How well does stool form reflect colonic transit? *Gut* 1996; 39: 109-113 [PMID: 8881820 DOI: 10.1136/gut.39.1.109]
- Blake MR, Raker JM, Whelan K. Validity and reliability of the Bristol Stool Form Scale in healthy adults and patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 44: 693-703 [PMID: 27492648 DOI: 10.1111/apt.13746]
- Jowett SL, Seal CJ, Barton JR, Welfare MR. The short inflammatory bowel disease questionnaire is reliable and responsive to clinically important change in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2921-2928 [PMID: 11693327 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2001.04682.x]
- Rose M, Fliege H, Hildebrandt M, Körber J, Arck P, Dignass A, Klapp B. [Validation of the new German translation version of the "Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire" (SIBDQ)]. *Z Gastroenterol* 2000; 38: 277-286 [PMID: 10820859 DOI: 10.1055/s-2000-14868]
- Lam MY, Lee H, Bright R, Korzenik JR, Sands BE. Validation of interactive voice response system administration of the Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 599-607 [PMID: 19023897 DOI: 10.1002/ibd.20803]
- López-Vivancos J, Casellas F, Badia X, Vilaseca J, Malagelada JR. Validation of the spanish version of the inflammatory bowel disease questionnaire on ulcerative colitis and Crohn's disease. *Digestion* 1999; 60: 274-280 [PMID: 10343142 DOI: 10.1159/000007670]
- Roseira J, Sousa HT, Marreiros A, Contente LF, Magro F. Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire: translation and validation to the Portuguese language. *Health Qual Life Outcomes* 2021; 19: 59 [PMID: 33602252 DOI: 10.1186/s12955-021-01698-9]
- Jones PS, Lee JW, Phillips LR, Zhang XE, Jaceldo KB. An adaptation of Brislin's translation model for cross-cultural research. *Nurs Res* 2001; 50: 300-304 [PMID: 11570715 DOI: 10.1097/00006199-200109000-00008]
- Bullinger M, Quitmann J. Quality of life as patient-reported outcomes: principles of assessment. *Dialogues Clin Neurosci* 2014; 16: 137-145 [PMID: 25152653 DOI: 10.31887/DCNS.2014.16.2/mbullinger]
- Guyatt G, Mitchell A, Irvine EJ, Singer J, Williams N, Goodacre R, Tompkins C. A new measure of health status for clinical trials in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1989; 96: 804-810 [PMID: 2644154 DOI: 10.1016/S0016-5085(89)80080-0]
- Irvine EJ, Zhou Q, Thompson AK. The Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire: a quality of life instrument for community physicians managing inflammatory bowel disease. CCRPT Investigators. Canadian Crohn's Relapse Prevention Trial. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1571-1578 [PMID: 8759664]
- Hernaez R. Reliability and agreement studies: a guide for clinical investigators. *Gut* 2015; 64: 1018-1027 [PMID: 25873640 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308619]
- Elting LS, Bodey GP. Is a picture worth a thousand medical words? A randomized trial of reporting formats for medical research data. *Methods Inf Med* 1991; 30: 145-150 [PMID: 1857251 DOI: 10.1055/s-0038-1634825]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



乙肝肝硬化患者门静脉宽度与门静脉血栓形成的关系

赵 静, 李建如, 张爱军, 李晓蕾, 梁 剑, 郑爱平

赵静, 李建如, 张爱军, 李晓蕾, 梁剑, 郑爱平, 天津市北辰医院超声科
天津市 300400

郑爱平, 副主任医师, 本科, 研究方向: 肝胆疾病超声介入治疗.

基金项目: 天津市北辰区科技计划项目, No. 2018-SHGY-17.

作者贡献分布: 此课题由赵静和郑爱平设计; 研究过程由赵静、李建如、张爱军、李晓蕾及梁剑操作完成; 数据收集和分析由赵静、李建如及张爱军完成; 本论文写作由赵静完成.

通讯作者: 郑爱平, 教授, 副主任医师, 300400, 天津市北辰医院超声科, 天津市北辰医院北医道7号. doctorzheng76@126.com

收稿日期: 2021-10-19

修回日期: 2021-11-21

接受日期: 2021-12-20

在线出版日期: 2022-01-08

Relationship between portal vein width and portal vein thrombosis in patients with hepatitis B cirrhosis

Jing Zhao, Jian-Ru Li, Ai-Jun Zhang, Xiao-Lei Li, Jian Liang, Ai-Ping Zheng

Jing Zhao, Jian-Ru Li, Ai-Jun Zhang, Xiao-Lei Li, Jian Liang, Ai-Ping Zheng, Department of Ultrasound, Tianjin Beichen Hospital, Tianjin 300400, China

Supported by: Tianjin Beichen District Science and Technology Plan Project, No. 2018-SHGY-17.

Corresponding author: Ai-Ping Zheng, Professor, Associate Chief Physician, Department of Ultrasound, Tianjin Beichen Hospital, No. 7 Beiyi Road, Tianjin Beichen hospital, Tianjin 300400, China. doctorzheng76@126.com

Received: 2021-10-19

Revised: 2021-11-21

Accepted: 2021-12-20

Published online: 2022-01-08

Abstract

BACKGROUND

The early diagnosis of portal vein thrombosis (PVT) is still a difficult clinical problem. There is an urgent need to find noninvasive indexes that can predict PVT.

AIM

To investigate the relationship between portal vein width and PVT.

METHODS

A total of 418 patients with hepatitis B cirrhosis were collected. They were divided into a PVT group ($n = 66$) and a non-PVT group ($n = 352$) according to whether PVT occurred. The general data of the two groups were compared, and the risk factors affecting PVT were analyzed retrospectively by multivariate logistic regression. The effectiveness of different risk factors in predicting PVT was evaluated by receiver operating characteristic (ROC) curve analysis.

RESULTS

Compared with the non-PVT group, the PVT group had a significantly higher Child-Pugh score, lower rate of Child-Pugh A class, higher platelet count and D-dimer level, wider portal vein width, and slower portal vein blood flow ($P < 0.05$). Logistic regression showed that portal vein width (odds ratio [OR] = 3.941, $P = 0.001$), portal vein blood flow (OR = 0.841, $P = 0.007$), platelet count (OR = 1.024, $P = 0.008$), and D-dimer level (OR = 2.383, $P = 0.000$) were independent risk factors for PVT in patients with liver cirrhosis. The maximum area under the ROC curve of portal vein width in the diagnosis of PVT was 0.874, and the best diagnostic threshold was > 12.5 mm, with a predictive sensitivity and specificity of 78% and 82%, respectively.

CONCLUSION

The increase of portal vein diameter is a risk factor for PVT in patients with liver cirrhosis.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatitis B; Cirrhosis; Thrombosis; Portal vein; Predictive diagnosis

Citation: Zhao J, Li JR, Zhang AJ, Li XL, Liang J, Zheng AP. Relationship between portal vein width and portal vein thrombosis in patients with hepatitis B cirrhosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2022; 30(1): 24-29

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i1/24.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i1.24>

摘要

背景

门静脉血栓(portal vein thrombosis, PVT)的早期诊断仍是临床上一个难题, 急需发现可早期预测诊断的无创指标。

目的

探讨门静脉宽度与PVT形成之间的关系。

方法

收集418例乙型肝炎肝硬化患者, 根据是否发生PVT分为PVT组($n = 66$)和非PVT组($n = 352$)组。比较两组患者的一般资料差异, 使用多因素Logistic回顾分析影响PVT发生的危险因素。通过受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评估不同危险因素预测PVT的效能。

结果

与非PVT组患者相比, PVT组患者的Child-Pugh评分更高、Child-Pugh A级比例更低、血小板水平更高、D-二聚体水平更高、门静脉宽度更宽、门静脉血流更慢, 上述差异均存在统计学意义($P < 0.05$)。Logistic回归显示门静脉宽度($OR = 3.941, P = 0.001$)、门静脉血流($OR = 0.841, P = 0.007$)、血小板水平($OR = 1.024, P = 0.008$)和D-二聚体水平($OR = 2.383, P = 0.000$)是肝硬化患者发生PVT的独立危险因素。门静脉宽度诊断PVT的ROC曲线下面积最大为0.874, 最佳诊断值为 >12.5 mm, 此时的预测敏感性和特异性分别为78%和82%。

结论

门静脉直径增加是肝硬化患者PVT发生的危险因素, 对PVT诊断具有一定价值。

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 乙肝; 肝硬化; 血栓形成; 门静脉; 预测诊断

核心提要: 慢性乙型病毒性肝炎肝硬化患者门静脉血栓(portal vein thrombosis, PVT)的发生比例较高。本研究从我院收治的慢乙型肝炎肝硬化患者的临床资料中分析得出血小板水平、D-二聚体水平、门静脉宽度、门静脉血流与患者PVT发生密切相关, 且这四个危险因素都体现了潜在的PVT预测诊断价值, 值得今后进一步研究。

文献来源: 赵静, 李建如, 张爱军, 李晓蕾, 梁剑, 郑爱平. 乙型肝炎肝硬化患者门静脉宽度与门静脉血栓形成的关系. *世界华人消化杂志* 2022; 30(1): 24-29

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i1/24.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i1.24>

0 引言

尽管门静脉血栓(portal vein thrombosis, PVT)在普通人群中发生率不足1%, 但在肝硬化患者中其发生率却高达0.6%-15.8%^[1]。研究已经证实, 存在PVT的肝硬化患者的失代偿肝硬化发生率、食管静脉曲张破裂出血、移植死亡率、肝动脉血栓形成等不良预后明显增加^[2-4]。因此, 早期发生PVT并尽早干预会对患者带来获益。目前, 诊断PVT主要依靠CT加三维血管成像(CT angiography, CTA)等影像学检查。但由于CTA成本高、使用的造影剂易造成肾脏损伤等影响^[5]。因此, CTA不适合肝硬化高危人群的筛查。目前超声检查被广泛用于PVT的高危人群筛查, 根据报道其诊断准确率为88%-98%^[6,7]。该方法还可测量门静脉的门静脉宽度、血流速度、充盈缺损等其他参数。研究表明, 门静脉扩张在肝硬化中往往是持续存在的, 而扩张的门静脉易产生内皮细胞损伤^[8], 增加血栓形成风险。但门静脉宽度对肝硬化患者PVT形成的影响现在仍未确定。基于此, 本研究探讨门静脉宽度对肝硬化患者PVT发生和预后的影响, 以期为患者早期诊断和干预提供新的策略。

1 材料和方法

1.1 材料 回顾性分析2018-01/2021-06在我院住院治疗的418例乙型肝炎肝硬化患者临床资料。纳入标准: (1)患者肝硬化诊断符合中华医学会肝病学分会《肝硬化诊治指南》^[9]; (2)患者接受了肝脏超声检查; (3)住院期间进行了门静脉CTA检查; (4)Child-Pugh分级为A或B级。排除标准如下: (1)存在肝癌等恶性肿瘤; (2)活动性出血; (3)急性感染; (4)血液增殖性疾病, 接受抗血小板或抗凝治疗; (5)食管胃底静脉曲张内镜治疗史, 脾切除术等腹部手术史, 接受过经颈静脉肝内门腔静脉分流术。本研究经过了我院伦理委员会审核, 并获得了患者知情同意豁免。

表 1 有无门静脉血栓患者一般资料对比

项目	PVT组(<i>n</i> = 66)	非PVT组(<i>n</i> = 352)	统计值	<i>P</i> 值
年龄(岁)	54.72 ± 10.54	55.85 ± 11.61	0.736	0.462
性别(<i>n</i> , %)				
男性	39 (59.09)	217 (61.65)	0.153	0.696
女性	27 (40.91)	44 (38.35)		
Child-Pugh 评分(分)	6.41 ± 1.15	5.81 ± 0.96	4.509	0.000
Child-Pugh分级(<i>n</i> , %)				
A	37 (56.06)	272 (77.49)	12.973	0.000
B	29 (43.94)	79 (22.51)		
实验室检查				
血小板($\times 10^9$)	128.46 ± 44.18	79.55 ± 22.82	13.365	0.000
D-二聚体(mg/L)	2.44 ± 0.93	1.07 ± 0.82	12.186	0.000
总胆固醇(mmol/L)	3.66 ± 1.06	3.56 ± 0.93	0.784	0.434
甘油三酯(mmol/L)	0.85 ± 0.31	0.92 ± 0.36	1.480	0.140
低密度脂蛋白(mmol/L)	1.91 ± 0.47	1.82 ± 0.52	1.309	0.191
超声检查结果				
门静脉宽度(mm)	14.02 ± 3.03	10.81 ± 1.12	15.042	0.000
门静脉血流(cm/s)	16.62 ± 5.74	19.05 ± 2.93	5.146	0.000
PVT位置(<i>n</i> , %)				
门静脉主干	49 (74.24)			
门静脉右支	26 (39.39)			
门静脉左支	25 (37.88)			
脾静脉	11 (16.67)			
肠系膜上静脉	12 (18.18)			

PVT: 门静脉血栓。

1.2 方法 根据CTA检查报告是否存在PVT, 将全部患者分为PVT组和非PVT组。

收集患者的年龄、性别、血小板计数、D-二聚体、总胆固醇、甘油三酯和低密度脂蛋白水平、肝功能等其他生化参数。收集患者肝脏超声报告结果中门静脉宽度和血流速度。其中超声检查中对门静脉直径测量, 由2名工作5年以上超声医生进行测量。

统计学处理 所有分析均使用SPSS 22进行统计分析。连续变量使用平均值±标准差进行描述, 组间差异使用 t 检验。分类变量使用频数和比例进行描述, 组间差异使用 χ^2 检验, 当理论频数 <5 时使用Fisher精确检验。使用多因素Logistic回顾评估影响PVT发生的危险因素。通过受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评估不同危险因素预测PVT的敏感性和特异性, 并通过Youden指数确定最佳诊断值。 $P<0.05$ 被认为具有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般资料特征 纳入418例患者中PVT组66例, 非

PVT组352例。与非PVT组患者相比, PVT组患者的Child-Pugh评分更高、Child-Pugh A级比例更低、血小板水平更高、D-二聚体水平更高、门静脉宽度更宽、门静脉血流更慢, 上述差异均存在统计学意义($P<0.05$)。PVT组56例患者存在2处及以上静脉血管发生血栓, 两组间其他一般资料差异无统计学意义, 详见表1。

2.2 门静脉宽度对PVT发生的危险因素 以患者发生PVT为因变量, 以Child-Pugh评分、血小板水平、D-二聚体水平、门静脉宽度、门静脉血流为自变量构建PVT发生的危险因素Logistic回归分析。结果可见, 门静脉宽度($OR = 3.941, P = 0.001$)、门静脉血流($OR = 0.841, P = 0.007$)、血小板水平($OR = 1.024, P = 0.008$)和D-二聚体水平($OR = 2.383, P = 0.000$)是肝硬化患者发生PVT的独立危险因素, 详见表2。

2.3 不同危险因素预测诊断的价值 分别使用门静脉宽度、门静脉血流、血小板水平和D-二聚体水平构建预测PVT患者发生的ROC曲线可见, 门静脉宽度诊断PVT的ROC曲线下面积最大为0.874, 最佳诊断值为 >12.5 mm, 此时的预测敏感性和特异性分别为78%和82%。详

表 2 肝硬化患者发生门静脉血栓的多因素Logistic分析

因素	β	SE	Wald值	P值	OR	95%CI
Child-Pugh评分	0.440	0.415	1.122	0.430	1.552	0.688–3.501
血小板水平	0.024	0.009	6.944	0.008	1.024	1.006–1.042
D-二聚体水平	0.868	0.211	16.937	0.000	2.383	1.576–3.604
门静脉宽度	1.371	0.416	10.868	0.001	3.941	1.744–8.907
门静脉血流	-0.173	0.065	7.097	0.007	0.841	0.740–0.955

表 3 不同危险因素诊断门静脉血栓的受试者工作特征曲线参数

因素	AUC	灵敏度 %	特异性 %	诊断值
门静脉宽度	0.874	78	82	12.50
门静脉血流	0.781	69	76	18.50
血小板	0.693	58	67	111.50
D-二聚体	0.791	71	64	0.94

AUC: 曲线下面积.

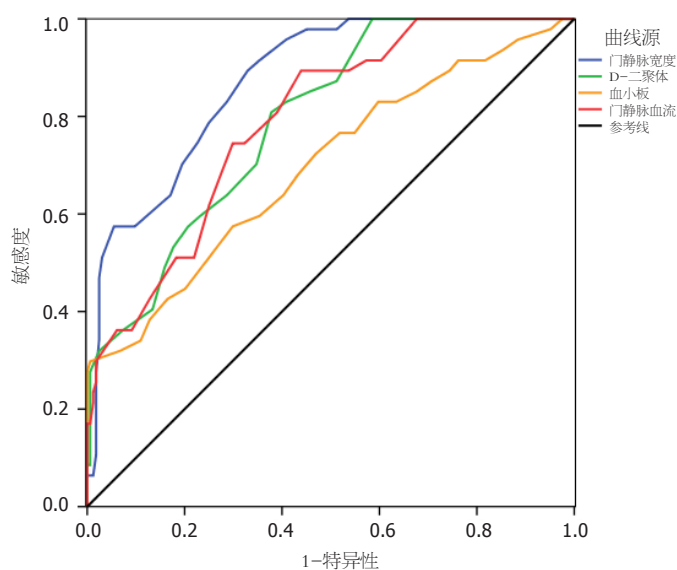


图 1 不同危险因素诊断门静脉血栓的受试者工作特征曲线.

见表3, 图1.

3 讨论

慢性乙型肝炎病毒感染是造成我国肝硬化的最常见原因. 而乙肝病毒也被认为是导致PVT发生的危险因素^[10]. 由于大部分PVT早期没有明显症状, 因此在PVT发生早期易被漏诊、误诊^[11]. 然而由于PVT严重影响肝硬化患者的预后, 因此, 筛选PVT的早期发生的危险因素对预测诊断和及时干预至关重要.

肝硬化中PVT的发展是多因素的, 例如凝血抗凝系

统功能紊乱、患者高凝状态、门静脉高压引起的血流淤滞、血管壁内皮损伤等^[7,12]. 本项研究中, 纳入的患者均来自医院收治的慢性乙肝肝硬化患者, 比较了伴或不伴有PVT的肝硬化患者生化资料和超声影像学参数. 通过对418例的肝硬化患者的资料回顾, 研究得出乙肝肝硬化患者的门静脉宽度、门静脉血流、血小板计数和D-二聚体是PVT发生的危险因素.

关于肝硬化患者的报道中, 也有其他一些危险因素被证实与PVT的发生、发展存在关系^[11,13-15]. 有国外研究报道, 血脂水平升高与静脉血栓形成有关^[16]. 然而在本

研究中, 并未发现患者血脂水平与PVT间的相关性, 这可能与纳入患者基础疾病、人种差异存在关系. 本研究经过回归分析仅得出门静脉血流、血小板计数、Child-Pugh评分、D-二聚体和门静脉宽度与PVT的关系. 其中门脉血流与PVT发生呈负相关, 门静脉血流缓慢时会增加血小板与血管壁间的接触机会和时间, 这有利于血栓形成. 既往报道, 门静脉血流 $<15\text{ cm/s}$ 是PVT发生的危险因素^[17]. 而本研究经过ROC曲线证实, 在乙型肝炎肝硬化患者中门静脉血流 $<18.5\text{ cm/s}$ 已经是PVT的危险因素.

与既往报告不同^[18], 我们在本研究中未发现Child-Pugh评分与PVT发展之间存在显著关联, 这可能与本研究纳入患者多为代偿期患者, Child-Pugh评分相对较低有一定关系. 而根据报道, 对于终末期肝病患者, PVT发生率高达40%^[11]. 这部分患者的Child-Pugh评分则相对较高. 而本研究人群中Child-Pugh分级多为A或B级. PVT组血小板水平未见较正常范围升高, 而是较正常水平无明显下降, 非PVT组血小板较正常水平明显下降. 血小板数量减少表明肝硬化程度较重, 有可能门静脉压力更高, 血流速度更慢, 更易导致患者发生门静脉血栓^[18]. D-二聚体是血栓形成的主要指标, D-二聚体的检测目前已广泛应用于静脉血栓形成的预测和诊断. 本研究证实了, 血小板计数、D-二聚体与PVT之间的相关性.

肝硬化导致的门静脉高压会持续导致门静脉扩张. 门静脉扩张将进一步损害内皮细胞, 从而促进血栓的形成^[11]. 迄今为止, 关于肝硬化门静脉宽度与PVT发生关系的临床研究相对较少. 本研究证实了, 门静脉宽度与PVT之间存在显著相关性, 且其预测PVT的ROC曲线下面积高于其他危险因素. 提示对于肝硬化患者可以通过超声筛查PVT高危患者, 对早期疾病、干预改善肝硬化患者预后提供帮助. 本研究证实, 当门静脉宽度 $>12.5\text{ mm}$ 时对PVT预测具有较高的敏感性, 由于纳入PVT患者多存在门静脉系统中多处血栓, 因此在实际应用中即使对于门静脉宽度 $>12.5\text{ mm}$ 但在门静脉主干并未发现血栓的患者, 也应提高警惕, 增加对门静脉系统其它血管分支的筛查.

本研究存在以下局限性: (1) 受限于回顾性研究设计和资料完整性, 未考虑乙肝抗病毒治疗的时间、药物影响, 并未考虑肝硬化的病程长短和肝硬化程度, 未讨论门静脉不同宽度与血流速度、血小板数量是否相关; (2) 纳入患者多为代偿期肝硬化, 以Child-Pugh A或B级为主, 是否具有结果外推性仍需要进一步研究; (3) PVT临床表现差异很大, 受限于PVT患者病例数, 并未根据PVT解剖-功能分类法Sarin分类法进一步分类研究; (4) 此外, 未进行长时间随访不同PVT患者预后差异. 因此, 今后仍需要

针对不同原因肝硬化患者进行前瞻性大样本研究分层讨论不同患者的上述问题, 以进一步明确门静脉宽度与肝硬化患者PVT关系.

4 结论

综上所述, 门静脉宽度增加是乙型肝炎肝硬化患者PVT发生的危险因素, 门静脉宽度 $>12.5\text{ mm}$ 对预测诊断患者PVT发生具有较高效能. 对于门静脉宽度与肝硬化PVT发生的动态随访研究仍值得今后进一步探讨.

文章亮点

实验背景

乙型肝炎肝硬化患者门静脉血栓(portal vein thrombosis, PVT)发生率较普通人群明显增高. PVT一旦发生严重影响患者预后, 但对于PVT的早期识别较为困难.

实验动机

目前对于肝硬化患者PVT诊断主要依靠CT加三维血管成像和超声诊断的直接证据, 对于PVT的早期诊断尚缺少有效手段. 基于此, 本研究探讨了PVT发生的危险因素, 及其预测诊断的效能.

实验目标

探索乙型肝炎肝硬化患者PVT的危险因素, 分析危险因素预测诊断PVT的最佳诊断界值和敏感度、特异度.

实验方法

根据患者是否发生PVT将患者分为PVT组和非PVT组, 比较两组患者之前临床资料和影像学资料. 使用多因素Logistic回顾分析影响PVT发生的危险因素.

实验结果

门静脉宽度增加、门静脉血流缓慢、血小板水平升高和D-二聚体水平升高乙肝是肝硬化患者发生PVT的独立危险因素. 门静脉宽度诊断PVT的受试者工作特征曲线下面积最大.

实验结论

门静脉直径增加是肝硬化患者PVT发生的危险因素, 对PVT诊断具有一定价值.

展望前景

门静脉直径增加对于PVT的诊断具有较高效能, 今后值得进一步随访门静脉直径变化对无PVT患者的PVT发生情况预测价值.

5 参考文献

- 1 陈帅, 杨长青. 门静脉血栓病因及危险因素研究进展. 实用肝脏病杂志 2019; 22: 761-764 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2019.06.001]
- 2 Stine JG, Shah PM, Cornella SL, Rudnick SR, Ghabril MS, Stukenborg GJ, Northup PG. Portal vein thrombosis, mortality and hepatic decompensation in patients with cirrhosis: A meta-analysis. *World J Hepatol* 2015; 7: 2774-2780 [PMID: 26644821 DOI: 10.4254/wjh.v7.i27.2774]
- 3 黄晓铃, 倪礼爰, 姜思雨, 夏睿琦, 马丽黎, 王剑, 李锋, 陈世耀. 门静脉血栓影响内镜治疗预防乙型肝炎肝硬化食管胃静脉曲张破裂再出血的疗效. 中华肝脏病杂志 2020; 28: 747-752 [DOI:10.3760/cma.j.cn501113-20200616-00326]
- 4 Stine JG, Pelletier SJ, Schmitt TM, Porte RJ, Northup PG. Pre-transplant portal vein thrombosis is an independent risk factor for graft loss due to hepatic artery thrombosis in liver transplant recipients. *HPB (Oxford)* 2016; 18: 279-286 [PMID: 27017168 DOI: 10.1016/j.hpb.2015.10.008]
- 5 Riva N, Ageno W. Clinical manifestations and imaging tools in the diagnosis of splanchnic and cerebral vein thromboses. *Thromb Res* 2018; 163: 252-259 [PMID: 28673473 DOI: 10.1016/j.thromres.2017.06.030]
- 6 姜水清, 张建凤, 黄梅. 超声造影检查鉴别诊断门静脉栓子良恶性的价值分析. 中国超声医学杂志 2019; 35: 52-55 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-0101.2019.05.016]
- 7 Cagin YF, Bilgic Y, Berber İ, Yildirim O, Erdogan MA, Firat F, Arslan AK, Colak C, Seckin Y, Harputluoglu M. The risk factors of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *Exp Ther Med* 2019; 17: 3189-3194 [PMID: 30936992 DOI: 10.3892/etm.2019.7300]
- 8 Dong G, Huang X, Jiang S, Ni L, Chen S. Simvastatin Mitigates Apoptosis and Transforming Growth Factor-Beta Upregulation in Stretch-Induced Endothelial Cells. *Oxid Med Cell Longev* 2019; 2019: 6026051 [PMID: 31934265 DOI: 10.1155/2019/6026051]
- 9 中华医学会肝病学分会. 肝硬化诊治指南. 中华肝脏病杂志 2019; 27: 846-865 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.11.008]
- 10 刘娟娟, 薛辉. 肝硬化门静脉血栓形成的临床诊治进展. 医学综述 2019; 25: 124-128 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2019.02.023]
- 11 Intagliata NM, Caldwell SH, Tripodi A. Diagnosis, Development, and Treatment of Portal Vein Thrombosis in Patients With and Without Cirrhosis. *Gastroenterology* 2019; 156: 1582-1599.e1 [PMID: 30771355 DOI: 10.1053/j.gastro.2019.01.265]
- 12 李卿, 呼奇轩, 王丽林. 肝硬化合并门静脉血栓患者应用低分子肝素钠抗凝的临床价值分析. 现代消化及介入诊疗 2019; 24: 1137-1139 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2019.10.013]
- 13 Faccia M, Ainora ME, Ponziani FR, et al. Portal vein thrombosis in cirrhosis: Why a well-known complication is still matter of debate. *World J Gastroenterol* 2019; 25: 4437-4451 [PMID: 31496623 DOI: 10.3748/wjg.v25.i31.4437]
- 14 Roncati L, Manenti A, Gallo G, Bernardelli G, Farinetti A. Prognostic Elements of Portal Vein Thrombosis. *Ann Vasc Surg* 2020; 65: e307-e308 [PMID: 31639482 DOI: 10.1016/j.javsg.2019.10.035]
- 15 刘皎皎, 戴玲, 薛敬东, 李瀚昱. 慢性乙型肝炎肝硬化患者门静脉血栓形成危险因素分析及抗凝治疗效果探讨. 实用医院临床杂志 2019; 16: 167-170 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-6170.2019.04.052]
- 16 Morelli VM, Lijfering WM, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Lipid levels and risk of recurrent venous thrombosis: results from the MEGA follow-up study. *J Thromb Haemost* 2017; 15: 695-701 [PMID: 28135040 DOI: 10.1111/jth.13640]
- 17 Stine JG, Wang J, Shah PM, Argo CK, Intagliata N, Uflacker A, Caldwell SH, Northup PG. Decreased portal vein velocity is predictive of the development of portal vein thrombosis: A matched case-control study. *Liver Int* 2018; 38: 94-101 [PMID: 28632958 DOI: 10.1111/liv.13500]
- 18 Mikuła T, Kozłowska J, Stańczak W, Sapuła M, Różyk A, Wiercińska-Drapała A. Serum ADAMTS-13 Levels as an Indicator of Portal Vein Thrombosis. *Gastroenterol Res Pract* 2018; 2018: 3287491 [PMID: 29849584 DOI: 10.1155/2018/3287491]

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 张砚梁



疫情防控模式下消化道息肉日间手术的安全管理

徐晓, 张禹, 程太钢

徐晓, 程太钢, 浙江新安国际医院消化内科 浙江省嘉兴市 314000

张禹, 太原钢铁(集团)有限公司总医院消化内科 山西省太原市 030003

徐晓, 主治医师, 研究方向为内镜治疗及炎症性肠病。

作者贡献分布: 徐晓与张禹对此文所作贡献均等; 程太钢负责审核与指导。

通讯作者: 张禹, 在职研究生, 主任医师, 030003, 山西省太原市尖草坪区柏杨树街23号, 太原钢铁(集团)有限公司总医院消化内科。651778569@qq.com

收稿日期: 2021-10-11

修回日期: 2021-11-06

接受日期: 2021-11-30

在线出版日期: 2022-01-08

Safety management of daytime surgery for gastrointestinal polyps under the background of COVID-19 prevention and control

Xiao Xu, Yu Zhang, Tai-Gang Cheng

Xiao Xu, Tai-Gang Cheng, Xin'an International Hospital, Jiaxing 314000, Zhejiang Province, China

Yu Zhang, General Hospital of TISCO, Taiyuan 030003, Shanxi Province, China

Corresponding author: Yu Zhang, On-Job Postgraduate, Chief Physician, Department of Gastroenterology, General Hospital of TISCO, No. 23 Baiyangshu Street, Jiancaoping District, Taiyuan 030003, Shanxi Province, China. 651778569@qq.com

Received: 2021-10-11

Revised: 2021-11-06

Accepted: 2021-11-30

Published online: 2022-01-08

in the Gastroenterology Departments of Taigang General Hospital and Xin'an International Hospital during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic, with an aim to provide a basis for managing safety and effectiveness in clinical work in this special period. In accordance with the prevention and control requirements of the health administrative department and the hospitals, the Centers for Digestive Endoscopy of our hospitals have formulated a series of prevention and control management measures and accurately implemented them in accordance with the characteristics of the department's work, so that clinical work can achieve good results on the basis of safety protection. During 2020-2021, our Centers for Digestive Endoscopy have completed more than 2000 day surgery cases, and there were no suspected cases of surgical infection and COVID-19. Strict epidemic prevention and control and high-quality management have played an active and effective role in performing day surgery in the centers, the safe and optimized diagnosis and treatment process gives patients and their families peace of mind, and the medical staff strictly implements protective measures to ensure the safety of the operation and the smooth and efficient work efficiency.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: COVID-19; Gastroenterology; Day surgery; Safety management

Citation: Xu X, Zhang Y, Cheng TG. Safety management of daytime surgery for gastrointestinal polyps under the background of COVID-19 prevention and control. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2022; 30(1): 30-33

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i1/30.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i1.30>

Abstract

This article discusses the implementation of day surgery

摘要

本文探讨了新型冠状病毒肺炎疫情期间及防控常态

化下太钢总医院消化内科和新安国际消化内科实施日间手术的情况,旨在为在特殊时期的临床工作提供安全及有效性的依据。我们医院消化内镜中心按照卫生行政部门及医院防控要求,结合科室工作特点,制定了一系列防控管理措施并准确落实,使临床工作在安全防护的基础上取得良好的效果。2020-2021消化内镜中心共完成日间手术2000余例,无疑似手术感染和新型冠状病毒肺炎病例。严格的疫情防控及高质量的管理为该中心日间手术的积极开展发挥了积极有效作用;安全优化的诊疗流程,让患者及家属安心;医务人员严格执行防护措施,保证了手术的安全和工作效率的流畅高效。

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 新型冠状病毒肺炎; 消化内科日间手术; 安全管理

核心提要: 消化道息肉日间手术可以降低患者住院日,减少患者费用,提高周转率,在新冠肺炎疫情下,消化道内镜诊疗是新冠疫情期间感染的高危传播途径,本文就如何在新冠疫情下消化道日间手术继续发挥优势,保障日间手术高效及安全。

文献来源: 徐晓, 张禹, 程太钢. 疫情防控模式下消化道息肉日间手术的安全管理. 世界华人消化杂志 2022; 30(1): 30-33

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i1/30.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i1.30>

0 引言

2019-12开始发生了多起新型冠状病毒(corona virus disease 2019, COVID-19)感染的新型冠状病毒肺炎(新冠肺炎)病例^[1]。呼吸道飞沫和接触传播是此次冠状病毒的主要传播途径,目前已经发现传播途径也可能包括气溶胶、消化道传播^[2]。消化内镜的诊疗过程中容易出现携带病原体的飞沫或气溶胶扩散,是院内感染的高危传播途径^[3]。如何做到防患于未然,尽量减少人员聚集,在满足患者各种医疗需求和保证疗效的同时,缩短患者就诊时间,降低院内“交叉感染”概率,日间手术是一种比较好的模式。日间手术是指患者接受手术并在同一工作日出院的手术方式,需要选择有一定适应症的患者,按照诊疗方案,在48 h内完成住院、术前评估、手术和术后恢复的过程^[4]。日间手术已在全球发展了多年,虽然我们医院开展的时间不长,但日间手术具有“提高手术质量和数量”、“为患者省钱”的优势^[5],医院越来越重视日间手术。本研究对我们医院在疫情防控下接受胃肠息肉切除术的日间手术住院患者进行安全性进行评价。

1 术前就诊管理

1.1 疫情下日间手术患者选择标准 门诊医师除对消化道息肉日间手术入院患者进行甄选。消化道息肉日间手术标准: (1)胃肠镜检查提示有消化道息肉; (2)息肉数量≤10枚, 小于15 mm; (3)除外严重心肺疾患、急性脑梗、心梗患者。要注意排查: (1)患者有无新冠肺炎的典型症状, 是否有流行病学史; (2)注意检查是否有近期出境经历, 是否有与境外至中国的人员的接触史。排除境外输入病例导致患病的可能性; (3)排查国内中、高风险地区人员接触史。

1.2 门诊流调 疫情下, 患者就诊时, 先进行测体温、检查健康码、行程码, 再由医生在门诊指导患者及家属填写“中华医学会消化内镜学分会”推荐的新型冠状病毒肺炎准入筛查表。

1.3 规范入院流程 日间手术流程: 门诊挂号, 门诊医生检查, 确认是否入院行日间手术, 术前检查, 开住院证, 办理入院缴费, 院前肠道准备, 住院, 术前数据采集及签署各项知情同意书, 手术, 术后宣教, 并在(24-48) h内出院。门诊医师开具入院证前, 要掌握新冠肺炎的临床表现和流行病学特点^[6], 进行相关的术前检查, 如血常规、胸部X线或胸部CT、新型冠状病毒核酸检测等, 进一步排查新冠肺炎。

2 入院后管理

2.1 患者管理 患者需要有健康绿码, 无发热和呼吸道等症状, 患者行新型冠状病毒核酸检测+胸片或肺部CT检查; 住院期间, 患者须规范佩戴口罩, 一律不得请假外出; 病区实行24 h门禁管理, 严格限制探视, 提倡网络视频探视或手机电话探视; 患者饮食由医院食堂提供。入院后由主管医生或责任护士再次指导患者及家属填写“中华医学会消化内镜学分会”推荐的新型冠状病毒肺炎准入筛查表, 进行新冠肺炎流行病学筛查。

2.2 陪护管理 实现人员固定, 限1人陪护。陪护人员须持有健康绿码, 省外(除疫区)陪护人员, 按各地行政管理部门防疫要求, 新型冠状病毒流行病学筛查为阴性; 无发热和呼吸道症状。如需进行健康观察者不能留陪。陪护在原则上不出医院; 必须规范佩戴口罩, 注意手卫生, 接触公共物品后要正确洗手; 每日监测一次体温, 当体温>37.3 ℃不得陪护, 体温>37.5 ℃护送至发热门诊就诊; 建议在食堂用餐, 禁止订外卖。责任护士每天对陪护人员的体温及健康情况进行评估与登记。

2.3 医护人员管理 医院员工只要离开本市前, 需要在钉钉办公自动化系统(office automation, OA)审批流程中申请及审批, 回单位后按各地行政管理部门防疫要求上班、健康观察或隔离, 以及核酸检测; 每日在钉钉系统

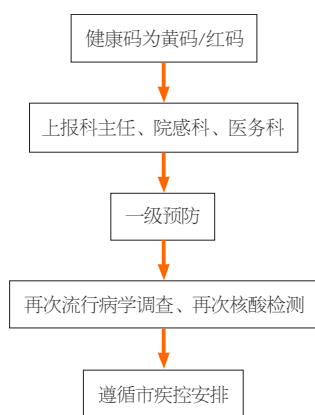


图1 应急预案

内上报体温及健康状态。医务人员在诊疗过程中均应保证正确佩戴医用口罩, 接触患者血液、体液、分泌物或排泄物时, 按标准预防加戴乳胶手套。医护人员应注意手卫生。

2.4 内镜室环境监管 环境监测仍是重中之重, 所以, 内镜中心依据国家规范对内镜室环境清洁消毒指引要求, 对防控要求严格落实。按规范要求, 对物体表面、地面、空气等落实消毒管理, 诊室每天开窗通风, 紫外线灯照射或空消机按要求进行室内及物表的消毒, 医院每周对医务人员及物体表面进行病毒核酸检测, 确保安全。

2.5 病房管理 病区设置门禁, 严格执行无陪护证禁止进入病区, 禁止探视。病区包括日间病房, 设置缓冲区, 核酸结果尚未回报者, 先进入缓冲区, 如果患者及家属核酸结果为阴性, 且无鼻塞、流涕、咽痛、干咳等呼吸道症状、腹泻等消化道症状, 可直接进入普通病房, 如果患者及家属未携带核酸结果, 或患者核酸结果阴性, 但有鼻塞、流涕、咽痛、干咳、结膜炎、肌痛、腹泻等症状的, 先进入缓冲病房。病房要严格消毒, 日间手术病房在患者术后返回病房时应再次消毒。医、护查房时, 接触不同患者前后均应进行手消毒。患者出院后应尽快更换床单、被罩, 并对日间病房进行消毒。住院期间告知患者及陪护人员不要到其他病房“串门”。

2.6 应急预案 在分诊或收入院后患者或家属健康码突然变成黄码或红码时, 将患者隔离至缓冲病房, 立即上报科主任, 并报告院感科及市疾控相关部门, 限制科室室内人员流动, 穿戴隔离衣, 再次向黄码或红码人员进行流行病学史调查, 测体温, 集中隔离, 医学观察。指定一名医务人员, 一级防护, 再次留取核酸检测, 送至医院核酸检测实验室。应急预案见图1。

3 手术延伸服务

3.1 术前术后宣教 患者门诊开具住院证后, 扫码入群, 进行如何清洁肠道、降压药物服药情况等术前健康宣

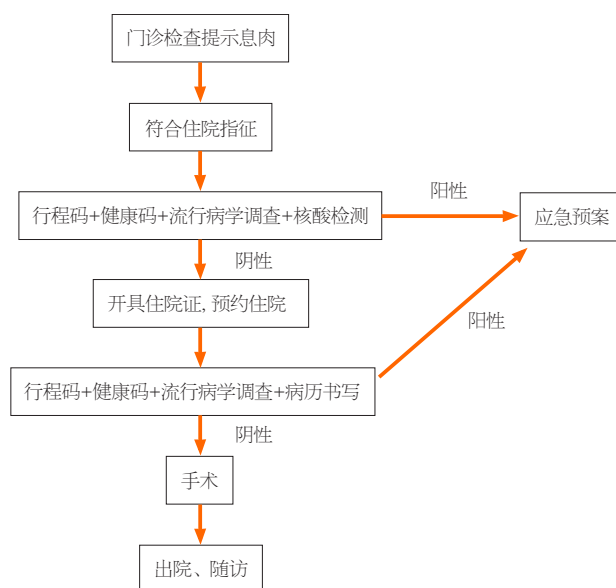


图2 疫情下消化道息肉日间手术流程

教, 住院后进行手术后的注意事项、饮食、活动等的健康宣教, 出院后, 有情况可以随时网上咨询, 避免聚集及交叉感染。如果一旦有相关症状出现, 可以立即在家隔离, 避免传播他人。

3.2 术后追踪 出院后患者病理情况, 复查时间均可提供网上和患者及家属进行交流, 避免患者多次至医院, 同样避免患者聚集及交叉感染。

4 小结及体会

新冠肺炎在全球范围内流行, 世界各地的医务人员都面对这场艰难的战斗, 科学家们在不断地尝试寻找抗病毒疫苗, 不断地丰富对新冠肺炎病毒的认识, 前方的道路还是很曲折漫长的, 我们现在处于疫情防控的常态化下, 如何进一步满足患者就医需求, 并加速患者术后康复, 缩短住院时间, 减少患者聚集, 我们认为日间手术是很重要的的一种方式, 我们按照制定的流程对日间手术患者进行筛选、评估、住院、手术、出院随访。具体流程见图2。

日间手术具有住院时间短、恢复快和成本低、医疗资源使用率高等特点, 越来越被更多的临床医生和患者认可。在当前疫情防控下, 可以明显减少患者和家属在医院等高危场合的聚集和流动, 缩短住院天数, 提高病床周转率, 减少人员接触, 确保医疗服务正常开展。

患者出院后的随访工作非常重要, 尤其是出院后1周、2周、1月, 随访内容根据新冠肺炎的临床特点, 除询问相关消化道情况外, 可以询问患者是否有发热、干咳、咽痛等其他典型症状。一旦出院患者成为疑似病例, 需要对与患者密切接触的医护人员进行及时的隔离和核酸检测。在疫情防控期间, 我们科室消化道息肉日间

手术的医疗及护理服务质量未受影响, 出院后, 患者满意度调查在98%以上. 我们医院自2019年开始消化道息肉日间手术治疗, 2020-02/2021-06, 共完成手术2000余例, 较疫情发生前, 病例数并无明显减少, 且无1例新冠肺炎疑似病例发生, 这也充分证明了在疫情防控常态化下, 消化道息肉日间手术是有效的和安全的.

5 参考文献

- 1 Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497-506 [PMID: 31986264 DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5]

- 2 国家卫生健康委办公室, 国家中医药管理局办公室. 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第五版)[EB/OL]. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-02/05/content_5474791.htm, 2020-02-04/2021-10-11
- 3 张亚飞, 方军, 王红玲, 段玲玲, 朱跃, 杨鹏程, 张小丹, 赵秋. 新型冠状病毒肺炎疫情期间消化内镜工作的实践与思考. *中华消化内镜杂志* 2021; 38: 195-199 [DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20201021-00851]
- 4 Deng X, Liang S, Li H, Gouda D, Zhu T, Xiao K. A cross-sectional study to assess the difference in perception of day surgery information between patients and medical staff in China. *Patient Prefer Adherence* 2019; 13: 381-387 [PMID: 30880922 DOI: 10.2147/PPAS196674]
- 5 黄耿文. 新型冠状病毒肺炎疫情期间实施普通外科手术的思考和建言. *中国普通外科杂志* 2020; 29: 127-130 [DOI: 10.7659/j.issn.1005-6947.2020.02.001]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2022 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.

Hippo信号通路与原发性肝癌发生发展及治疗研究进展

唐惠仙, 易富珍, 黄赞松, 黄桂柳

唐惠仙, 易富珍, 右江民族医学院研究生学院 广西壮族自治区百色市 533000

黄赞松, 黄桂柳, 右江民族医学院附属医院消化内科 广西壮族自治区百色市 533000

黄赞松, 广西肝胆疾病临床医学研究中心 广西壮族自治区百色市 533000

唐惠仙, 在读硕士研究生, 主要从事肝癌的基础及临床研究。

基金项目: 广西自然科学基金项目, No.2014GXNSFAA118143; 广西科技基地和人才专项(广西肝胆疾病临床医学研究中心研究课题), No.AD17129025; 广西医药卫生计划课题, No.Z20170224; 广西中医药管理局计划课题, No.20210316。

作者贡献分布: 文献综述由唐惠仙完成; 部分文献查阅由易富珍完成; 黄赞松、黄桂柳负责论文修改及审核。

通讯作者: 黄赞松, 医学硕士, 教授, 主任医师, 硕士研究生导师, 533000, 广西壮族自治区百色市中山二路18号, 右江民族医学院附属医院消化内科。1019846481@qq.com

收稿日期: 2021-08-30

修回日期: 2021-09-29

接受日期: 2021-12-20

在线出版日期: 2022-01-08

Role of Hippo signaling pathway in occurrence, development, and treatment of primary hepatocellular carcinoma

Hui-Xian Tang, Fu-Zhen Yi, Zan-Song Huang, Gui-Liu Huang

Hui-Xian Tang, Fu-Zhen Yi, Graduate School of Youjiang Medical College for Nationalities, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Gui-Liu Huang, Zan-Song Huang, Department of Gastroenterology, The Affiliated Hospital of Youjiang Medical College for Nationalities, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Zan-Song Huang, Guangxi Clinical Research Center for

Hepatobiliary Diseases, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: Natural Science Foundation of Guangxi Zhuang Autonomous Region, No. 2014GXNSFAA118143; Science and Technology Base and Talents Special Project of Guangxi (Research Project of Guangxi Clinical Medical Research Center for Hepatobiliary Diseases), No. AD17129025; 2017 Medical and Health Self-financing Project of Guangxi, No. Z20170224; Guangxi Administration of Traditional Chinese Medicine, No. 20210316.

Corresponding author: Zan-Song Huang, MD, Professor, Chief Physician, Supervisor of Master Students, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Youjiang Medical College for Nationalities, No. 18 Zhongshan Second Road, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. 1019846481@qq.com

Received: 2021-08-30

Revised: 2021-09-29

Accepted: 2021-12-20

Published online: 2022-01-08

Abstract

The Hippo signal transduction pathway, first discovered in drosophila, is a highly conserved signaling pathway that inhibits cell growth. Its core molecules include Hpo, Sav, Wts, Mats, and downstream effector factor YAP/TAZ. Corresponding homologous analogs in humans are STE20 protein-like kinase 1/2, Salvatore family 1, large tumor suppressor gene 1/2 kinase, and MOB kinase activator 1A/1B. Inactivation of this pathway promotes the survival, proliferation, invasive migration, and metastasis of cancer cells. This process can be seen in liver cancer, lung cancer, colorectal cancer, breast cancer, pancreatic cancer, melanoma, glioma, and other cancers, which can lead to the occurrence of resistance to chemotherapy, radiotherapy, or immunotherapy. This paper aims to review the role of the Hippo signaling pathway in the occurrence, development, and treatment of liver cancer, in order to provide reference for new targeted therapies for liver cancer.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing

Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hippo signaling pathway; Primary liver cancer; Cell proliferation; Tumor metastasis; Tumor microenvironment; Treatment

Citation: Tang HX, Yi FZ, Huang ZS, Huang GL. Role of Hippo signaling pathway in occurrence, development, and treatment of primary hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2022; 30(1): 34-42

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i1/34.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i1.34>

摘要

Hippo信号转导通路首先在果蝇体内被发现, 是一条高度保守、抑制细胞生长的信号通路。其核心分子包括Hpo、Sav、Wts、Mats及下游效应因子YAP/TAZ, 在人类中有对应的同源类似物, 分别为哺乳动物STE20蛋白样激酶家族1/2(mammalian STE20 protein-like kinase 1/2, MST1/2)、萨尔瓦多家族1(salvatore family 1, SAV1)、大肿瘤抑制基因1/2激酶(large tumor suppressor gene 1/2 kinase, LATS1/2)和MOB激酶激活物1A/1B(mob kinase activator 1A/1B, MOB1A/1B)。当该通路失活时, 可促进癌细胞存活、增殖、侵袭性迁移和转移, 该过程可见于肝癌、肺癌、结直肠癌、乳腺癌、胰腺癌、以及黑色素瘤和胶质瘤等多种癌症中, 可导致化疗、放疗或免疫治疗耐药的发生。因此, 本文旨在综述Hippo信号通路对肝癌发生发展及治疗的影响, 以期对肝癌新的靶向疗法提供参考。

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: Hippo信号通路; 原发性肝癌; 细胞增殖; 肿瘤转移; 肿瘤微环境; 治疗

核心提要: Hippo信号通路是抑制细胞增殖的信号通路, 该通路失活与细胞增殖及肿瘤进展密切相关, 本文综述了Hippo信号通路对肝癌细胞增殖、自噬、转移、代谢重编程和肿瘤微环境的影响以及治疗的进展, 为肝癌的诊治提供新的思路。

文献来源: 唐惠仙, 易富珍, 黄赞松, 黄桂柳. Hippo信号通路与原发肝癌发生发展及治疗研究进展. *世界华人消化杂志* 2022; 30(1): 34-42

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i1/34.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i1.34>

0 引言

原发性肝癌(primary carcinoma of the liver, PLC), 简称肝癌, 是指由肝细胞或肝内胆管细胞发生的癌肿, 其中超过90%的肝癌为肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC),

发病率呈明显上升趋势, 全球负担增加。2020年全球肝癌新发病例905677例, 死亡病例830180例, 分别占癌症发病和死亡总数的4.7%和8.3%^[1]。尽管新的治疗方法不断出现, HCC患者的预后仍然非常差, 5年生存率低于15%^[2], 目前国内外认为HCC发生发展是遗传、环境双重因素交互作用的结果, 但其确切致病机制仍未完全阐明, 因此, 对HCC发病机制和治疗的研究一直是肿瘤学者基础与临床研究的难点和热点。迄今已有研究发现^[3-6]: HCC的发生发展与多种信号通路的异常激活或抑制相关, 如 JAK/STAT信号通路、Wnt/β-catenin信号通路、Hedgehog信号通路、Hippo信号通路等, 其中Hippo信号通路的重要性逐渐被揭示。Hippo信号通路1994年在黑腹果蝇体内被发现, 故以果蝇STE20样激酶Hippo命名^[7], 在进化上高度保守。Hippo信号通路除了参与早期胚胎发育、组织再生、器官大小调节等生长发育过程之外, 还参与调控包括HCC在内的多种肿瘤的发生发展^[8,9]。多项研究表明Hippo信号通路通过调节细胞增殖和凋亡来实现对器官的调控, 在哺乳动物器官大小的调控中至关重要。在HCC发展过程中, 该通路可能在肿瘤起始细胞中失活, 使其逃脱周围正常组织的抑制, 从而允许克隆扩增和肿瘤发展。在包括肝癌在内的几种人类癌症中已经发现Yes相关蛋白(yes-associated protein, YAP)或含PDZ结合基序的转录共激活因子(transcriptional coactivator with PDZ-binding motif, TAZ), 也称WWTR1的异常激活。Hippo信号通路的抑制或激活, 可使得YAP/TAZ的活性增强或减弱。在小鼠模型中, YAP/TAZ在肝细胞中的激活导致肝癌发生表明YAP/TAZ是治疗人肝癌的潜在靶点。本文就Hippo信号通路在肝癌发生发展中的多种调控机制及治疗进行综述, 介绍Hippo/YAP/TAZ在控制肝细胞增殖、自噬、转移和代谢中的作用。

1 Hippo通路的组成与肝癌

Hippo通路作为抑制果蝇组织生长的关键信号通路, 在20世纪末首次被发现, 在进化上高度保守, 调控细胞增殖、存活、分化及器官大小。在果蝇中, 该通路核心成分包括Hpo和Wts的激酶级联, Hpo与支架蛋白Sav结合并激活Wts, Wts随后与其调节蛋白Mats形成复合物, 磷酸化转录共激活因子Yki, 促进Yki与14-3-3的相互作用并将其隔离在细胞质中。相反, 当Hippo通路失活时, 未磷酸化的Yki易位到细胞核中, 与TEAD/TEF家族转录因子结合, 启动基因表达, 促进细胞存活和增殖。在哺乳动物中, Hippo通路的核心成分为哺乳动物STE20蛋白样激酶家族1/2(mammalian STE20 protein-like kinase 1/2, MST1/2)、大肿瘤抑制基因1/2激酶(large tumor suppressor gene 1/2 kinase, LATS1/2)、萨尔瓦多家族1(salvatore family

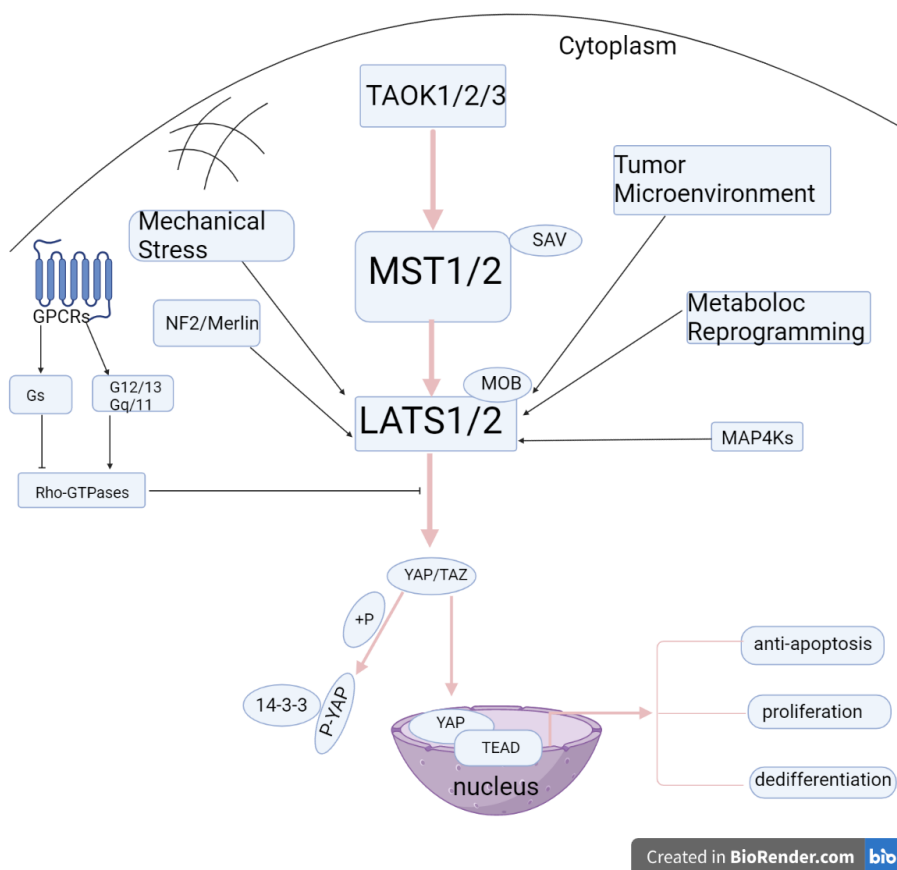


图 1 Hippo信号通路调控机制^[7-10]. Hippo信号在肝细胞中起多种作用,当细胞内(如细胞机械应力、肿瘤微环境、细胞代谢产物)发生改变时,可以激活或抑制Hippo信号通路,当该通路激活, YAP被磷酸化,磷酸化的YAP与细胞质中14-3-3蛋白结合,以依赖泛素的方式降解;相反,当该通路被抑制, YAP与细胞核中的转录增强结合域TEAD结合,致细胞抗凋亡、增殖、分化等,促进肝癌进展. Gs、G12/13、Gq/11: G蛋白家族成员; NF2/Merlin: 神经纤维瘤蛋白2/梅林; TAOK1/2/3: TAO激酶1/2/3; MST1/2: 哺乳动物STE20蛋白样激酶家族1/2; LATS1/2: 大肿瘤抑制基因1/2激酶; YAP: Yes相关蛋白; TAZ: PDZ结合基序转录共激活因子; TEAD: 转录增强结合域; P-YAP: 磷酸化的Yes相关蛋白; SAV: 含有萨尔瓦多家族WW结构域的蛋白质; MOB: MOB激酶激活物; MAP4Ks: 丝裂原活化蛋白激酶激酶激酶激酶.

1, SAV1)和MOB激酶激活物1A/1B(mob kinase activator 1A/1B, MOB1A/1B), SAV1能使MST1/2与LATS1/2在空间上彼此靠近,以便MST1/2磷酸化LATS1/2,而MOB1A/B能够使LATS1/2激酶活性增强,下游效应因子包括YAP和TAZ.各核心激酶分子之间构成蛋白激酶级联反应转导通路^[10]. Hippo通路激活后, LATS1/2介导YAP Ser127磷酸化,磷酸化的YAP与14-3-3蛋白结合被隔离在细胞质中,以依赖泛素-蛋白酶体的方式降解,而未磷酸化的YAP与TEAD家族转录因子促进细胞增殖和器官生长.除TEAD家族转录因子外, YAP/TAZ还与Smad、Runx1/2、p73、ErbB4、Pax3、T-box转录因子5等其他转录因子相互作用,介导多种基因的转录.但这些转录因子在介导Hippo信号转导中的生物学功能尚需进一步研究.

在HCC和胆管癌(cholangiocarcinoma, CCA)中,已经观察到Hippo通路的YAP和TAZ的异常激活,并与高进展和低分化的肿瘤类型相关,导致HCC预后不良^[11,12].在临床研究中, HCC患者中YAP的过表达与肿瘤分化

($P = 0.02$)和血清甲胎蛋白水平(alpha fetal protein, AFP) ($P < 0.001$)呈正相关,更重要的是, YAP是HCC患者无病生存期和总生存期的独立预测因子^[13].

2 Hippo信号通路在HCC发生发展中的调控作用

Hippo信号通路主要通过影响细胞增殖、转移、自噬、代谢重编程和免疫微环境参与HCC发生和发展(图1),其抑癌作用主要是通过灭活YAP/TAZ实现的. Hippo信号通路核心激酶盒的分子活性受到抑制,或各种因素导致YAP/TAZ入核增加均可促进肿瘤的发生.目前以YAP/TAZ在HCC中作用的研究最为丰富,对其他核心分子的研究也在逐渐展开.

2.1 调控增殖 从认识到Hippo通路可调控器官大小及增殖相关事件以来,肝脏Hippo信号成分在肝脏大小和肿瘤形成中的作用已被广泛研究.该通路上游调控因子如NF2、TAOK或者通路中主要的抑癌基因如Mst1/2或Lats1/2的失活、肝脏特异性过表达YAP均可导致肝脏肿大和肿瘤形成,而降低YAP/TAZ水平可以挽救Hippo通

路失活所致的肝肿瘤, 表明YAP/TAZ激活介导了HCC的发生^[14]。

过去多项研究证明Hippo信号受物理因素的调控, 如细胞外基质(extracellular matrix, ECM)刚度、液体剪切力、细胞密度、细胞骨架等^[15]。ECM沉积增加导致基质刚度增加, 促进肝纤维化和肝硬化, 基质刚度增加也是HCC发生的一个强有力的预测指标^[16]。慢性肝纤维化的高硬度环境通过促进细胞增殖、间充质表型和化疗耐药促进HCC进展。相反, 柔软的生理环境会诱导干细胞休眠和减弱克隆能力^[17]。液体剪切力是流体粘度和剪切速率的乘积, 是流动液体中细胞应力的一个重要参数, HCC部分切除后由于门静脉压力增加, 剪切应力发生显著变化, 激活YAP/TAZ^[18], 促进再生增殖^[19]。此外, 在Song等^[20]的研究中, 通过构建条件性工具小鼠与Alb-Cre小鼠杂交, 在Cre酶作用下, 子代小鼠肝细胞特异性缺失Mst1和Mst2, 导致HCC和CCA形成。而Nf2或Lats1/2缺失所致的肝脏肿瘤使肝脏出现同时具有HCC和肝内胆管细胞癌特征, 提示Hippo通路中不同成分的缺失与肝细胞的命运相关, 决定肝脏肿瘤类型^[21]。

胆汁酸(bile acid, BAs)作为信号分子在肝脏再生和肿瘤促进中发挥重要作用, 在HCC中水平升高。Moore的研究小组发现^[22], 由于调节BAs稳态的胆汁酸受体和小异质二聚体伴侣缺失导致YAP激活, 肝祖细胞增殖, 发生自发性HCC。

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)在HCC的发生发展中起着重要作用, 研究表明, YAP在HBV感染肝癌HepG2.2.15细胞株和肝癌组织乙肝病毒X蛋白(hepatitis B virus X protein, HBx)中的表达显著升高, YAP启动子的232/+115区域包含环磷酸腺苷反应元件结合蛋白(cyclic adenosine phosphate response element binding protein, CREB)元件, HBx与该区域结合后以CREB依赖的方式激活YAP启动子, 进而影响HCC细胞的增殖^[23]。

细胞分化蛋白SEPT6是GTP结合蛋白家族的成员, 在真核生物中高度保守, 调控多种生物学功能, 包括细胞分裂和细胞迁移等, 在包括肝癌在内的多种肿瘤中表达上调。Fan等^[24]的研究首次证实SEPT6过表达可促进cyclin D1、MMP2的表达, 促进HCC细胞增殖和G1/S过渡。其上调可能通过抑制LATS1的磷酸化使Hippo信号失活, 从而抑制YAP磷酸化, YAP蛋白被转位到细胞核, 导致基因转录增强, 促进HCC的增殖。

微小RNA(micro RNAs, miRNAs)是一种小型非编码RNA, 主要通过促进mRNA降解来沉默靶基因的表达。miRNA-375通过抑制内源性YAP蛋白水平, 从而抑制HCC细胞的增殖和侵袭^[25]。Xin等^[26]通过miR-135b模拟剂和抑制剂处理肝癌SMMC7721细胞, 结果显示miR-135b

模拟剂通过靶向MST1的30-UTR沉默MST1的表达, 而miR-135b抑制剂增加了MST1蛋白的表达。miR-135b下调磷酸化的LATS1和YAP, miR-135b抑制剂则发挥相反的作用。在Lu等^[27]的研究中发现, miR-1254的上调通过降低PAX5使Hippo-YAP信号通路失活, 从而促进HCC细胞增殖、侵袭和迁移。

2.2 调控自噬 自噬与肝脏代谢相关, 在慢性肝损伤中自噬受损, 导致细胞成分清除减少, 线粒体和细胞完整性失调^[28]。自噬在癌症中有双重作用, 在肿瘤启动过程中, 自噬去除受损的细胞器和活性氧, 以维持基因组的稳定, 促进癌基因诱导的衰老, 从而抑制恶性转化。在晚期肿瘤和转移瘤中, 自噬可能促进肿瘤细胞在低营养条件和化疗诱导应激下生存。已有研究证实^[29]YAP通过增强自噬通量促进癌细胞存活, 自噬受损是YAP稳定和活性的潜在驱动因素, 慢性肝病中自噬受损为YAP活性增强与HCC发生提供了潜在基础。在既往的研究中, 自噬缺乏的小鼠模型发生良性腺瘤和肝肿大, 这归因于p62/Sqstm1-Nrf2轴的激活^[30]。而在Lee^[31]的实验中, 通过对YAP进行免疫染色, 发现L-Atg7 KO的小鼠肝脏和从该小鼠分离的原代培养肝细胞中细胞质和细胞核YAP均增加。该研究证实了YAP在L-Atg7 KO小鼠肝脏中积累并被激活, YAP可以通过自噬降解, 自噬受损的肝脏会导致YAP的核积累。YAP是自噬缺陷肝脏中组织重塑、祖细胞激活和HCC发生的重要下游介质。

转化生长因子 β 激活的lncRNA(lncRNA activated by transforming growth factor beta, lncRNA-ATB)是一种由转化生长因子 β 信号调控的lncRNA转录体, 通过竞争性结合MiR-200家族成员介导转化生长因子信号下游的上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)。最近, 有报道称^[32]lncRNA-ATB在多种人类癌症中上调, 并发现在癌细胞中影响多种细胞功能, 包括自噬调节^[33]。Wang等^[34]的研究发现, 在肝癌细胞SMMC-7721和HepG2细胞中磷酸化的YAP(p-YAP)表达降低, lncRNA-ATB过表达诱导YAP从细胞质转位到细胞核, 表明lncRNA-ATB诱导YAP的核转位。此外为了证实lncRNA-ATB是否通过激活YAP来促进自噬, 使用siRNA抑制YAP的表达, YAP敲低后可部分减弱lncRNA-ATB诱导的HCC细胞自噬, 表明lncRNA-ATB通过调节YAP激活来促进HCC细胞的自噬。

2.3 调控代谢重编程

2.3.1 葡萄糖代谢: YAP/TAZ促进细胞生长和增殖需要高营养物质, 葡萄糖是能量的重要来源, 也是细胞代谢的基础。研究表明^[35], YAP通过将底物的糖异生能量消耗过程转向生长的合成代谢过程来重新编程细胞代谢。YAP可增强葡萄糖摄取和利用。高迁移率

组盒1(high mobility group box 1, HMGB1)是一种高度保守的非组蛋白染色体蛋白, 通过YAP/缺氧诱导因子1(hypoxia inducible factor, HIF1 α)依赖的有氧糖酵解在HCC启动过程中发挥重要作用. YAP/TAZ通过抑制肝脏中G6PC和PEPCK的表达来调控胰高血糖素抑制糖异生的作用, 并为HCC细胞的生长和增殖提供能源^[36]. YAP可以被去乙酰化酶(sirtuin1, SIRT1)去乙酰化, 增强YAP/TEAD4在HCC细胞中的关联和转录活性, 导致细胞生长和肿瘤形成^[37]. YAP的靶基因胰岛素受体底物2(insulin receptor substrate 2, IRS2)是胰岛素信号通路的重要组成部分, YAP/TAZ复合物正向调节人HCC中IRS2的表达, 导致非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)和HCC^[38]. O-GlcNAc糖基化是由O-GlcNAc转移酶催化的蛋白质翻译后修饰, 一项研究表明, 在高糖条件下, YAP在丝氨酸(S109)位点被O-GlcNAc糖基化, 阻止YAP-LATS相互作用, 从而激活YAP, 这对高糖诱导的HCC的发生至关重要^[39,40].

2.3.2 脂肪酸代谢: 癌细胞需要高水平的脂质来维持它们的生长和增殖, 越来越多的证据表明, YAP/TAZ不仅被脂质代谢途径失调激活, 而且在癌症脂质代谢适应中发挥作用. 脂噬是脂滴的自噬降解过程, 最近的一项研究表明氧化低密度脂蛋白(oxidized low-density lipoprotein, oxLDL)脂噬与YAP激活和HCC进展有关^[41]. 在肝脏中, 过量的营养供应会导致NAFLD, 异常脂质积累导致肝细胞炎症和死亡, 促进纤维化、肝硬化, 最终导致HCC. 在小鼠NAFLD模型和人类脂肪性肝炎样本中, 已经观察到YAP/TAZ水平的增加可以促进炎症、NAFLD和肿瘤的形成^[42]. 此外, 游离脂肪酸超载诱导与冠状动脉疾病相关的连接蛋白(junction coronary artery disease, JCAD)显著高表达, JCAD过表达通过去磷酸化和促进YAP核转位来激活YAP转录, JCAD与LATS2激酶结构域结合, 抑制LATS2磷酸化YAP的能力, 进而激活YAP促进HCC细胞增殖^[43]. 棕榈酸是常见的饱和脂肪酸, 可通过上调MST1抑制YAP, 从而抑制内皮细胞增殖、迁移和血管生成. 其机制为棕榈酸诱导线粒体损伤, 导致线粒体DNA(mitochondrial DNA, MTDNA)释放到细胞质, 进而诱导MST1转录^[44].

2.3.3 氨基酸代谢: 在肿瘤中, Hippo通路与氨基酸代谢相互调节. 谷氨酰胺(glutamine, Gln)参与三羧酸循环(tricarboxylic acid cycle, TCA)的能量产生、分子的生物合成、氧化还原稳态的控制和细胞信号传导的调节, 增强Gln摄取和分解是癌细胞增殖和存活所必需的, YAP/TAZ通过上调参与Gln代谢的各种基因参与Gln代谢^[45]. 有报道称, YAP/TAZ直接调控谷氨酰胺转

运蛋白SLC38A1和SLC7A5在HCC中的表达, 而这些转运蛋白是YAP/TAZ介导HCC细胞增殖所必需的^[46]. 同时, YAP/TAZ还与其他氨基酸的调控相关, 氨基酸的上调导致哺乳动物雷帕霉素靶点(mTOR)信号通路激活, mTOR通路通过抑制自噬、MST1和AMOTL2等多种机制控制YAP/TAZ活性^[47].

2.4 影响肿瘤微环境 肿瘤微环境主要由炎症细胞协调, 是肿瘤发生发展过程中不可或缺的参与者, 促进增殖、生存和迁移. 在大多数情况下, HCC是由慢性病毒性肝炎、代谢性肝病和酒精滥用引起的多种炎症反应发展而来. 来自循环单核细胞前体的巨噬细胞是参与炎症、纤维化和癌症进展的起始和维持的关键成分^[48], 肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs)分泌的因子被认为有助于肿瘤的起始和生长. Kim等^[49]通过建立删除Mst1和Mst2基因肝癌模型, 发现肝细胞中Mst1和Mst2的基因缺失导致了HCC的发生, 在该模型中单核细胞趋化因子1(monocyte chemoattractant protein 1, Mcp1)的表达高水平上调, M1和M2混合表型巨噬细胞大量浸润, 巨噬细胞通过减少Mst1和Mst2的基因缺失显著降低了小鼠的肝炎和HCC的发展. 巨噬细胞在响应微环境信号时, 可获得两种不同的M1(经典)和M2(交替)表型, 表现出抑制或促进肿瘤的活性. M1型经典活化的特点是抗原呈递活性增高和产生IL-12及其他促炎细胞因子, 导致的Th1型免疫应答的启动, 对被吞噬的微生物和癌细胞表现出高的细胞毒性. M2型极化是在IL-4、IL-13、IL-10、糖皮质激素及toll样受体的激活下发生的, 可减少抗原呈递活性和一些细胞因子和趋化因子的表达(如IL-10和TGF β). M2巨噬细胞激活Th2型免疫反应, 诱导血管生成和组织再生^[49].

2.5 影响转移 转移是HCC高复发和高死亡率的主要因素. 转移的发生通过多个步骤级联反应, 癌细胞首先获得迁移和侵袭的能力并从原发肿瘤中分离出来, 进入血液和淋巴管, 到达远处的组织和器官, 形成继发性肿瘤. 在包括肝癌在内的多种癌症类型的异种移植小鼠模型中, YAP/TAZ的过表达或激活可促进癌细胞转移的能力, 相反, YAP/TAZ的失活抑制了小鼠(肝癌)模型的转移^[50]. 有研究表明^[51]PDZ和LIM结构域蛋白1(PDLIM1)在HCC组织中显著下调时预示预后不良, 在机制上, PDLIM1竞争性地与细胞骨架交联蛋白ACTN4结合, 导致ACTN4与F-肌动蛋白(F-actin)分离, 防止F-actin过度生长, 相反, PDLIM1缺失诱导F-actin过度形成, 导致LATS1去磷酸化和YAP激活, 从而促进肝癌转移. 肝激酶B1(liver kinase B1, LKB1)是HCC中一个经常突变的抑癌因子, 在HCC细胞株中较正常肝细胞株相比降低, 提示其过表达降低了细胞的活力和侵袭性. Qiu等^[52]的研究证实LKB1的缺

失诱导了多种EMT标记蛋白的表达, 包括锌指E(E-box binding homeobox 1, ZEB1), ZEB1通过激活YAP促进HCC进展. 视网膜脱氢酶5(retinal dehydrogenase 5, RDH5)是一种重要的酶, 可抑制HCC细胞增殖, 在HCC组织中其表达明显下调, 其低表达与转移和预后差相关, 而过表达RDH5可通过逆转EMT过程来抑制转移, 抑制RDH5可以激活Hippo/YAP信号通路, 促进YAP入核, RDH5通过调节Hippo/YAP信号通路影响转移^[53]. 卷曲蛋白2(frizzled2, FZD2)诱导的EMT可能是HCC转移和早期复发的关键步骤, 在Ou等^[54]的研究中, 证实了HepG2细胞中FZD2过表达会抑制LATS1、MST1/2的表达水平, 激活YAP, 而FZD2敲低导致核YAP显著缺失. TAZ是Hippo信号通路中的关键效应因子, 在HCC组织和细胞系中过表达, 过表达与肝癌患者肝切除术后总生存率降低相关. TAZ敲低使E-cadherin表达的增加, N-钙粘蛋白、波形蛋白、Snail和Slug表达减少, 抑制基质金属蛋白酶-2、基质金属蛋白酶-9, 从而逆转EMT, 减少HCC细胞的迁移和侵袭^[55]. miR-103通过直接抑制LATS2促进HCC转移和EMT, 并与增强的转移和不良结果相关^[56]. 目前尚未发现Hippo信号通路对HCC转移影响的临床研究的报道.

3 Hippo信号通路与HCC的治疗

3.1 Hippo信号通路与HCC的药物治疗 Hippo信号通路的功能主要是由YAP/TAZ和相关转录因子TEAD1-4介导的, 可以在多个水平上被调节, 鉴于Hippo是一条抑制细胞增殖的信号通路, 抑制抑癌基因Lats、Mst可能会引起细胞增殖, 导致不良后果. 因此阻断Hippo信号主要通过干扰YAP/TAZ-TEAD的相互作用来实现. 迄今, 在临床已发现有一些药物也能影响Hippo信号通路, 从而起到抑癌作用. Liu和同事^[57]发现卟啉家族化合物, 如维替泊芬(verteporfin, VP), 是一种用于消除与年龄相关的黄斑变性等疾病的眼内异常血管的光动力疗法的光敏剂, 新近发现能有效阻断YAP-TEAD相互作用, 但由于其蛋白毒性及较差的药代动力学, 临床上用于治疗HCC仍有限制. VP能够与YAP结合并改变其构象, 从而破坏YAP和TEAD之间的相互作用, 抑制下游靶基因转录. VP能够减轻由YAP过表达引起的小鼠肝过度生长, 提示维替泊芬作为YAP-TEAD抑制剂具有治疗HCC的潜力. Vgll4模拟肽可以与TEAD结合, 已被开发出来取代TEAD中的YAP^[58]. 甲羟戊酸途径抑制剂, 包括他汀类药物、香叶酰香叶酰转移酶抑制剂(geranyl geranyl transferase inhibitor, GGTI)和唑来膦酸(zoledronic acid, ZA), 通过作用于Rho GTPase下游的激酶阻断YAP1/TAZ核定位^[42], 端锚聚合酶抑制剂XAV939可阻断AMOT降解, 使YAP1定位于细胞质^[59], 有资料显示^[58]他汀类药物可抑制HCC细胞增

殖, 以辛伐他汀和氟伐他汀的作用最强, 而普伐他汀无抑制作用. Higashi等^[60]对29例的HCC切除术后患者进行了服用他汀类药物的随访观察, 结果除了普伐他汀以外的他汀类药物, 都能延长无瘤生存期. 蛋白激酶C抑制剂(protein kinase C inhibitor, PKCi)通过磷酸化AMOTs, 阻断其与YAP1的相互作用, 金诺芬是一种PKCi, 可以降低YAP的核定位^[61]. 此外, 磷酸二酯酶抑制剂罗利普兰和异丁司特, 通过激活cAMP-PKA信号抑制YAP^[62], 二甲双胍通过激活AMPK活化Lats、磷酸化YAP从而起到抑制YAP的作用^[63].

3.2 Hippo信号通路与HCC的靶向治疗 靶向Hippo信号通路的药物也正在积极研发. Zhou等^[64]设计了一种环状YAP样肽, 可直接靶向TEAD来阻断YAP-TEAD复合物的形成. 他们还构建了TEAD1点突变细胞系, 该突变可阻断YAP和TEAD1的结合, 然后使用TEAD1突变HCC细胞系在小鼠体内构建移植瘤模型, 结果发现突变组小鼠肿瘤明显较对照组小, 证明YAP与TEAD的结合对于YAP发挥致癌作用至关重要, 提示开发YAP与TEAD结合的抑制剂是一种有前途的抗肿瘤策略. CT-707是中国已批准进入II期临床试验的一种多激酶抑制剂, 用于ALK阳性非小细胞肺癌患者. Zhu等^[65]研究发现: CT-707能够促进YAP磷酸化、抑制YAP核易位, 从而抑制小鼠体内HCC的生长.

3.3 Hippo信号通路与HCC治疗的耐药 目前HCC的治疗方法主要有手术切除、局部消融、肝动脉化疗栓塞、肝移植及酪氨酸激酶抑制剂. 然而经过现有方法治疗后, 患者生存率仍不理想. 导致治疗效果不佳的重要原因之一是肿瘤细胞产生耐药性, 如索拉非尼、瑞格菲尼能抑制细胞增殖, 诱导凋亡和抑制血管生成, 但因为HCC细胞易对其产生耐药性, 效果并不持久. Suemura等^[66]研究发现: 敲减LATS2后, 瑞格菲尼处理过的HCC细胞凋亡减少, 抑制LATS2表达使YAP活性增加, 导致YAP下游凋亡抑制基因 Bcl-xL和多耐药相关基因ABCBI表达增强, 促使HCC细胞对瑞格菲尼耐药.

YAP的表达水平与肝癌细胞对索拉非尼的敏感性有关, YAP表达下调提高了SK-Hep-1细胞对索拉非尼的敏感性, 而表达上调可以降低Hun7细胞对索拉非尼的敏感性, 索拉非尼一方面可通过抑制MAPK通路抑制肿瘤生长, 另一方面抑制肿瘤新生血管的形成, 使肿瘤细胞处于缺氧微环境中, 缺氧环境可刺激YAP表达升高, 活性增强, 导致肿瘤细胞增殖能力提高, 耐药形成^[67]. Zhou等^[68]发现: 在人肝癌5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)耐药细胞系 BEL/FU中, YAP表达上调, 并通过抑制活性氧(reactive oxygen species, ROS)产生, 维持mTOR的活化, 阻断自噬相关细胞死亡, 促进HCC细胞对5-FU和多柔比星

产生耐药性。Chen等^[69]的研究也发现: YAP能促进多柔比星耐药, 并且YAP靶基因*ABCB1*的表达增强。这与YAP促进瑞格菲尼耐药的机制相似, 有可能是YAP诱导耐药过程中普遍存在的一种机制。以上研究均提示Hippo信号通路与HCC细胞产生耐药性有关, 激活Hippo信号通路可能会促进耐药逆转, 提高对药物的敏感性。

4 结论

Hippo信号通路及其效应蛋白YAP/TAZ对肝脏稳态和HCC的发生发展至关重要。通过对文献的梳理发现, 在肝再生过程中, Hippo信号关闭, 不仅允许细胞增殖, 还允许细胞存活、去分化, 干细胞和祖细胞的扩张; Hippo通路和/或YAP/TAZ的异常调控导致HCC发生, 细胞增殖和肿瘤不受控制; Hippo信号通路有望成为HCC治疗靶点, 但目前针对该通路的治疗药物并不多; 总的来说, 虽然我们对其分子调控机制、Hippo信号组成有了更深入的了解, 但仍有许多未知因素; 随着研究的深入将继续扩大我们对Hippo信号成分的理解, 并可能为HCC的治疗提供新的治疗选择, 改善HCC患者预后。

5 参考文献

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71: 209-249 [PMID: 33538338 DOI: 10.3322/caac.21660]
- 李友炳, 江家骥. 原发性肝癌系统治疗新进展. *肝脏* 2021; 26: 349-352 [DOI: 10.14000/J.cnki.issn.1008-1704.2021.04.001]
- Dimri M, Satyanarayana A. Molecular Signaling Pathways and Therapeutic Targets in Hepatocellular Carcinoma. *Cancers (Basel)* 2020; 12 [PMID: 32093152 DOI: 10.3390/cancers] 2020; 12 [PMID: 32093152 DOI: 10.3390/cancers]
- 倪彩菊, 覃小珊, 黄赞松. Wnt/ β -catenin信号通路与肝癌发生发展的研究进展. *世界华人消化杂志* 2021; 29: 190-196 [DOI: 10.11569/wjcd.v29.i4.190]
- 邓志华, 黄桂柳, 覃小珊, 黄赞松. p38 MAPK信号通路与肝脏疾病关系的研究进展. *医学综述* 2020; 26: 4395-4403 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2020.22.006]
- 陈椿, 杨哲, 黄赞松. 细胞信号转导通路与肝癌相关性研究进展. *世界华人消化杂志* 2019; 27: 1330-1338 [DOI: 10.11569/wjcd.v27.i21.1330]
- Justice RW, Zilian O, Woods DF, Noll M, Bryant PJ. The *Drosophila* tumor suppressor gene *warts* encodes a homolog of human myotonic dystrophy kinase and is required for the control of cell shape and proliferation. *Genes Dev* 1995; 9: 534-546 [PMID: 7698644 DOI: 10.1101/gad.9.5.534]
- Yu FX, Zhao B, Guan KL. Hippo Pathway in Organ Size Control, Tissue Homeostasis, and Cancer. *Cell* 2015; 163: 811-828 [PMID: 26544935 DOI: 10.1016/j.cell.2015.10.044]
- Lu L, Finegold MJ, Johnson RL. Hippo pathway coactivators Yap and Taz are required to coordinate mammalian liver regeneration. *Exp Mol Med* 2018; 50: e423 [PMID: 29303509 DOI: 10.1038/emmm.2017.205]
- Harvey KF, Zhang X, Thomas DM. The Hippo pathway and human cancer. *Nat Rev Cancer* 2013; 13: 246-257 [PMID: 23467301 DOI: 10.1038/nrc3458]
- Guo Y, Pan Q, Zhang J, Xu X, Liu X, Wang Q, Yi R, Xie X, Yao L, Liu W, Shen L. Functional and clinical evidence that TAZ is a

- candidate oncogene in hepatocellular carcinoma. *J Cell Biochem* 2015; 116: 2465-2475 [PMID: 25650113 DOI: 10.1002/jcb.25117]
- Weiler SME, Pinna F, Wolf T, Lutz T, Geldiyev A, Sticht C, Knaub M, Thomann S, Bissinger M, Wan S, Rössler S, Becker D, Gretz N, Lang H, Bergmann F, Ustiyani V, Kalin TV, Singer S, Lee JS, Marquardt JU, Schirmacher P, Kalinichenko VV, Breuhahn K. Induction of Chromosome Instability by Activation of Yes-Associated Protein and Forkhead Box M1 in Liver Cancer. *Gastroenterology* 2017; 152: 2037-2051.e22 [PMID: 28249813 DOI: 10.1053/j.gastro.2017.02.018]
- Xu MZ, Yao TJ, Lee NP, Ng IO, Chan YT, Zender L, Lowe SW, Poon RT, Luk JM. Yes-associated protein is an independent prognostic marker in hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2009; 115: 4576-4585 [PMID: 19551889 DOI: 10.1002/cncr.24495.]
- Kim W, Khan SK, Liu Y, Xu R, Park O, He Y, Cha B, Gao B, Yang Y. Hepatic Hippo signaling inhibits protumoral microenvironment to suppress hepatocellular carcinoma. *Gut* 2018; 67: 1692-1703 [PMID: 28866620 DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314061]
- Liu S, Martin JF. The regulation and function of the Hippo pathway in heart regeneration. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol* 2019; 8: e335 [PMID: 30169913 DOI: 10.1002/wdev.335]
- Suh B, Park S, Shin DW, Yun JM, Yang HK, Yu SJ, Shin CI, Kim JS, Ahn E, Lee H, Park JH, Cho B. High liver fibrosis index FIB-4 is highly predictive of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B carriers. *Hepatology* 2015; 61: 1261-1268 [PMID: 25502481 DOI: 10.1002/hep.27654]
- Schrader J, Gordon-Walker TT, Aucott RL, van Deemter M, Quaas A, Walsh S, Benten D, Forbes SJ, Wells RG, Iredale JP. Matrix stiffness modulates proliferation, chemotherapeutic response, and dormancy in hepatocellular carcinoma cells. *Hepatology* 2011; 53: 1192-1205 [PMID: 21442631 DOI: 10.1002/hep.24108]
- Sabine A, Bovay E, Demir CS, Kimura W, Jaquet M, Agalarov Y, Zangger N, Scallan JP, Graber W, Gulpinar E, Kwak BR, Mäkinen T, Martinez-Corral I, Ortega S, Delorenzi M, Kiefer F, Davis MJ, Djonov V, Miura N, Petrova TV. FOXC2 and fluid shear stress stabilize postnatal lymphatic vasculature. *J Clin Invest* 2015; 125: 3861-3877 [PMID: 26389677 DOI: 10.1172/JCI80454]
- Michalopoulos GK. Liver regeneration after partial hepatectomy: critical analysis of mechanistic dilemmas. *Am J Pathol* 2010; 176: 2-13 [PMID: 20019184 DOI: 10.2353/]
- Song H, Mak KK, Topol L, Yun K, Hu J, Garrett L, Chen Y, Park O, Chang J, Simpson RM, Wang CY, Gao B, Jiang J, Yang Y. Mammalian Mst1 and Mst2 kinases play essential roles in organ size control and tumor suppression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 1431-1436 [PMID: 20080598 DOI: 10.1073/pnas.0911409107]
- Lee DH, Park JO, Kim TS, Kim SK, Kim TH, Kim MC, Park GS, Kim JH, Kuninaka S, Olson EN, Saya H, Kim SY, Lee H, Lim DS. LATS-YAP/TAZ controls lineage specification by regulating TGF β signaling and Hnf4 α expression during liver development. *Nat Commun* 2016; 7: 11961 [PMID: 27358050 DOI: 10.1038/ncomms11961]
- Anakk S, Bhosale M, Schmidt VA, Johnson RL, Finegold MJ, Moore DD. Bile acids activate YAP to promote liver carcinogenesis. *Cell Rep* 2013; 5: 1060-1069 [PMID: 24268772 DOI: 10.1016/j.celrep.2013.10.030]
- Zhang T, Zhang J, You X, Liu Q, Du Y, Gao Y, Shan C, Kong G, Wang Y, Yang X, Ye L, Zhang X. Hepatitis B virus X protein modulates oncogene Yes-associated protein by CREB to promote growth of hepatoma cells. *Hepatology* 2012; 56: 2051-2059 [PMID: 22707013 DOI: 10.1002/hep.25899]
- Fan Y, Du Z, Ding Q, Zhang J, Op Den Winkel M, Gerbes AL, Liu M, Steib CJ. SEPT6 drives hepatocellular carcinoma cell proliferation, migration and invasion via the Hippo/YAP signaling pathway. *Int J Oncol* 2021; 58 [PMID: 33846777 DOI: 10.3892/ijo.2021.5205]

- 25 Liu AM, Poon RT, Luk JM. MicroRNA-375 targets Hippo-signaling effector YAP in liver cancer and inhibits tumor properties. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 394: 623-627 [PMID: 20226166 DOI: 10.1016/j.bbrc.2010.03.036.]
- 26 Xin Y, Yang X, Xiao J, Zhao W, Li Y, Lu L, He X, Zhan M. MiR-135b promotes HCC tumorigenesis through a positive-feedback loop. *Biochem Biophys Res Commun* 2020; 530: 259-265 [PMID: 32828296 DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.07.008]
- 27 Lu X, Yang C, Hu Y, Xu J, Shi C, Rao J, Yu W, Cheng F. Upregulation of miR-1254 promotes Hepatocellular Carcinoma Cell Proliferation, Migration, and Invasion via Inactivation of the Hippo-YAP signaling pathway by decreasing PAX5. *J Cancer* 2021; 12: 771-789 [PMID: 33403035 DOI: 10.7150/jca.49680]
- 28 Ueno T, Komatsu M. Autophagy in the liver: functions in health and disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 14: 170-184 [PMID: 28053338 DOI: 10.1038/nrgastro.2016.185]
- 29 Song Q, Mao B, Cheng J, Gao Y, Jiang K, Chen J, Yuan Z, Meng S. YAP enhances autophagic flux to promote breast cancer cell survival in response to nutrient deprivation. *PLoS One* 2015; 10: e0120790 [PMID: 25811979 DOI: 10.1371/journal.pone.0120790]
- 30 Haga S, Yimin, Ozaki M. Relevance of FXR-p62/SQSTM1 pathway for survival and protection of mouse hepatocytes and liver, especially with steatosis. *BMC Gastroenterol* 2017; 17: 9 [PMID: 28086800 DOI: 10.1186/s12876-016-0568-3]
- 31 Lee YA, Noon LA, Akat KM, Ybanez MD, Lee TF, Berres ML, Fujiwara N, Goossens N, Chou HI, Parvin-Nejad FP, Khambu B, Kramer EGM, Gordon R, Pfleger C, Germain D, John GR, Campbell KN, Yue Z, Yin XM, Cuervo AM, Czaja MJ, Fiel MI, Hoshida Y, Friedman SL. Autophagy is a gatekeeper of hepatic differentiation and carcinogenesis by controlling the degradation of Yap. *Nat Commun* 2018; 9: 4962 [PMID: 30470740 DOI: 10.1038/s41467-018-07338-z]
- 32 Xiao H, Zhang F, Zou Y, Li J, Liu Y, Huang W. The Function and Mechanism of Long Non-coding RNA-ATB in Cancers. *Front Physiol* 2018; 9: 321 [PMID: 29692736 DOI: 10.3389/fphys.2018.00321.]
- 33 Sun T. Long noncoding RNAs act as regulators of autophagy in cancer. *Pharmacol Res* 2018; 129: 151-155 [PMID: 29133213 DOI: 10.1016/j.phrs.2017.11.009]
- 34 Wang CZ, Yan GX, Dong DS, Xin H, Liu ZY. LncRNA-ATB promotes autophagy by activating Yes-associated protein and inducing autophagy-related protein 5 expression in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2019; 25: 5310-5322 [PMID: 31558875 DOI: 10.3748/wjg.v25.i35.5310]
- 35 Plouffe SW, Meng Z, Lin KC, Lin B, Hong AW, Chun JV, Guan KL. Characterization of Hippo Pathway Components by Gene Inactivation. *Mol Cell* 2016; 64: 993-1008 [PMID: 27912098 DOI: 10.1016/j.molcel.2016.10.034]
- 36 Hu Y, Shin DJ, Pan H, Lin Z, Dreyfuss JM, Camargo FD, Miao J, Biddinger SB. YAP suppresses gluconeogenic gene expression through PGC1 α . *Hepatology* 2017; 66: 2029-2041 [PMID: 28714135 DOI: 10.1002/hep.29373]
- 37 Mao B, Hu F, Cheng J, Wang P, Xu M, Yuan F, Meng S, Wang Y, Yuan Z, Bi W. SIRT1 regulates YAP2-mediated cell proliferation and chemoresistance in hepatocellular carcinoma. *Oncogene* 2014; 33: 1468-1474 [PMID: 23542177 DOI: 10.1038/ncr.2013.88]
- 38 Straßburger K, Tiebe M, Pinna F, Breuhahn K, Teleman AA. Insulin/IGF signaling drives cell proliferation in part via Yorkie/YAP. *Dev Biol* 2012; 367: 187-196 [PMID: 22609549 DOI: 10.1016/j.ydbio.2012.05.008]
- 39 Peng C, Zhu Y, Zhang W, Liao Q, Chen Y, Zhao X, Guo Q, Shen P, Zhen B, Qian X, Yang D, Zhang JS, Xiao D, Qin W, Pei H. Regulation of the Hippo-YAP Pathway by Glucose Sensor O-GlcNAcylation. *Mol Cell* 2017; 68: 591-604.e5 [PMID: 29100056 DOI: 10.1016/j.molcel.2017.10.010]
- 40 Zhang X, Qiao Y, Wu Q, Chen Y, Zou S, Liu X, Zhu G, Zhao Y, Chen Y, Yu Y, Pan Q, Wang J, Sun F. The essential role of YAP O-GlcNAcylation in high-glucose-stimulated liver tumorigenesis. *Nat Commun* 2017; 8: 15280 [PMID: 28474680 DOI: 10.1038/ncomms15280]
- 41 Bhat KP, Salazar KL, Balasubramaniyan V, Wani K, Heathcock L, Hollingsworth F, James JD, Gumin J, Diefes KL, Kim SH, Turski A, Azodi Y, Yang Y, Doucette T, Colman H, Sulman EP, Lang FF, Rao G, Copray S, Vaillant BD, Aldape KD. The transcriptional coactivator TAZ regulates mesenchymal differentiation in malignant glioma. *Genes Dev* 2011; 25: 2594-2609 [PMID: 22190458 DOI: 10.1101/gad.176800.111]
- 42 Sorrentino G, Ruggeri N, Specchia V, Cordenonsi M, Mano M, Dupont S, Manfrin A, Ingallina E, Sommaggio R, Piazza S, Rosato A, Piccolo S, Del Sal G. Metabolic control of YAP and TAZ by the mevalonate pathway. *Nat Cell Biol* 2014; 16: 357-366 [PMID: 24658687 DOI: 10.1038/ncb2936]
- 43 Shu Z, Gao Y, Zhang G, Zhou Y, Cao J, Wan D, Zhu X, Xiong W. A functional interaction between Hippo-YAP signalling and SREBPs mediates hepatic steatosis in diabetic mice. *J Cell Mol Med* 2019; 23: 3616-3628 [PMID: 30821074 DOI: 10.1111/jcmm.14262]
- 44 Matés JM, Di Paola FJ, Campos-Sandoval JA, Mazurek S, Márquez J. Therapeutic targeting of glutaminolysis as an essential strategy to combat cancer. *Semin Cell Dev Biol* 2020; 98: 34-43 [PMID: 31100352 DOI: 10.1016/j.semcdb.2019.05.012]
- 45 Xie SC, Zhang JQ, Jiang XL, Hua YY, Xie SW, Qin YA, Yang YJ. LncRNA CRNDE facilitates epigenetic suppression of CELF2 and LATS2 to promote proliferation, migration and chemoresistance in hepatocellular carcinoma. *Cell Death Dis* 2020; 11: 676 [PMID: 32826865 DOI: 10.1038/s41419-020-02853-8]
- 46 Janse van Rensburg HJ, Azad T, Ling M, Hao Y, Snetsinger B, Khanal P, Minassian LM, Graham CH, Rauh MJ, Yang X. The Hippo Pathway Component TAZ Promotes Immune Evasion in Human Cancer through PD-L1. *Cancer Res* 2018; 78: 1457-1470 [PMID: 29339539 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-17-3139]
- 47 Dasari VR, Mazack V, Feng W, Nash J, Carey DJ, Gogoi R. Verteporfin exhibits YAP-independent anti-proliferative and cytotoxic effects in endometrial cancer cells. *Oncotarget* 2017; 8: 28628-28640 [PMID: 28404908 DOI: 10.18632/oncotarget.15614]
- 48 Noy R, Pollard JW. Tumor-associated macrophages: from mechanisms to therapy. *Immunity* 2014; 41: 49-61 [PMID: 25035953 DOI: 10.1016/j.immuni.2014.06.010]
- 49 Novikova MV, Khromova NV, Kopnin PB. Components of the Hepatocellular Carcinoma Microenvironment and Their Role in Tumor Progression. *Biochemistry (Mosc)* 2017; 82: 861-873 [PMID: 28941454 DOI: 10.1134/S0006297917080016]
- 50 Wang J, Rouse C, Jasper JS, Pendergast AM. ABL kinases promote breast cancer osteolytic metastasis by modulating tumor-bone interactions through TAZ and STAT5 signaling. *Sci Signal* 2016; 9: ra12 [PMID: 26838548 DOI: 10.1126/scisignal.aad3210]
- 51 Huang Z, Zhou JK, Wang K, Chen H, Qin S, Liu J, Luo M, Chen Y, Jiang J, Zhou L, Zhu L, He J, Li J, Pu W, Gong Y, Li J, Ye Q, Dong D, Hu H, Zhou Z, Dai L, Huang C, Wei X, Peng Y. PDLIM1 Inhibits Tumor Metastasis Through Activating Hippo Signaling in Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology* 2020; 71: 1643-1659 [PMID: 31509262 DOI: 10.1002/hep.30930]
- 52 Qiu B, Wei W, Zhu J, Fu G, Lu D. EMT induced by loss of LKB1 promotes migration and invasion of liver cancer cells through ZEB1-induced YAP signaling. *Oncol Lett* 2018; 16: 6465-6471 [PMID: 30405784 DOI: 10.3892/ol.2018.9445]
- 53 Hu H, Xu L, Luo SJ, Xiang T, Chen Y, Cao ZR, Zhang YJ, Mo Z, Wang Y, Meng DF, Yu L, Lin LZ, Zhang SJ. Retinal dehydrogenase 5 (RHD5) attenuates metastasis via regulating HIPPO/YAP signaling pathway in Hepatocellular Carcinoma. *Int J Med Sci* 2020; 17: 1897-1908 [PMID: 32788868 DOI: 10.7150/ijms.46091]

- 54 Ou H, Chen Z, Xiang L, Fang Y, Xu Y, Liu Q, Hu Z, Li X, Huang Y, Yang D. Frizzled 2-induced epithelial-mesenchymal transition correlates with vasculogenic mimicry, stemness, and Hippo signaling in hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci* 2019; 110: 1169-1182 [PMID: 30677195 DOI: 10.1111/cas.13949]
- 55 Xiao H, Jiang N, Zhou B, Liu Q, Du C. TAZ regulates cell proliferation and epithelial-mesenchymal transition of human hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci* 2015; 106: 151-159 [PMID: 25495189 DOI: 10.1111/cas.12587]
- 56 Han LL, Yin XR, Zhang SQ. miR-103 promotes the metastasis and EMT of hepatocellular carcinoma by directly inhibiting LATS2. *Int J Oncol* 2018; 53: 2433-2444 [PMID: 30272278 DOI: 10.3892/ijo.2018.4580]
- 57 Liu-Chittenden Y, Huang B, Shim JS, Chen Q, Lee SJ, Anders RA, Liu JO, Pan D. Genetic and pharmacological disruption of the TEAD-YAP complex suppresses the oncogenic activity of YAP. *Genes Dev* 2012; 26: 1300-1305 [PMID: 22677547 DOI: 10.1101/gad.192856.112]
- 58 Jiao S, Wang H, Shi Z, Dong A, Zhang W, Song X, He F, Wang Y, Zhang Z, Wang W, Wang X, Guo T, Li P, Zhao Y, Ji H, Zhang L, Zhou Z. A peptide mimicking VGLL4 function acts as a YAP antagonist therapy against gastric cancer. *Cancer Cell* 2014; 25: 166-180 [PMID: 24525233 DOI: 10.1016/j.ccr.2014.01.010]
- 59 Troilo A, Benson EK, Esposito D, Garib Singh RA, Reddy EP, Mungamuri SK, Aaronson SA. Angiomotin stabilization by tankyrase inhibitors antagonizes constitutive TEAD-dependent transcription and proliferation of human tumor cells with Hippo pathway core component mutations. *Oncotarget* 2016; 7: 28765-28782 [PMID: 27144834 DOI: 10.18632/oncotarget.9117]
- 60 Higashi T, Hayashi H, Kitano Y, Yamamura K, Kaida T, Arima K, Taki K, Nakagawa S, Okabe H, Nitta H, Imai K, Hashimoto D, Chikamoto A, Beppu T, Baba H. Statin attenuates cell proliferative ability via TAZ (WWTR1) in hepatocellular carcinoma. *Med Oncol* 2016; 33: 123 [PMID: 27734263 DOI: 10.1007/s12032-016-0845-6]
- 61 Wang Y, Justilien V, Brennan KI, Jamieson L, Murray NR, Fields AP. PKC ϵ regulates nuclear YAP1 localization and ovarian cancer tumorigenesis. *Oncogene* 2017; 36: 534-545 [PMID: 27321186 DOI: 10.1038/onc.2016.224]
- 62 Yu FX, Zhang Y, Park HW, Jewell JL, Chen Q, Deng Y, Pan D, Taylor SS, Lai ZC, Guan KL. Protein kinase A activates the Hippo pathway to modulate cell proliferation and differentiation. *Genes Dev* 2013; 27: 1223-1232 [PMID: 23752589 DOI: 10.1101/gad.219402.113]
- 63 Zhao Y, Yang X. The Hippo pathway in chemotherapeutic drug resistance. *Int J Cancer* 2015; 137: 2767-2773 [PMID: 25348697 DOI: 10.1002/ijc.29293]
- 64 Zhou Z, Hu T, Xu Z, Lin Z, Zhang Z, Feng T, Zhu L, Rong Y, Shen H, Luk JM, Zhang X, Qin N. Targeting Hippo pathway by specific interruption of YAP-TEAD interaction using cyclic YAP-like peptides. *FASEB J* 2015; 29: 724-732 [PMID: 25384421 DOI: 10.1096/fj.14-262980]
- 65 Zhu H, Wang DD, Yuan T, Yan FJ, Zeng CM, Dai XY, Chen ZB, Chen Y, Zhou T, Fan GH, Ying M, Cao J, Luo P, Liu XJ, Hu Y, Peng Y, He Q, Yang B. Multikinase Inhibitor CT-707 Targets Liver Cancer by Interrupting the Hypoxia-Activated IGF-1R-YAP Axis. *Cancer Res* 2018; 78: 3995-4006 [PMID: 29669759 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-17-1548]
- 66 Suemura S, Kodama T, Myojin Y, Yamada R, Shigekawa M, Hikita H, Sakamori R, Tatsumi T, Takehara T. CRISPR Loss-of-Function Screen Identifies the Hippo Signaling Pathway as the Mediator of Regorafenib Efficacy in Hepatocellular Carcinoma. *Cancers (Basel)* 2019; 11 [PMID: 31540262 DOI: 10.3390/cancers11091362]
- 67 郭立文, 邵国良, 罗君, 郝伟远, 姚征, 郑家平. YAP调控肝癌细胞增殖活性及对索拉非尼敏感性的影响. *中华肿瘤杂志* 2018; 40: 818-823 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2018.11.004]
- 68 Zhou Y, Wang Y, Zhou W, Chen T, Wu Q, Chutturghoon VK, Lin B, Geng L, Yang Z, Zhou L, Zheng S. YAP promotes multi-drug resistance and inhibits autophagy-related cell death in hepatocellular carcinoma via the RAC1-ROS-mTOR pathway. *Cancer Cell Int* 2019; 19: 179 [PMID: 31337986 DOI: 10.1186/s12935-019-0898-7]
- 69 Chen M, Wu L, Tu J, Zhao Z, Fan X, Mao J, Weng Q, Wu X, Huang L, Xu M, Ji J. miR-590-5p suppresses hepatocellular carcinoma chemoresistance by targeting YAP1 expression. *EBioMedicine* 2018; 35: 142-154 [PMID: 30111512]

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 © 2022 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.

“悬吊法”在胃底固有肌层肿瘤内镜全层切除术中的应用

王超, 王柏清, 李甜甜, 王珏磊, 孙光斌

王超, 王柏清, 李甜甜, 王珏磊, 孙光斌, 天津市第五中心医院消化内科 天津市 300450

王超, 医师, 2013年大连医科大学硕士, 主要从事消化内镜诊断和治疗方面工作。

作者贡献分布: 查阅文献及手稿的写作由王超完成; 手术操作由孙光斌完成; 资料收集由王超、王柏清、李甜甜、王珏磊共同完成。

通讯作者: 孙光斌, 主任医师, 300450, 天津市滨海新区浙江路41号, 天津市第五中心医院消化内科。sun19660901@sina.com

收稿日期: 2021-10-29

修回日期: 2021-11-23

接受日期: 2021-12-20

在线出版日期: 2022-01-08

Clinical application of “suspension method” in endoscopic full-thickness resection for muscularis propria tumors of the gastric fundus

Chao Wang, Bai-Qing Wang, Tian-Tian Li, Jue-Lei Wang, Guang-Bin Sun

Chao Wang, Bai-Qing Wang, Tian-Tian Li, Jue-Lei Wang, Guang-Bin Sun, Department of Gastroenterology, The Fifth Central Hospital of Tianjin, Tianjin 300450, China

Corresponding author: Guang-Bin Sun, Chief Physician, Department of Gastroenterology, The Fifth Central Hospital of Tianjin, No. 41 Zhejiang Road, Binhai New Area, Tianjin 300450, China. sun19660901@sina.com

Received: 2021-10-29

Revised: 2021-11-23

Accepted: 2021-12-20

Published online: 2022-01-08

Abstract

BACKGROUND

With the development of endoscopic technology, clinicians often use endoscopic full-thickness resection (EFTR) for

the treatment of gastric muscularis propria tumors, but traditional methods have many disadvantages for gastric fundus submucosal tumors. Using suspension method to assist EFTR can solve the disadvantages of traditional methods, but there are few clinical studies on its efficacy and safety.

AIM

To investigate the clinical value of “suspension method” in EFTR for muscularis propria tumors of the gastric fundus.

METHODS

A retrospective analysis was performed on the clinical data of 22 patients with muscularis propria tumors in the gastric fundus who underwent EFTR at the Gastroenterology Department of Tianjin Fifth Central Hospital from August 2017 to June 2021. According to the surgical method used, the patients were divided into a traditional EFTR group and a modified “suspension method” + EFTR group. Operative time, intraoperative bleeding, wound suture time, and hospital stay were compared between the two groups.

RESULTS

The operative time, intraoperative bleeding, and wound suture time in the modified “suspension method” + EFTR group were significantly lower than those in the traditional EFTR group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

“Suspension method” combined with EFTR can shorten the operation time and wound suture time, and decrease the intraoperative bleeding. It is a safe, feasible, and effective method for the treatment of muscularis propria tumors of the gastric fundus, and is suitable for clinical application.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing

Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric fundus; Muscularis propria; Submucosal tumor; Endoscopic full-thickness resection; Suspension method

Citation: Wang C, Wang BQ, Li TT, Wang JL, Sun GB. Clinical application of “suspension method” in endoscopic full-thickness resection for muscularis propria tumors of the gastric fundus. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2022; 30(1): 43-48

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i1/43.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i1.43>

摘要

背景

随着内镜技术的发展, 对于起源于固有肌层的胃黏膜下肿瘤(submucosal tumor, SMT)临床医师常采用内镜全层切除术(endoscopic full-thickness resection, EFTR)切除; 然而对于胃底黏膜下肿瘤应用传统方法有诸多缺点, 应用悬吊法辅助EFTR可解决传统方法的弊端, 对其效果及安全性的临床研究尚不多。

目的

探讨“悬吊法”在胃底固有肌层肿瘤内镜全层切除术中的应用价值。

方法

回顾性分析天津市第五中心医院消化内科2017-08/2021-06期间22例胃底固有肌层肿瘤的患者接受EFTR的临床资料。按不同手术方式分为传统EFTR组和改良“悬吊法”+EFTR组。对照组12例患者进行传统EFTR, 观察组10例患者进行改良“悬吊法”+EFTR。比较两组方法的手术时间、术中出血量、创面缝合时间、住院时间。

结果

观察组比对照组患者手术时间、创面缝合时间短, 术中出血量少, 两组间具有统计学差异($P < 0.05$)。

结论

“悬吊法”+EFTR可更好地缩短手术时间及创面缝合时间, 降低术中出血量, 对于治疗胃底固有肌层肿瘤是一种安全的、可行的、有效的方法, 适合在临床应用。

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胃底; 固有肌; 黏膜下肿瘤; 内镜全层切除术; 悬吊法

核心提要: 随着内镜技术的发展, 无腹腔镜辅助的内镜全层切除术越来越多的应用于临床, 尤其适用于起源于固

有肌层、突向浆膜下或部分腔外生长的肿瘤, 应用悬吊法辅助完成内镜全层切除术可使手术操作视野清晰, 防止肿瘤漏入腹腔以及避免伤及邻近脏器等优点, 值得在临床推广。

文献来源: 王超, 王柏清, 李甜甜, 王珏磊, 孙光斌. “悬吊法”在胃底固有肌层肿瘤内镜全层切除术中的应用. *世界华人消化杂志* 2022; 30(1): 43-48

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i1/43.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i1.43>

0 引言

随着内镜技术和内镜设备的发展, 以及患者对于微创手术的需求, 内镜治疗的适应症不断扩大; 对于起源较为表浅且凸向腔内的胃黏膜下肿瘤(submucosal tumor, SMT)可通过内镜下圈套切除或内镜黏膜下剥离术安全切除, 对于起源于固有肌层或更深层伴或不伴部分凸向腔外的胃SMT可通过内镜全层切除术(endoscopic full-thickness resection, EFTR)完整切除。2009年我国中山医院周平红教授首次在国际报道了无腹腔镜辅助的内镜全层切除固有肌层肿瘤^[1]。EFTR可完整切除消化道管壁来源的, 特别是固有肌层深层的病变, 但该技术难度大, 且切除肿瘤位置深, 在操作过程中往往视野不佳操作困难, 切除过程中有漏入腹腔造成种植播散的风险, 国内学者^[2-4]曾报道使用双钳道内镜体外牙线牵引辅助EFTR治疗, 受该技术启发, 我院使用单钳道内镜皮圈牵引辅助EFTR悬吊肿物, 该操作方法既可使操作视野清晰, 又可防止肿瘤漏入腹腔以及避免伤及邻近脏器。本文旨在探讨“悬吊法”+EFTR在胃底固有肌层肿瘤切除中有效性及安全性。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2017-08/2021-06期间于天津市第五中心医院行胃镜检查确诊为胃底黏膜下隆起的22例临床资料进行分析。对照组12例患者采用传统EFTR治疗, 观察组10例患者采用“悬吊法”+EFTR, 对照组男性7例, 女性5例, 年龄(38-65)岁, 观察组男性4例, 女性6例, 年龄(45-72)岁。所有患者术前均接受超声胃镜检查, 确定肿瘤的起源及大小; 均接受腹部CT检查评估肿瘤与周围脏器关系(图1)。纳入标准如下: (1)经超声胃镜检查评估病灶起源于固有肌层或更深层且无恶性征象; (2)经腹部CT评估病灶与邻近脏器无粘连, 无远处转移; (3)患者愿意接受内镜下治疗且无严重心肺功能疾病, 无凝血功能障碍。医院医学伦理委员会批准, 患者术前签署知情同意书, 并告知可能获得的益处和风险。

手术器械: 单钳道治疗胃镜带附送水(GIF-HQ290, 奥林巴公司), 透明帽(D-201-13404), 勾刀(KD-

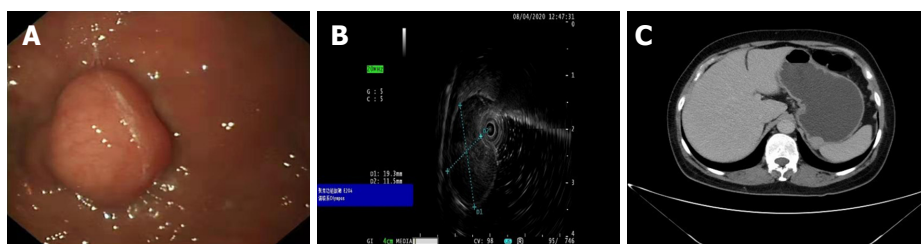


图1 术前检查。A: 胃镜, 胃底可见一黏膜下隆起, 大小约1.5 cm; B: 超声胃镜, 病变来源于固有肌层, 呈不均匀回声, 根部及部分层面与浆膜层分界欠清晰, 横切面大小约2.0 cm × 1.2 cm; C: 全腹CT, 胃底部后壁可见类圆形结节, 最大截面约22.4 mm × 17.8 mm, 病变同时突入胃内外, 局部与脾上缘分界不清。

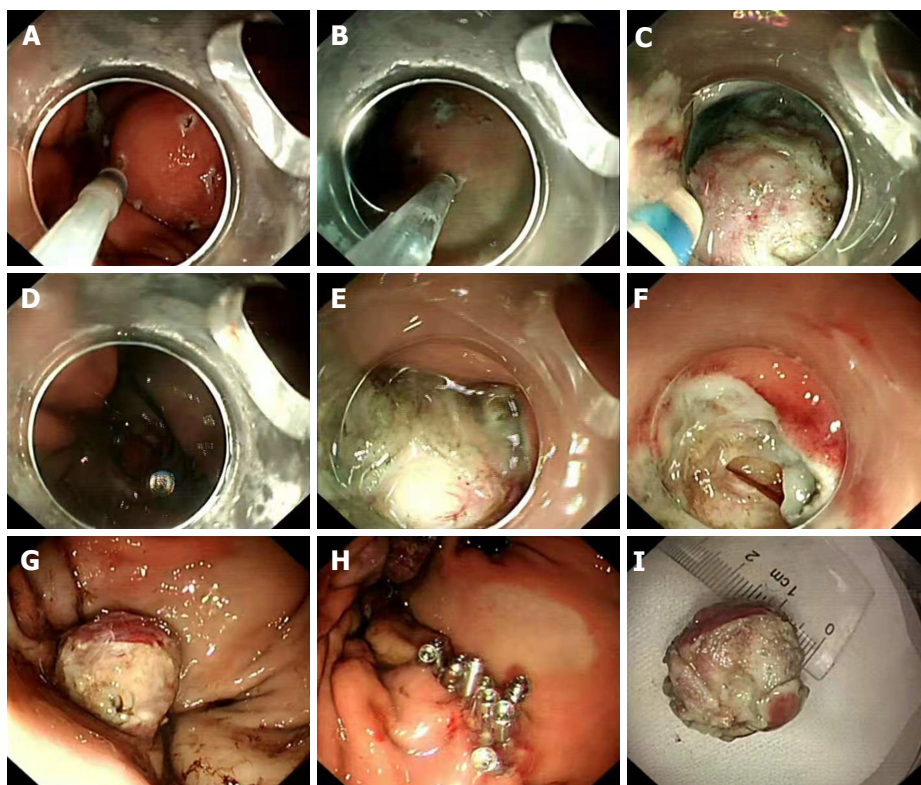


图2 操作过程。A: 标记肿瘤; B: 黏膜下注射; C: 切开暴露肿瘤; D: 钛夹带皮圈悬吊肿瘤; E: 悬吊后暴露肿瘤根部; F: 全层切除过程中形成“主动穿孔”; G: 全层切除肿瘤; H: 钛夹缝合创面; I: 切除后的肿瘤。

620LR), Dual刀(KD-650L), 高频止血钳(FD-410LR), 注射针(NM-4L-1), 钛夹(HA-I-1及HA-II-1), 圈套器(AG-5074-242), 日本奥林巴斯公司CO₂气泵, 德国ERBE VIO 200D高频电刀工作站。

1.2 方法

1.2.1 术前准备: 所有患者术前均停抗凝药物1周, 完善血常规、凝血功能、肿瘤标志物、心肺功能等检查。所有手术均由同一具有专业资质的医生完成, 均于手术室气管插管全麻下进行, 术中均使用CO₂气, 患者取左侧卧位。

1.2.2 观察组手术操作步骤(图2): ①标记及注射: 胃镜前端安置透明帽, 进镜确定肿瘤位置, 以Dual刀环形标记肿瘤边界, 黏膜下注射生理盐水+美兰; ②切开: 以Dual

刀沿标记点环周切开黏膜, 边注射边剥离, 并用热止血钳电凝出血或裸露血管; ③悬吊: 剥离至肿瘤根部, 退出内镜, 将钛夹自胃镜活检孔道送出, 将皮圈(扎头发用皮圈)挂于钛夹两臂中间, 后夹闭钛夹退至透明帽内, 将钛夹及皮圈一起送入肿瘤处, 以钛夹带皮圈夹住肿瘤顶端黏膜并释放钛夹, 再次送入一枚钛夹, 夹住皮圈另一端, 向肿瘤远端牵拉皮圈使肿瘤外翻, 当肿瘤根部视野暴露清晰时, 以钛夹带皮圈夹住附近胃黏膜并释放, 应用“悬吊法”将肿瘤悬吊提起; ④全层切除: 以Dual刀或IT刀继续沿肿瘤边缘边注射边剥离, 肿瘤位于固有肌深层, 与浆膜面无法分离, 行胃壁全层切除术, 形成“主动穿孔”(肿瘤剥离过程中可先用钛夹夹闭穿孔创面), 将肿瘤完整剥离; ⑤缝合: 以钛夹夹闭缝合剩余创面, 观察胃

表 1 两组患者基线资料比较

基线资料	观察组	对照组	<i>t</i>	<i>P</i>
<i>n</i>	10	12		
男/女/例	4/6	7/5		0.670
年龄(岁, mean ± SD)	55.75 ± 8.39	58.30 ± 8.90	0.690	0.498
瘤体大小[mm, (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	0.9(0.8, 1.5)	0.65(0.5, 1.2)		0.061

表 2 两组患者围术期指标对比

围术期指标	观察组(<i>n</i> = 10)	对照组(<i>n</i> = 12)	<i>t</i>	<i>P</i>
手术时间(min, mean ± SD)	55.20 ± 9.90	87.58 ± 10.79	7.27	0.000
出血量(mL, mean ± SD)	7.20 ± 3.68	15.66 ± 2.13	2.12	0.047
缝合时间(min, mean ± SD)	11.40 ± 2.41	17.67 ± 5.65	3.482	0.003
住院时间(d, mean ± SD)	5.80 ± 0.92	6.75 ± 1.22	2.032	0.056
术后发热(发热/正常)	1/9	3/9		0.594
拔胃管时间[d, (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	2.5(2, 3)	3(3, 3)		0.232

腔充气良好,吸引胃腔内气体,将标本取出,退镜结束操作。所有患者在手术操作过程中均采用CO₂泵送气;⑥术后标本处理:观察切除标本包膜是否完整,浸泡于含有福尔马林溶液的标本袋中,送病理。

1.3 术后处理 术后禁食水(48-72) h,留置胃肠减压,给予抗感染、抑酸及营养补液支持治疗。观察有无发热、腹痛、腹膜刺激征、呕血、黑便等情况。术后(48-72) h若无不适症状,可拔除胃管,进食流食并逐渐过渡饮食,出院后口服质子泵抑制剂2月。

1.4 随访 术后6月、12月复查胃镜,对疑有复发的患者完善超声胃镜及全腹CT检查。术后病理间质瘤17例(77.3%),神经鞘瘤1例(4.5%),平滑肌瘤3例(13.6%),脂肪瘤1例(4.5%),其中间质瘤病理均为极低危险度,核分裂像<5个/50 HPF。术后6月、12月随访均未发现复发及远处转移。

1.5 观察指标 ①基线资料:性别、年龄、瘤体大小;②围术期指标:手术时间、术中出血量、创面缝合时间、平均住院时间、术后胃管拔除时间。

统计学处理 采用统计学软件SPSS 23.0进行所有数据统计。满足正态分布的计量资料采用mean±SD表示,两组比较采用独立样本*t*检验;不满足正态分布的计量资料采用*M*(*P*₂₅, *P*₇₅),两组比较采用Mann-Whitney *U*检验;定性资料两组间比较采用Fisher确切概率法;*P*<0.05为两组间有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料 观察组性别、年龄、瘤体大小等基线资料与对照组无统计学差异;见表1。

2.2 围术期指标 两组手术时间、创面缝合时间、术中出血量比较,差异有统计学意义(*P*<0.05),“悬吊法”+EFTR较传统EFTR手术时间、创面缝合时间短,术中出血量少;两组住院时间及术后拔除胃管时间比较,差异无统计学意义。见表2。

3 讨论

以往对于起源于固有肌层的胃SMT行内镜黏膜下剥离术成功率有限,常常需要外科手术治疗;随着内镜微创技术的发展,EFTR可对起源于固有肌层、肿瘤突向浆膜下或部分腔外生长的肿瘤进行完整切除^[5];该技术优势在于不用进行消化道的切除和重建,没有改变消化道的结构,最大限度的保留了消化道的正常生理结构,这与病人的意愿是不谋而合的。

随着对全层切除术的不断探索和改进,中山医院周平红教授于2009年^[6,7]首次在国际报道了无腔镜辅助的内镜下全层切除固有肌层肿瘤,26例患者均完成EFTR,切除率100%。王光林等^[8]报道25例胃巨大间质瘤患者行EFTR,其中1例肿瘤大于5 cm经EFTR完整切除,另2例大于5 cm肿瘤因术中出血无法控制转外科手术;因此建议直径小于5 cm,包膜完整,无浸润或远处转移可行EFTR治疗。Zhao等^[9]对216例胃间质瘤病人分别行EFTR、腹腔镜和外科手术,发现EFTR术后并发症明显减少,住院时间短、费用低。

本研究22例患者均经超声胃镜及全腹CT评估明确肿瘤大小、界限、起源层次、与周围脏器的关系及区域淋巴结,最终均行EFTR且完整切除;患者术后均无明显腹痛,无腹膜刺激征、呕血、黑便等情况;其中4例患

者出现术后发热, 体温均低于38℃, 观察组1例, 对照组3例, 给予抗感染治疗后体温均降至正常, 两组间比较无统计学意义. Jain等人^[10]Meta分析中回顾起源于固有肌层的胃肿瘤EFTR的平均成功率为96.8%, 平均手术时间37 min-105 min, 多数研究总的并发症发生率低, 常见为腹胀、发热、局部腹膜炎等, 最常见的组织学诊断为胃肠道间质瘤和平滑肌瘤, 这与我们的研究基本一致.

本研究22例胃肿瘤均位于胃底, 胃底是内镜下切除和闭合极具挑战的部位, 因其需要极端的倒转内镜^[11], Lu^[12]等认为单钳道内镜下体外牵引技术是胃困难部位EFTR十分安全、有效的辅助手段. 其中观察组中有4例患者SMT突向腔外且与脾脏紧邻(最终病理证实为胃间质瘤)(图1), 对于行传统EFTR极易伤及脾脏, 应用改良EFTR即“悬吊术”+EFTR, 将肿瘤完整剥离且未伤及脾脏; 此方法中仅用到钛夹、皮圈, 都是平时临床常用的内镜器械, 容易获得、操作简单且成本低. 通过观察两组围手术期指标发现, 观察组的手术时间、缝合时间及术中出血量等指标明显优于对照组, 总结此方法有如下优点: (1)改良EFTR采用单钳道内镜即可操作, 无需更换双钳道内镜, 操作简单、缩短了手术时间; (2)应用皮圈悬吊肿瘤, 术者在倒镜操作时不受影响, 且皮圈张力及韧性大, 在悬吊时通过牵拉皮圈调整方向, 使操作视野清晰暴露; (3)应用钛夹带皮圈将肿瘤牵拉提起, 防止肿瘤完整剥离时通过“主动穿孔”掉入腹腔; (4)本研究中有4例患者胃SMT突向腔外且与脾脏紧邻, 应用“悬吊法”将肿瘤悬吊起来, 防止肿瘤切除过程中伤及邻近脏器; (5)改良EFTR可将手术视野充分暴露, 于可视下预先处理裸露血管, 降低出血风险; (6)当肿瘤切除过程中出现“主动穿孔”而瘤体未全部被剥离时即可缝合缺损创面, 这样防止更多的气体漏入腹腔导致胃腔塌陷手术视野不佳, 同时防止因更多胃液漏入腹腔所致的并发症. 相较传统的体外牙线牵引, 此方法的最大的优势在于操作过程中通过牵拉皮圈随意调整悬吊方向, 增加了悬吊过程的灵活性及稳定性. 此研究中所入选的病例病变均位于胃底, 因胃底张力大、操作时需倒转镜身, 当操作过程中出现“主动穿孔”后肿瘤极易漏入腹腔; 于此位置采用“悬吊法”我们均获得了完整的标本, 提示了此方法的安全性和有效性. 但我们所选取的样本量小, 位置存在偏倚, 这是此方法的局限点.

4 结论

总之, “悬吊法”用于辅助EFTR是一种安全的、可行的、有效的方法, 可缩短手术时间及创面缝合时间, 降低术中出血量, 此技术与传统技术相比有很多优点, 值得在临床推广应用. 但本文所研究的样本量小且存在偏倚, 我们仍希望在今后的临床工作中对该技术不断研究

并改进.

文章亮点

实验背景

随着超声内镜技术的成熟发展, 越来越多的胃黏膜下肿瘤(submucosal tumor, SMT)被发现, 部分肿瘤具有潜在恶变的风险, 长期定期的监测给患者带来了巨大的精神和经济压力, 传统的治疗方法主要为腹腔镜辅助下胃楔形切除术, 但因其有创伤大、费用高、部分肿瘤定位不准确等弊端.

实验动机

对于起源于胃底固有肌层的肿瘤, 内镜医师往往采用内镜全层切除术(endoscopic full-thickness resection, EFTR), 传统EFTR切除过程中有视野不清、肿瘤易漏入腹腔、创面缝合困难等缺点, 本研究采用悬吊法+EFTR解决了传统治疗方法中的诸多问题, 该方法操作简单易行, 效果显著.

实验目标

本研究的主要目标是比较悬吊法+EFTR与传统EFTR的围手术期指标, 为临床治疗胃底固有肌层肿瘤提供新的方法.

实验方法

通过纳入排除标准选取22例临床患者资料, 比较悬吊法+EFTR与传统EFTR的手术时间、创面缝合时间、术中出血量、住院时间, 通过两组独立样本t检验统计学方法, 验证了悬吊法+EFTR的可行性及应用价值.

实验结果

本研究发现悬吊法+EFTR可缩短手术时间及创面缝合时间, 降低术中出血量, 术后随访未发现复发及远处转移.

实验结论

应用“悬吊法”辅助EFTR是安全且有效的, 具有良好的临床应用价值, 值得推广.

展望前景

本研究为单中心回顾性研究, 存在纳入样本量较小且位置偏倚等不足, 在未来还需进一步扩大样本量, 可进行多中心的前瞻性研究进一步论证.

5 参考文献

- 1 周平红, 姚礼庆, 秦新裕. 无腹腔镜辅助的内镜全层切除术治疗源于固有肌层的胃黏膜下肿瘤. 中华消化内镜杂志 2009; 26: 617-621

- [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2009.12.001]
- 2 刘靖正, 胡健卫, 任重, 朱俊宇, 刘祖强, 钟芸诗, 徐美东, 周平红. 体外牙线牵引辅助在内镜全层切除术治疗胃黏膜下肿瘤中的应用. 中国内镜杂志 2017; 9: 94-98 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-1989.2017.09.018]
 - 3 刘靖正, 钟芸诗, 周平红, 姚礼庆. 体外牵引技术辅助内镜黏膜下剥离术治疗胃角及胃窦早癌二例. 中华消化内镜杂志 2014; 31: 288-289 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2014.05.017]
 - 4 蔡世伦, 钟芸诗, 周平红, 姚礼庆. 牙线牵引辅助在内镜黏膜下剥离术治疗直肠肿瘤中的应用体会. 中华胃肠外科杂志 2014; 17: 612-613 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2014.06.022]
 - 5 周平红, 钟芸诗, 李全林. 中国消化道黏膜下肿瘤内镜诊治专家共识(2018). 中华消化内镜杂志 2018; 35: 536-546 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2018.08.002]
 - 6 周平红, 姚礼庆, 徐美东, 钟芸诗, 马丽黎, 张轶群, 陈巍峰, 秦新裕. 无腹腔镜辅助的内镜全层切除术治疗胃黏膜下肿瘤. 国际腔镜外科会议暨北京国际微创外科论坛 2009
 - 7 Zhou PH, Yao LQ, Qin XY, Cai MY, Xu MD, Zhong YS, Chen WF, Zhang YQ, Qin WZ, Hu JW, Liu JZ. Endoscopic full-thickness resection without laparoscopic assistance for gastric submucosal tumors originated from the muscularis propria. *Surg Endosc* 2011; 25: 2926-2931 [PMID: 21424195 DOI: 10.1007/s00464-011-1644-y]
 - 8 王光林, 冯先才, 何前进, 张晨露. 内镜切除治疗巨大胃间质瘤的临床效果及安全性分析. 临床外科杂志 2016; 6: 434-436 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-6483.2016.06.013]
 - 9 Zhao Y, Pang T, Zhang B, Wang L, Lv Y, Ling T, Zhang X, Huang Q, Xu G, Zou X. Retrospective Comparison of Endoscopic Full-Thickness Versus Laparoscopic or Surgical Resection of Small (≤ 5 cm) Gastric Gastrointestinal Stromal Tumors. *J Gastrointest Surg* 2020; 24: 2714-2721 [PMID: 31823317 DOI: 10.1007/s11605-019-04493-6]
 - 10 Jain D, Mahmood E, Desai A, Singhal S. Endoscopic full thickness resection for gastric tumors originating from muscularis propria. *World J Gastrointest Endosc* 2016; 8: 489-495 [PMID: 27499831 DOI: 10.4253/wjge.v8.i14.489]
 - 11 Modayil RJ, Zhang X, Khodorskiy D, Stavropoulos SN. Advanced resection and closure techniques for endoscopic full-thickness resection in the gastric fundus. *VideoGIE* 2020; 5: 61-63 [PMID: 32051911 DOI: 10.1016/j.vgie.2019.11.001]
 - 12 Lu J, Jiao T, Li Y, Zheng M, Lu X. Facilitating retroflexed endoscopic full-thickness resection through loop-mediated or rope-mediated countertraction (with videos). *Gastrointest Endosc* 2016; 83: 223-228 [PMID: 26364964 DOI: 10.1016/j.gie.2015.08.063]

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 © 2022 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

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

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

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

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

直接抗病毒药物治疗慢性丙型肝炎48周临床观察

刘刚, 刘芳, 向慧玲, 张亚苹, 史利利, 叶青, 吕洪敏, 梁静

刘刚, 天津市南开区三潭医院消化科 天津市 300190, 天津医科大学三中心临床学院 天津市 300170

刘芳, 向慧玲, 张亚苹, 史利利, 叶青, 吕洪敏, 梁静, 天津医科大学三中心临床学院, 天津市第三中心医院消化肝病科 天津市 300170

刘刚, 医师, 研究生, 研究方向为肝病科.

作者贡献分布: 本课题由梁静设计并负责数据统计分析; 研究过程、数据整理及论文书写由刘刚完成; 病例收集由刘芳、向慧玲、张亚苹、叶青及吕洪敏负责; 患者随访由史利利负责.

通讯作者: 梁静, 博士, 主任医师, 300170, 天津市河东区津塘路83号, 天津医科大学三中心临床学院, 天津市第三中心医院消化科. haolele77@sina.com

收稿日期: 2021-09-14

修回日期: 2021-10-21

接受日期: 2021-12-20

在线出版日期: 2022-01-08

Clinical effects of 48 weeks of direct antiviral therapy for chronic hepatitis C

Gang Liu, Fang Liu, Hui-Ling Xiang, Ya-Ping Zhang, Li-Li Shi, Qing Ye, Hong-Min Lv, Jing Liang

Gang Liu, Department of Gastroenterology, Tianjin Nankai District Santan Hospital, Tianjin 300190, China; The Third Central Clinical College of Tianjin Medical University, Tianjin 300170, China

Fang Liu, Hui-Ling Xiang, Ya-Ping Zhang, Li-Li Shi, Qing Ye, Hong-Min Lv, Jing Liang, Department of Hepatology, The Third Central Clinical College of Tianjin Medical University, Tianjin Third Central Hospital, Tianjin 300170, China

Corresponding author: Jing Liang, PhD, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Third Central Hospital of Tianjin Medical University, 83 Jintang Road, Hedong District, Tianjin 300170, China. haolele77@sina.com

Received: 2021-09-14

Revised: 2021-10-21

Accepted: 2021-12-20

Published online: 2022-01-08

Abstract

BACKGROUND

Chronic hepatitis C is a global public health problem. With the application of direct acting antiviral (DAA) drugs in China, DAA therapy has become the first-line antiviral regimen for chronic hepatitis C (CHC) in China. However, there is a lack of real-world long-term efficacy data after DAA treatment.

AIM

To observe the virological response and clinical efficacy of DAA therapy in patients with CHC.

METHODS

Patients with newly diagnosed chronic hepatitis C who received DAA treatment at Tianjin Third Central Hospital from April 1, 2018 to April 30, 2020 were collected continuously. The virological response, liver function, creatinine, liver stiffness, aspartate aminotransferase (AST)-platelet ratio index (APRI), and clinical outcomes were evaluated at baseline, 12 and 48 wk after treatment, and the end of treatment.

RESULTS

A total of 291 patients with CHC treated with DAA were collected, of whom 145 completed antiviral therapy and were followed for 48 wk. The patients with liver cirrhosis accounted for 28.3%, and those infected by genotypes 1b, 2a, 3a, and 6A accounted for 78.0%, 17.2%, 2.8%, and 2.0%, respectively. The proportion of patients with sustained virological response (SVR) was 97.9%, 97.2%, and 100% at 12 and 48-week after treatment and at the end of DAA treatment, respectively. The SVR at 48 wk in patients infected by genotypes 1b, 2a,

3a, and 6A was 97.3%, 96%, 100%, and 100%, respectively. Compared with baseline values, the normalization rates of alanine aminotransferase (ALT), AST, total bilirubin (TBIL), and albumin (ALB) were 93.2%, 91.7%, 73.3%, and 97.7%, respectively. After 48 wk of treatment, liver stiffness (LSM) and APRI were significantly decreased compared with baseline values (LSM: 12.5 kpa vs 10.2 kpa, $P < 0.01$; APRI: 0.34 vs 0.13, $P < 0.01$), and decreased significantly in both the cirrhotic group and non-cirrhotic group ($P < 0.05$). During the 48-wk follow-up period, four (2.8%) patients with CHC progressed to cirrhosis, eight (5.6%) with cirrhosis progressed to decompensated cirrhosis, and three (2.1%) with cirrhosis developed hepatocellular carcinoma (HCC).

CONCLUSION

The overall SVR rate to 48 wk of DAA treatment in patients with chronic hepatitis C in the real world is higher, and liver function, liver stiffness, and APRI value can be significantly improved. A small portion of patients may develop HCC.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Chronic hepatitis C; Direct acting antiviral drugs; Sustained virus response rate; Liver stiffness

Citation: Liu G, Liu F, Xiang HL, Zhang YP, Shi LL, Ye Q, Lv HM, Liang J. Clinical effects of 48 weeks of direct antiviral therapy for chronic hepatitis C. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2022; 30(1): 49-55
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i1/49.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i1.49>

摘要

背景

慢性丙型肝炎(chronic hepatitis C, CHC)是全球公共卫生问题, 随着直接抗病毒药(direct antiviral therapy, DAA)在中国的应用, DAA药物成为目前国内慢性丙型肝炎抗病毒一线方案, 但目前真实世界DAA治疗后长期疗效数据尚少。

目的

观察慢性丙型肝炎患者接受直接抗病毒药物抗病毒治疗后48 wk病毒学应答及临床疗效。

方法

连续收集2018-04-01/2020-04-30在天津市第三中心医院接受DAA治疗的初治CHC患者, 评估治疗基线、治疗结束、治疗后12 wk及48 wk的病毒学应答及肝肾功能、肝硬度、APRI及临床结局。

结果

共收集291例应用DAA治疗的CHC患者, 纳入145例完成抗病毒治疗及随访的CHC患者进入本研究。其中肝硬化患者占28.3%, 基因型1b、2a、3a、6a分

别占78.0%、17.2%、2.8%、2.0%。DAA治疗结束、治疗后12 wk及48 wk获得持续病毒学应答(sustained virological response, SVR)比例分别为100%、97.9%和97.2%, 其中基因型1b、2a、3a、6a的SVR48分别为97.3%、96%、100%、100%。治疗结束后48 wk与基线相比较, 丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶、总胆红素及白蛋白的复常率分别为93.2%、91.7%、73.3%及97.7%。治疗结束后48 wk肝硬度(liver stiffness measurement, LSM)及APRI与基线水平相比均明显下降(LSM 12.5 vs 10.2kpa $P < 0.01$; APRI 0.34 vs 0.13 $P < 0.01$), 肝硬化组及非肝硬化组患者均有明显下降($P < 0.05$)。48 wk随访期间, 其中4例(2.8%) CHC患者进展为肝硬化, 8例(5.6%)肝硬化患者进展为肝硬化失代偿, 3例(2.1%)肝硬化患者发生新发肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)。

结论

本研究真实世界中慢性丙型肝炎患者应用DAA治疗后48 wk, 总体病毒持续应答率较高, 肝功能、肝硬度及APRI值均明显改善。2.1%患者出现新发HCC。

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 慢性丙型肝炎; 直接抗病毒药; 病毒应答率; 肝硬度

核心提要: 本文为慢性丙型肝炎应用直接抗病毒药物治疗后真实世界研究, 纳入145例完成抗病毒治疗疗程及48w随访的慢性丙型肝炎患者, 对治疗期间病毒学应答、肝肾功能、临床疗效及结局的评价。

文献来源: 刘刚, 刘芳, 向慧玲, 张亚苹, 史利利, 叶青, 吕洪敏, 梁静. 直接抗病毒药物治疗慢性丙型肝炎48周临床观察. *世界华人消化杂志* 2022; 30(1): 49-55

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i1/49.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i1.49>

0 引言

慢性丙型肝炎(chronic hepatitis C, CHC)是进展为肝硬化、肝癌的重要病因, 全球大约1.5亿人感染丙肝病毒(hepatitis C virus, HCV)^[1]。在2020年, 中国HCV感染者约1000万人^[2], 且近年来报道丙型肝炎病例呈平稳增长趋势。直接抗病毒药物(direct-acting antiviral agents, DAAs)的出现极大提高了丙型肝炎治疗效果, 由于其高效、耐受性好及短疗程的优点已经成为CHC的一线治疗方案。随着我国直接抗病毒治疗的开展, 慢性丙肝患者应用DAA治疗的病毒应答率可达98.39%, 约95.65%患者可获得12 wk病毒学应答^[3], 但由于我国应用DAA治疗时间较

欧美国家晚, 真实世界中DAA治疗后临床长期获益的报道较少, 本研究旨在观察慢性丙型肝炎患者在DAA治疗后48 wk病毒应答情况及肝功能及临床指标改变。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 研究对象: 本研究为非干预性前瞻性观察研究, 连续纳入2018-04-01/2019-04-30就诊于天津市第三中心医院, 接受无干扰素的初治DAA治疗的患者, 对完成治疗疗程及随访48 wk患者进行疗效评估。治疗方案选择参照《丙型肝炎防治指南2015年最新版》^[4]、《2018欧洲肝病学会慢性丙型肝炎指南》^[5]。

1.1.2 纳入标准: 年龄 ≥ 18 wk岁, 经血清检测确诊为慢性丙型肝炎的患者, 定义为抗HCV阳性, HCV RNA $>6.9 \times 10^7$ IU/mL持续6 mo以上^[6,7], 且无DAA及利巴韦林禁忌症, 签署知情同意书并接受治疗及48周随访。

1.2 方法

1.2.1 排除标准: (1)合并肝恶性肿瘤的患者; (2)合并HBV感染的患者; (3)治疗期间自行中断疗程, 或存在酗酒、吸毒的患者; (4)合并自身免疫性疾病或遗传代谢性疾病的患者; (5)治疗方案中含有干扰素的患者; (6)既往接受过DAA治疗的患者; (7)失访或数据严重不全的患者。

1.2.2 疗效评估: 接受治疗的患者在基线、治疗结束、治疗结束后第12 wk、48 wk评估持续病毒学应答(sustained virologic response, SVR)、肝功能检测(天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷氨酰转肽酶(glutamyl transpeptidase, GGT)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)及白蛋白(albumin, ALB)、肝硬度(liver stiffness measurement, LSM)、天门冬氨酸/血小板比值(aspartateaminotransferase-to-platelet ratio index, APRI)、及临床结局。肝硬度评估应用超声技术反映肝纤维化测量值, APRI公式参照无创肝纤维化指南^[8]: $APRI = AST/(ULN)/PLT(10^9/L) \times 100$ 。肝硬化诊断符合《肝硬化诊治指南2019年版》的诊断标准, 代偿性肝硬化诊断标准符合肝脏影像学检测(包括B超或CT检查)提示肝脏硬化的形态改变及门静脉高压表现伴LSM测定符合不同病因的肝硬化诊断界。失代偿肝硬化诊断标准符合肝硬化的诊断依据同时出现门静脉高压相关并发症: 如腹水、食管胃静脉曲张破裂出血、脓毒症、肝性脑病、肝肾综合征。肝癌诊断参照《原发性肝癌诊疗规范(2017年版)》具有两种典型影像学表现(US、CT、MRI或选择性肝动脉造影)病灶 >2 cm, 或一项典型影像学表现, 病灶 >2 cm, AFP >400 ng/mL。

1.2.3 伦理学审查: 本方案通过天津市第三中心医院伦理

表 1 纳入患者基线资料

项目	数据
男[例(%)]	62 (42.7)
年龄(岁)	58 (24–83)
肝硬化病例[例(%)]	41 (28.3)
失代偿病例[例(%)]	13 (8.9)
透析患者	5 (3.4)
HCV RNA (log10 IU/mL)	6.1 (2.3–7.5)
HGB (g/L)	140 (87–179)
PLT	154.5 (20–354)
Cr	63 (40–964)
LSM	12.5 (4.2–51.9)
APRI	0.34 (0.05–3.4)
基因型[例(%)]	
1b	113 (78.0)
2a	25 (17.2)
3a	4 (2.8)
6a	3 (2.0)
治疗方案[例(%)]	
索磷布韦/利巴韦林	37 (25.5)
奥比帕利/达塞布韦	77 (53.1)
阿舒瑞韦/达拉他韦	4 (2.7)
索磷布韦/达拉他韦	6 (4.1)
艾尔巴韦/格拉瑞韦	12 (8.2)
索磷布韦维帕他韦	9 (6.2)

HCV: 丙肝病毒; HGB: 血红蛋白; PLT: 血小板; LSM: 肝硬度; APRI: 天门冬氨酸/血小板比值。

委员会审批, 所有纳入患者在接受治疗前均签署知情同意。

统计学处理 应用SPSS 22.0软件进行统计分析。血清HCV RNA由原始值进行对数转换, 非正态分布资料以M(P₂₅–P₇₅)表示, 治疗前后复常率比较进行卡方检验, 组间比较应用非参数秩和检验。 $P < 0.05$ 表示存在统计学意义。

2 结果

2.1 纳入患者的基本资料及DAA方案 截止2020-08-01, 291例患者完成DAA药物治疗, 其中145例随访至48 wk患者纳入本研究, 其中男62例女83例, 中位年龄58岁, 其中肝硬化患者占28.3%, 基因型1b, 2a、3a、6a所占比例分别为77.8%、17.2%、2.7%、2.0%, 详细数据见表1。

2.2 病毒学应答 145例患者在抗病毒治疗在治疗结束后及治疗结束后第12 wk、48 wk病毒学应答为100%、97.9%、97.2%, 其中在治疗结束后12 wk 3例患者出现病毒学复发, 4例患者在治疗后48 wk出现病毒学复发。不同基因型病毒学应答情况详见表2。

2.3 DAA治疗后肝功能变化 截止2020-08-01, 131例患者

表 2 不同基因型患者病毒学应答率

治疗时间/组别	总体	基因型			
		1b	2a	3a	6a
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
治疗结束(n = 145)	100%	113 (100)	25 (100)	4 (100)	3 (100)
肝硬化患者		33 (100)	6 (100)	1 (100)	1 (100)
非肝硬化患者		80 (100)	19 (100)	3 (100)	2 (100)
治疗后12 wk (n = 143)	97.9%	109 (98.2)	24 (96)	4 (100)	3 (100)
肝硬化患者		31 (97.0)	5 (83.3)	1 (100)	1 (100)
非肝硬化患者		78 (100)	19 (100)	3 (100)	2 (100)
治疗后48 wk (n = 143)	97.2%	108 (97.3)	24 (96)	4 (100)	3 (100)
肝硬化患者		31 (93.9)	5 (83.3)	1 (100)	1 (100)
非肝硬化患者		77 (98.7)	19 (100)	3 (100)	2 (100)

表 3 基线与直接抗病毒药物治疗结束及随访12 wk、48 wk肝功能变化及复常率

指标	基线, n = 145	治疗结束, n = 143	12 wk, n = 133	48 wk, n = 131
ALT	69 (10–819); 49.7% (71/143)	26 (4–148); 90.9% (130/143) ^a	17 (3–103); 92.5% (123/133) ^a	21 (2–110); 93.2% (124/133) ^a
AST	42 (10–735); 50.0% (70/143)	32 (10–102); 88.9% (127/143) ^a	22 (8–79); 90.0% (120/133) ^a	22 (10–79); 91.7% (122/133) ^a
ALP	95 (19–289); 86.0% (117/136)	83 (18–167); 87.5% (126/144)	70 (37–175); 94.7% (125/132) ^a	72 (16–156); 97.7% (130/133) ^a
GGT	50 (11–936); 55.9% (76/136)	23 (8–141); 91.0% (131/144) ^a	21 (4–145); 86.4% (114/132) ^a	21 (7–127); 88.7% (118/133) ^a
TBIL	17 (5–55); 65.2% (90/138)	15 (5–57); 69.6% (96/138)	13 (4–40); 73.0% (96/132)	14 (4–52); 73.3% (96/131)
ALB	46 (32–55); 96.3% (130/135)	47 (31–554); 97% (131/135)	48 (34–55); 97.7% (129/132)	48 (24–56); 97.7% (129/132)
Cr	63 (40–964); 91.8% (123/134)	64 (39–1075); 92.5% (124/134)	65.5 (40–966); 89.8% (106/118)	66 (38–946); 99.1% (111/112) ^a

^a*P* < 0.05. ALT: 丙氨酸氨基转移酶; AST: 天冬氨酸氨基转移酶; ALP: 碱性磷酸酶; GGT: 谷氨酰转肽酶; TBIL: 总胆红素; ALB: 白蛋白。

在接受治疗后48 wk完成了肝功能随访, 与治疗前基线相比, 治疗结束及治疗结束后48 wk, ALT、AST、ALP、GGT、复常率明显升高, 见表3。患者经DAA治疗后48 wk肝功能复常率分别为ALT 93.2%, AST 91.7%, 与基线相比明显升高, 肝功能临床上恢复好转, 在治疗后48 wk内, 接受治疗的患者肌酐正常比率无显著变化。

2.4 接受DAA治疗后LSM及APRI的对比 治疗结束后48 wk, CHC患者中位LSM与基线相比明显下降(12.5Kpa vs 10.2Kpa, *P* < 0.01), 中位APRI与基线相比改善明显(0.34 vs 0.13 *P* < 0.01)根据肝硬化进行分组, 肝硬化及非肝硬化患者LSM及APRI均明显改善(*P* < 0.05) (表4、5)。

2.5 临床结局 在患者接受DAA治疗48 wk期间, 其中4例(2.8%) CHC患者进展为肝硬化, 8例(5.6%)肝硬化患者出现腹水、食管胃底静脉曲张等并发症, 进展为失代偿肝硬化, 4例(2.8%) HCC术后病人未再复发, 3例(2.1%)患者经影像学检查(B超及CT)筛查出肝恶性肿瘤, 其中2例患者完成射频消融术, 1例患者进行肝动脉化疗栓塞治疗(表6)。

3 讨论

DAA药物的出现为慢性丙型肝炎开启了新的治疗时代,

DAA药物因具有高病毒清除率、口服方便及疗程短, 不良反应少的特点^[9], 目前已经成为国内外指南一致推荐的一线药物。我国DAA治疗起步稍晚, 国内报道慢性丙型肝炎患者真实世界长期获益观察研究数据较少, 本研究旨在观察CHC患者DAA治疗后长期随访是否可维持持续病毒学应答及肝功能改善, 减轻肝炎症纤维化情况, 降低肝硬化失代偿的发生。

本研究共纳入145例完成DAA治疗的初治CHC患者并随访至48 wk, 肝硬化患者比例占28.3%, 发现HCV RNA阳性后立即抗病毒治疗, 平均年龄偏高, 多以初治因型以1b为主, 与我国CHC临床试验人群相比基因分型情况类似^[10,11]。

本研究中CHC患者DAA治疗结束、治疗后12 wk及48 wk总体SVR分别为100%、97.9%和97.2%, 其中基因型1b、2a、3a、6a的SVR48分别为97.3%、96%、100%、100%。1b型相较3其他基因型率较高, 与我国CHC综合监测数据基因分型数据相符^[12]。治疗结束后48 wk大多数病人获得SVR, 3例未获得SVR患者为肝硬化患者, 结合既往研究表明肝硬化是慢性丙型肝炎DAA治疗失败的独立因素^[13]。1例患者治疗后12 wk获得病毒学应答但48

表 4 基线与直接抗病毒药物治疗后48 wk肝硬度的变化

组别	LSM (KPa)					
	例数	基线	例数	治疗48 wk	Z值	P值
所有患者	131	12.5 (4.2–51.9)	74	10.2 (3.9–22.7)	–3.387	0.01
肝硬化患者	39	19.8 (6.2–51.9)	22	13.4 (9.3–22.4)	–3.214	0.01
非肝硬化患者	92	10.45 (4.2–38)	52	8.1 (3.9–22.7)	–2.951	0.03

LSM: 肝硬度。

表 5 基线与DAA治疗后48 wk APRI的变化

组别	APRI					
	例数	基线	例数	治疗48 wk	Z值	P值
所有患者	136	0.34 (0.05–3.14)	120	0.13 (0.33–1.77)	–6.778	<0.01
肝硬化患者	41	0.96 (0.58–3.14)	36	0.29 (0.04–1.77)	–5.544	<0.01
非肝硬化患者	95	0.26 (0.48–3.11)	84	0.11 (0.33–0.82)	–6.97	<0.01

表 6 直接抗病毒药物治疗后48 wk患者临床结局

疾病进展			
组别	进展为肝硬化	进展为失代偿肝硬化	发生HCC
患者数量n (%)	4	8	3
肝硬化病史n	0	8	3
失代偿肝硬化病史n	–	0	1
基因型	1b	1b, 2a	1b
获得SVR12	是	是	是

HCC: 肝细胞癌; SVR: 持续病毒学应答。

wk出现HCVRNA阳性, 因此CHC患者DAA治疗后仍需长期随访。

本研究发现DAA治疗后48 wk对患者肝功能及肾功能的改变进行了观察, 结果显示患者在接受DAA治疗完成SVR后, 肝功能逐渐好转恢复, 肾功能肌酐水平保持稳定。

目前研究表明, 肝纤维化程度是慢性丙肝病人发生不良事件, 进展为HCC的重要原因^[14,15], 目前纳入观察的患者在随访48 wk部分完成了LSM及APRI。LSM及APRI可以一定程度上用于评估病毒性肝炎肝纤维化及肝炎炎症活动的无创指标^[16,17], 本研究对比治疗前及治疗后48 wk前后LSM及APRI的变化, 结果提示CHC在DAA治疗后LSM及APRI明显改善, 通过亚组观察显示, 在非肝硬化及肝硬化患者中清除病毒后炎症减轻, 肝脏纤维化好转, 进一步证实既往研究DAA治疗对于肝炎及早期肝纤维化有明显逆转效果^[18,19], 但APRI及LSM均可能受到肝酶变化, 尤其是APRI易受AST的影响, 因此, 抗病毒治疗后肝纤维化的判定需要联合多项指标长期观察。

本研究观察人群中, DAA治疗后48 wk通过影像学及临床随访发现疾病有15例患者出现了疾病进展, 该15例患者均为获得SVR, 存在基础肝硬化病史的患者为66.7%。因此抗病毒治疗应在患者早期进行减少疾病进展风险。3例患者在随访期间筛查发现HCC, 2例患者进行根治性治疗, 该比例明显低于CHC未经治疗的HCC发生率25%^[20], 此结果与既往一项的前瞻性研究结果相一致^[21]。因此DAA治疗可显著减低丙肝患者发生肝癌风险, 但对于有肝纤维化基础的CHC患者DAA治疗后仍需要定期复查随访。

本研究尚存在缺陷, 为单中心的队列研究, 样本量较少, 大多数患者为1b型, 因此观察的结果存在一定程度上的偏倚, 需要今后继续扩大观察人群进一步长期随访研究。

4 结论

总之, 慢性丙型肝炎患者应用DAA治疗后48 wk随访结果

提示, DAA药物有效清除丙型肝炎可获得长期的SVR, 并能够减轻肝脏炎症纤维化, 早期抗病毒治疗有助于降低肝硬化失代偿及HCC的风险。

文章亮点

实验背景

丙型病毒性肝炎(简称丙肝)是由丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)引起的导致肝炎发生炎症坏死和纤维化的传染病, 部分丙型肝炎患者可以发展为肝硬化甚至肝癌。随着直接抗病毒药物(direct antiviral therapy, DAA)在我国陆续获批上市, 为这一公共卫生问题带来了突破性的进展。

实验动机

DAA药物在国内应用后真实世界数据尚少, 本文从丙型肝炎的抗病毒治疗目标入手, 通过观察DAA药物的治疗下慢性丙肝患者治疗结束、治疗12 wk、治疗后48周的药物观察, 为DAA使用提供相关临床依据。

实验目标

观察慢性丙型肝炎(chronic hepatitis C, CHC)患者接受DAA抗病毒治疗后48 wk病毒学应答及临床疗效。

实验方法

连续纳入2018-04-01/2019-04-30就诊于天津市第三中心医院, 接受无干扰素的初治DAA治疗的患者, 对完成治疗疗程及随访48 wk患者进行疗效评估, 单中心的队列研究, 收集患者持续病毒学应答、肝功能检测、肝硬度、天门冬氨酸/血小板比值、及临床结局应用SPSS 22.0软件进行统计分析。血清HCV RNA由原始值进行对数转换, 非正态分布资料以M (P25-P75)表示, 治疗前后复常率比较进行卡方检验, 组间比较应用非参数秩和检验。

实验结果

145例完成抗病毒治疗及随访的CHC患者, 其中肝硬化患者占28.3%, 48 wk获得持续病毒学应答(sustained virological response, SVR)比例97.2%, 其中基因型1b、2a基因型治疗存在复阳。治疗结束后48 wk与基线相比较, 丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶、总胆红素及白蛋白的复常率明显好转。治疗结束后48 wk肝硬度及天门冬氨酸/血小板比值与基线水平相比均明显下降, 肝硬化组及非肝硬化组患者均有明显下降($P<0.05$)。48 wk随访期间, 其中4例(2.8%) CHC患者进展为肝硬化, 8例(5.6%)肝硬化患者进展为肝硬化失代偿, 3例(2.1%)肝硬化患者发生新发肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)。

实验结论

慢性丙型肝炎患者应用DAA治疗后48 wk随访结果提示, DAA药物有效清除丙型肝炎可获得长期的SVR, 并能够减轻肝脏炎症纤维化, 早期抗病毒治疗有助于降低肝硬化失代偿及HCC的风险。

展望前景

丙肝治疗时代进步飞快, DAA陆续上市, 并不断的更新提高疗效、简化治疗方案, 持续病毒学应答率持续维持至90%以上, 绝大多数患者已经不需要干扰素等药物治疗, 目前针对HCV的6种基因型均有有效DAA药物, 目前我国已经普遍使用, 意味着我国的慢性丙肝治疗已经进入广泛基因时代, 也预示着高效、安全、简单治愈丙肝是可以轻松实现的。

5 参考文献

- 1 淑, 高萍, 展鹏, 刘新泳. 丙型肝炎病毒抑制剂研究进展. 药理学报 2020; 55: 652-668 [DOI: 10.16438/j.0513-4870.2019-0786]
- 2 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 丙型肝炎防治指南(2019年版). 临床肝胆病杂志 2019; 35: 2670-2686 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.12.008]
- 3 周晶雨, 张琪然, 喻一奇, 杨清莹, 张继曲, 金嘉琳, 仇超, 邵凌云, 张文宏. 2014年至2019年慢性丙型肝炎患者抗病毒治疗方案的变化与疗效分析. 中华传染病杂志 2020; 38: 635-639 [DOI: 10.3760/cma.j.cn311365-20191021-00342]
- 4 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 丙型肝炎防治指南(2015年更新版). 2015, 31: 1961-1979 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2015.12.003]
- 5 European Association for the Study of the Liver; European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. J Hepatol 2018; 69: 461-511 [PMID: 29650333 DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.026]
- 6 陆彩霞. miR-122、CD81和Occludin转染树鼯骨髓间充质干细胞建立HCV易感细胞模型的研究. 北京协和医学院中国医学科学院 2018
- 7 杨甲, 饶慧瑛. 2020年欧洲肝病学会推荐意见: 丙型肝炎的治疗(最终更新版). 临床肝胆病杂志 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2020.12.009]
- 8 European Association for Study of Liver; Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hgado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. J Hepatol 2015; 63: 237-264 [PMID: 25911335 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.04.006]
- 9 邹铭南, 蔡大川. 直接抗病毒药物治疗丙型肝炎病毒感染相关严重肝病的获益. 中华传染病杂志 2020; 3: 320-323 [DOI: 10.3760/cma.j.cn311365-20190718-00228]
- 10 杨慧洁, 虞莉莎, 殷雪瑞, 陈占国, 郑晓群. CHC患者HCV基因型及与肝功能指标的关系. 医学研究杂志, 2020 [DOI: 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.05.021]
- 11 彭亚柏, 朱秀云, 刘赛云, 王敏, 龙寿斌, 程文兵, 蔡侃儒, 刘甲野. 不同基因型HCV感染患者重叠HBV或HIV感染的病毒学特征. 分子诊断与治疗杂志 2020; 12: 861-863,886
- 12 屈凌霄, 施阳, 陈恺韵, 王薇, 任宏. 上海市2014-2019年丙型肝炎综合监测分析. 中华流行病学杂志 2021; 42: 626-631 [DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20200802-01009]
- 13 庄焱, 卢捷, 谢青, 林兰意. 我国丙型肝炎肝硬化患者DAA治疗现状及短期预后的研究. 肝脏 2020; 25: 5 [DOI: 10.3969/

- j.issn.1008-1704.2020.03.008]
- 14 王晓峰, 程勇前, 张文瑾, 等. 丙型肝炎病毒感染至临床诊断肝癌的病程经过. 肝脏 2004; 9: 3 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-1704.2004.01.004]
- 15 Hoefs JC, Shiffman ML, Goodman ZD, Kleiner DE, Dienstag JL, Stoddard AM; HALT-C Trial Group. Rate of progression of hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis C: results from the HALT-C Trial. *Gastroenterology* 2011; 141: 900-908.e1-2 [PMID: 21699796 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.06.007]
- 16 涂春华. 超声内镜、Fibroscan、声辐射力脉冲成像、APRI及其联合对早期肝硬化的评估价值. 天津医科大学2020 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.08.006]
- 17 余琼华. 慢性病毒性肝炎相关肝癌高危因素临床分析. 第十届全国疑难及重症肝病大会论文汇编 2019
- 18 Conti F, 陈晓倩, 李婉玉. 应用DAA治疗的HCV相关肝硬化患者肝细胞癌的早期发病率及再发生率. 临床肝胆病杂志 2016; 8: 1612-1612
- 19 莉娟, 刘炳华, 马翠华, 社会卿. 《2018年世界卫生组织慢性HCV感染的管理和治疗指南》摘译. 临床肝胆病杂志 2018; 34 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2018.10.012]
- 20 晓波, 赵海涛, 桑新亭. 肝细胞性结节与小肝细胞性肝癌I--病理学名称演变. 癌症进展 2012; 5: 74-79
- 21 莎伦(摘编). 使用直接抗病毒药可降低丙肝患者肝癌风险. 中华医学信息导报 2019; 34: 1

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 © 2022 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

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

1 修回稿信件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版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, 须经征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有. 编辑部可将文章在《中国学术期刊光盘版》等媒体上长期发布; 作者允许该文章被美国《化学文摘》、荷兰《医学文摘库/医学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》等国外相关文摘与检索系统收录.

进行性家族性肝内胆胆汁淤积症3型合并AIH-PBC重叠综合征1例

王月, 王银玲, 朱月萍, 许炜璐, 黄金龙, 柴晓哲, 李明, 钱峰, 朱传武

王月, 王银玲, 朱月萍, 许炜璐, 黄金龙, 钱峰, 朱传武, 苏州市第五人民医院(苏州大学附属传染病医院)感染病科 江苏省苏州市 215131

李明, 钱峰, 朱传武, 苏州市第五人民医院(苏州大学附属传染病医院)肝病科 江苏省苏州市 215131

柴晓哲, 苏州市第五人民医院(苏州大学附属传染病医院)消化科 江苏省苏州市 215131

王月, 主治医师, 主要从事慢性肝炎及肝硬化的治疗研究。

基金项目: 苏州市临床医学中心, No. Szzx201508.

作者贡献分布: 此病例报告由朱传武、王月设计; 王银玲、朱月萍、许炜璐、黄金龙、柴晓哲、李明及钱峰参与诊治与资料收集; 论文写作由王月完成; 朱传武指导及审核。

通讯作者: 朱传武, 教授, 主任医师, 215131, 江苏省苏州市相城区广前路10号, 苏州市第五人民医院(苏州大学附属传染病医院)感染、肝病科. zhuchw@126.com

收稿日期: 2021-09-14

修回日期: 2021-10-22

接受日期: 2021-12-20

在线出版日期: 2022-01-08

Type 3 progressive familial intrahepatic cholestasis combined with autoimmune hepatitis-primary biliary cirrhosis overlap syndrome: A case report

Yue Wang, Yin-Ling Wang, Yue-Ping Zhu, Wei-Lu Xu, Jin-Long Huang, Xiao-Zhe Chai, Ming Li, Feng Qian, Chuan-Wu Zhu

Yue Wang, Yin-Ling Wang, Yue-Ping Zhu, Wei-Lu Xu, Jin-Long Huang, Feng Qian, Chuan-Wu Zhu, Department of Infectious Diseases, The Fifth People's Hospital of Suzhou, The Affiliated Infectious Diseases Hospital of Soochow University, Suzhou 215131, Jiangsu Province, China

Ming Li, Feng Qian, Chuan-Wu Zhu, Department of Hepatology, The Fifth People's Hospital of Suzhou, The Affiliated

Infectious Diseases Hospital of Soochow University, Suzhou 215131, Jiangsu Province, China

Xiao-Zhe Chai, Department of Gastroenterology, The Fifth People's Hospital of Suzhou, The Affiliated Infectious Diseases Hospital of Soochow University, Suzhou 215131, Jiangsu Province, China

Supported by: Project of Clinical Medical Center of Suzhou, No. Szzx201508.

Corresponding author: Chuan-Wu Zhu, Professor, Chief Physician, Department of Hepatology, The Fifth People's Hospital of Suzhou, The Affiliated Infectious Diseases Hospital of Soochow University, No. 10 Guangyuan Road, Suzhou 215131, Jiangsu Province, China. zhuchw@126.com

Received: 2021-09-14

Revised: 2021-10-22

Accepted: 2021-12-20

Published online: 2022-01-08

Abstract BACKGROUND

Autoimmune hepatitis-primary biliary cholangitis (AIH-PBC) overlap syndrome is not uncommon in autoimmune liver disease, but autoimmune liver disease combined with progressive familial intrahepatic cholestasis is relatively rare, which usually makes the diagnosis more complicated and difficult, and thus easily leads to a missed diagnosis and misdiagnosis.

CASE SUMMARY

A 32-year-old woman complained of "abnormal liver function and jaundice for 11 years", and was first admitted to our hospital in 2019. She visited different hospitals previously and could not achieve a clear diagnosis. During her first hospitalization in our hospital, a diagnosis of AIH-PBC overlap syndrome was made by the indicators of liver function enzymology, levels of IgG and IgM, autoantibodies related to liver disease, and the pathology of liver biopsy. The patient received the treatment of ursodeoxycholic acid

plus glucocorticoid, and her liver function improved but the overall effects were suboptimal. Due to the patient's significantly enlarged spleen unexplained by AIH-PBC overlap syndrome, she was advised to undergo gene sequencing for the detection of potential genetic liver diseases. The findings showed heterozygous deletion mutations in the *ABCB4* gene, suggesting that the patient had type 3 progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC3). In 2020 and 2021, the patient was twice admitted to our hospital because of upper gastrointestinal bleeding.

CONCLUSION

A clear diagnosis of AIH-PBC overlap syndrome was first made for the patient whose liver disease could not be clearly diagnosed for a long time. Due to the apparent splenomegaly not explained satisfactorily by AIH-PBC overlap syndrome, gene sequencing was performed, which revealed the presence of *ABCB4* gene mutations, resulting in a final diagnosis of PFIC3.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: AIH-PBC overlap syndrome; Type 3 progressive familial intrahepatic cholestasis; Case report

Citation: Wang Y, Wang YL, Zhu YP, Xu WL, Huang JL, Chai XZ, Li M, Qian F, Zhu CW. Type 3 progressive familial intrahepatic cholestasis combined with autoimmune hepatitis-primary biliary cirrhosis overlap syndrome: A case report. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2022; 30(1): 56-60

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i1/56.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i1.56>

摘要

背景

自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)和原发性胆汁性胆管炎(primary biliary cholangitis, PBC)的AIH-PBC重叠综合征在肝病中并非少见,同时合并进行性家族性肝内胆汁淤积症则较为罕见,通常容易造成漏诊。

病例简介

本例患者因为肝功能异常伴黄疸11年均未能明确诊断。在本院住院期间, AIH-PBC重叠综合征获得确诊。在接受正规治疗后, 效果欠佳。给与遗传性肝病基因检测, 发现*ABCB4*基因突变, 提示患者同时合并进行性家族性肝内胆汁淤积症3型(progressive familial intrahepatic cholestasis type 3, PFIC3)。2020年和2021年, 患者先后因为“上消化道出血”又2次入住我院, 病情呈现不断加重的趋势。

结论

对于1例久未获得确诊的肝病患者, 通过生化学、血

清学、影像学、组织学等检查, 明确了AIH-PBC重叠综合征的诊断。但本病例由于脾脏明显肿大, 似不能完全以AIH-PBC重叠综合征加以解释, 因此对患者进行了遗传性肝病相关的基因检测, 发现了*ABCB4*基因突变, 避免了PFIC3的漏诊。

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: AIH-PBC重叠综合征; 进行性家族性肝内胆汁淤积症3型; 病例报告

核心提要: 对于肝细胞酶和胆系酶反复升高的患者, 在排除其他肝胆疾病以外, 诊断要考虑自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)和原发性胆汁性胆管炎(primary biliary cholangitis, PBC)的AIH-PBC重叠综合征。但对于免疫抑制剂联合熊去氧胆酸治疗效果不佳, 黄疸不退, 脾脏肿大明显的患者, 要考虑合并遗传性肝内胆汁淤积性肝病。

文献来源: 王月, 王银玲, 朱月萍, 许炜璐, 黄金龙, 柴晓哲, 李明, 钱峰, 朱传武. 进行性家族性肝内胆汁淤积症3型合并AIH-PBC重叠综合征1例. *世界华人消化杂志* 2022; 30(1): 56-60

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i1/56.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i1.56>

0 引言

自身免疫性肝病包括自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)、原发性胆汁性胆管炎(primary biliary cholangitis, PBC)、原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC)等。如兼有AIH、PBC或PSC特征者称为重叠综合征, 其中以AIH-PBC重叠综合征最为多见。自身免疫性肝病起病隐匿, 就诊时往往进展至肝硬化, 治疗不及时可短时间内进展至肝功能衰竭^[1,2]。进行性家族性肝内胆汁淤积症3型(progressive familial intrahepatic cholestasis type 3, PFIC3)是由于基因突变所致的一种遗传性肝病, 可引起严重的肝内胆汁淤积, 临床预后不良。现将我院收治的1例PFIC3合并AIH-PBC重叠综合征患者的资料报道如下。

1 病例简介

患者, 女, 32岁。2年前因“肝功能异常伴黄疸11年, 加重1月”于2019-07-15首次收住我院感染病科。患者于2008年体检发现肝功能异常, 当地医院给与“护肝、降酶”等药物治疗, 肝功能异常有所改善。期间2次怀孕, 均伴有肝功能异常, 当地医院诊断为“妊娠期肝内胆汁淤积症(intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP)”, 予对症治疗, 分娩后肝功能未恢复正常。2014-03-26复查肝功

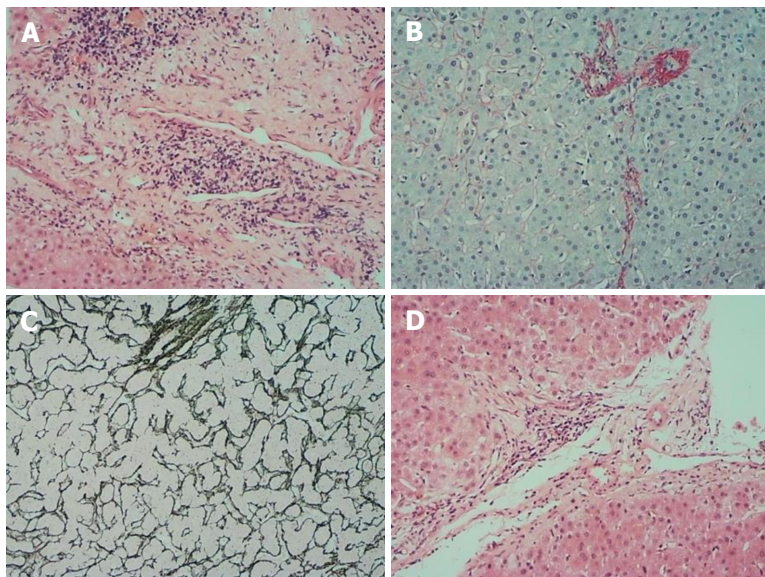


图1 肝活检病理结果. A: 汇管区大量炎性细胞浸润; B: 天狼星红染色示桥接纤维化; C: 网染见肝板网状支架局部紊乱; D: 汇管区未见与小动脉伴行的小胆管. A, C, D: $\times 100$; B: $\times 40$.

能: 总胆红素(total bilirubin, Tbil) $26 \mu\text{mol/L}$ 、直接胆红素(direct bilirubin, Dbil) $15.8 \mu\text{mol/L}$ 、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT) 255 U/L 、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST) 212 U/L 、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP) 896 U/L 、谷氨酰转肽酶(glutamyl transpeptidase, GGT) 605 U/L ; B超示肝内钙化灶, 脾脏 $172 \text{ mm} \times 40 \text{ mm}$, 间断口服保肝药物治疗。

入院前于2019-06-28在门诊检查肝功能: Tbil $190.4 \mu\text{mol/L}$ 、Dbil $101.1 \mu\text{mol/L}$ 、ALT 118 U/L 、AST 114 U/L 、ALP 382 U/L 、GGT 626 U/L 、白蛋白 43.0 g/L 、球蛋白 35.9 g/L 、免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG) 17.4 g/L 、免疫球蛋白M(immunoglobulin M, IgM) 3.12 g/L ；甲乙丙丁戊型病毒性肝炎血清学标志物均阴性；自身免疫性肝病抗体: 抗核抗体(antinuclear antibody, ANA)阳性、抗线粒体抗体(anti-mitochondrial antibody, AMA)等其他自身抗体均为阴性。入院查体: 神志清, 精神疲软, 面色晦暗, 肝掌阳性, 未见蜘蛛痣, 皮肤巩膜中度黄染。腹平软, 未见腹壁静脉显露, 肝肋下未及, 剑突下 5 cm , 质地中等, 无触痛。脾脏肿大, 下缘平脐, 右侧超过腹中线, 质地中等, 无触痛。Murphy's征阴性, 全腹无压痛及反跳痛, 移动性浊音阴性, 无肝区叩击痛, 双下肢无凹陷性水肿。否认慢性病史及传染病史, 无吸烟及饮酒史。已婚, 育有2子, 子女及父母体健。

入院后化验及检查: 肝功能: Tbil $139 \mu\text{mol/L}$ 、Dbil $74.8 \mu\text{mol/L}$ 、ALT 123 U/L 、AST 127 U/L 、ALP 291 U/L 、GGT 512 U/L 、白蛋白 37.9 g/L 、球蛋白 32.9 g/L ；血常规: 白细胞 $3.0 \times 10^9/\text{L}$ 、红细胞 $3.23 \times 10^{12}/\text{L}$ 、血红蛋白 103 g/L 、血小板 $85 \times 10^9/\text{L}$ ；IgG 13.4 g/L 、IgM 2.65 g/L ；

EB病毒、巨细胞病毒抗体、弓形虫抗体、HIV抗体、梅毒抗体均阴性；凝血功能、甲状腺功能、肿瘤指标均未见异常； $\alpha 1$ -酸性糖蛋白、铜蓝蛋白均正常；自身免疫性肝病抗体: ANA阳性、抗核点型抗体阴性、抗核糖核蛋白抗体阴性、AMA-M2阴性、抗SP-100抗体和抗GP210抗体均阴性, IgG4阴性；无创肝纤维化检测: LSM 12.6 kPa , CAP 198 db/mL 。腹部B超: 肝损害声像图, 肝内增强回声(结石? 钙化灶?), 门静脉内径 10 mm , 脾静脉内径 8 mm ；胆囊轻中度炎性改变；脾肿大。

入院后初步诊断考虑为AIH-PBC重叠综合征可能, 给予熊去氧胆酸、甘草酸制剂等药物治疗, 同时进一步给予检查。2019-07-22肝穿刺活检, 病理结果提示: 轻中度界面炎, 汇管区局部桥接坏死, 汇管区及纤维隔内有较多淋巴细胞、少量浆细胞浸润, 可见小胆管损伤, 部分汇管区与小动脉伴行的小胆管减少或消失；肝细胞轻度水肿, 少许气球样变及脂肪变性, 可见点状坏死, 玫瑰花结样肝细胞, 汇管区周围肝细胞内见淤胆性色素颗粒。结论: 符合原发性胆汁性胆管炎叠加自身免疫性肝炎(PBC+AIH), 改良Scheuer评分: G3S3(见图1)。

2019-07-28腹部磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)和磁共振胰胆管造影(magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP)提示: (1)脾脏肿大; (2)肝脏形态异常, 考虑肝硬化可能; (3)右肝管及部分分支显影不清, 肝左叶远端部分肝内胆管略显扩张; (4)肝脏多发小囊肿; (5)胆汁粘稠。

2 诊断与治疗

综合病史及入院后检查以及肝穿刺病理结果, AIH综

合诊断积分系统评分为19分, 简化诊断标准评分为7分, AIH可以确诊; ALP和GGT显著增高, IgM水平增高, 肝组织学显示小胆管损伤、部分汇管区小胆管减少或消失, PBC诊断明确。因此, 患者诊断为AIH-PBC重叠综合征。遂予“泼尼松20 mg qd, 熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA)250 mg tid”联合治疗。治疗期间复查血生化指标, ALT、AST、ALP及GGT等有所下降, 但均未恢复正常; Tbil无明显下降, 维持在(100-160) $\mu\text{mol/L}$ 之间; IgG恢复正常, IgM 2.65 g/L, 仍高于正常值上限。

由于患者脾脏肿大明显, 显著异于常见的AIH-PBC重叠综合征患者, 且患者也无疟疾、伤寒、血液系统疾病及心血管疾病史, 因此, 于2019-08-05建议患者做黄疸相关的基因检测。基因测序高通量检测结果提示: *ABCB4*基因存在大片段杂合缺失突变, 见图2。

患者给予“甲泼尼龙片联合UDCA”治疗, 于2019-08-10带药出院。结合患者病史、临床症状和体征、相关实验室及影像学检查、黄疸相关基因测序结果及诊疗经过, 出院诊断为: (1)PFIC3合并AIH-PBC重叠综合征; (2)肝硬化(代偿期)。出院时肝脏Child-Pugh评分6分, 对疾病发展的不良预后也对患者和家属做了交代。考虑此疾病为常染色体隐性遗传性疾病, 建议其直系亲属完善相关基因检测, 同时建议患者早做肝移植准备, 患者因经济原因暂缓。

3 结果和随访

2020-04-21患者因“上消化道出血”第二次收住我院肝病科。呕血2次, 鲜红色, 量约300 mL。期间检查肝功能: Tbil 63 $\mu\text{mol/L}$ 、Dbil 53.9 $\mu\text{mol/L}$ 、ALT 36 U/L、AST 79 U/L、ALP 267 U/L、GGT 446 U/L、白蛋白30.0 g/L、球蛋白34.8 g/L; 凝血功能: 凝血酶原时间(prothrombin time, PT)14.8秒, 凝血酶原活动度(prothrombin activity, PTA)64.8%; 血常规: 白细胞 $6.83 \times 10^9/\text{L}$ 、红细胞 $2.18 \times 10^{12}/\text{L}$ 、血红蛋白51 g/L、血小板 $117 \times 10^9/\text{L}$; IgG 15.6 g/L、IgM 2.08 g/L; 甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)正常; 自身免疫性肝病抗体: ANA阳性、AMA-M2阳性、抗SP-100抗体和抗GP210抗体均阴性。经过止血、输血、抑酸护胃、补充白蛋白等治疗, 出血控制, 病情好转。因处于新冠肺炎疫情期间, 胃镜检查未开放, 故未行胃镜检查, 于2020-05-01带药出院, 嘱咐定期随访。出院诊断为: (1)PFIC3合并AIH-PBC重叠综合征; (2)肝硬化(失代偿期); (3)上消化道出血。

2021-06-04患者因再次呕血第三次住院, 消化科给与内镜下精细精准食管胃底静脉曲张断流术(endoscopic selective variceal devascularization, ESVD)止血治疗, 镜下见食管静脉重度曲张并破裂出血。入院后检查肝功能: Tbil 218.0 $\mu\text{mol/L}$ 、Dbil 176.8 $\mu\text{mol/L}$ 、ALT 29 U/L、

检测结果: 高通量结果提示存在一个大片段的缺失突变, 需结合临床

基因版本	区带(范围)	长度	状态	功能基因	变异分类
[hg19]chr7q21.12	(87076340-87083918)X1	7.578kb	缺失	ABCB4	致病

图2 高通量基因测序提示*ABCB4*基因存在大片段杂合缺失突变。

AST 58 U/L、ALP 121 U/L、GGT 70 U/L、白蛋白26.3 g/L、球蛋白31.8 g/L; 凝血功能: 凝血酶原时间19.1秒, 凝血酶原活动度42.9%; 血常规: 白细胞 $6.91 \times 10^9/\text{L}$ 、红细胞 $2.93 \times 10^{12}/\text{L}$ 、血红蛋白94 g/L、血小板 $136 \times 10^9/\text{L}$; IgG 18.7 g/L、IgM 2.88 g/L; 血氨38 $\mu\text{mol/L}$; AFP正常, CA125 232.2 U/mL; 腹水常规提示为漏出液, 培养无细菌生长。腹部B超示肝硬化、脾肿大、门静脉内径10 mm, 脾静脉内径9 mm, 腹腔积液。经止血、补充白蛋白、利尿等治疗, 出血停止、腹水消退, 于2021-07-09出院。2021-08-11随访, 肝功能: Tbil 487.4 $\mu\text{mol/L}$ 、Dbil 367.9 $\mu\text{mol/L}$ 、ALT 131 U/L、AST 171 U/L、ALP 97 U/L、GGT 63 U/L、白蛋白31.8 g/L、球蛋白33.6 g/L; 凝血功能: 凝血酶原时间15.3秒, 凝血酶原活动度60.1%; 血常规: 白细胞 $11.82 \times 10^9/\text{L}$ 、红细胞 $3.38 \times 10^{12}/\text{L}$ 、血红蛋白113 g/L、血小板 $73 \times 10^9/\text{L}$ 。患者病情的逐步进展也使其认识到肝移植为最终治疗方案, 目前在当地医院住院, 等待行肝移植治疗。

4 讨论

AIH表现为血清IgG水平升高, ANA或抗平滑肌抗体(anti-smooth muscle antibody, ASMA)高滴度阳性, 组织学特征为肝实质细胞炎症, 胆管损害较轻^[3,4]。PBC是一种自身免疫介导的、针对胆管上皮细胞的自身免疫性肝病, 其病理损害特征是小叶间胆管非化脓性破坏性胆管炎, 亚临床期可长达10-15年, 但在出现临床症状后可迅速进展至胆汁淤积、肝硬化和肝功能衰竭^[5]。AIH-PBC重叠综合征占有PBC患者的5%-15%, 兼有AIH和PBC的血清生化学特征, 主要包括血清ALT、AST、ALP、GGT升高, 同时伴有IgG、IgM水平不同程度的升高; 自身抗体中多出现ANA、ASMA、AMA或抗SP-100、抗GP210抗体阳性。

本例患者有反复肝功能异常史10余年, 曾在多家医院就诊, 筛查临床常见的病毒性肝炎血清学指标、自身免疫性肝病相关抗体等, 均未见明显异常, 故一直未能明确诊断。在本院首次住院期间, 检查肝功能酶学指标、IgG和IgM水平、肝病相关自身抗体, 并结合肝穿病理学检查, 患者的诊断符合AIH-PBC重叠综合征的诊断标准。关于AMA-M2, 患者首次住院前和住院期间检查均为阴性, 但在第二次住院期间复查AMA-M2为阳性, 说明在高度怀疑自身免疫性肝病时, 相关自身抗体的检测需要多次复查, 有时最好应用不同的检测试剂复查。在确诊后, 给与患者糖皮质激素联合熊去氧胆酸治疗, 肝

功能指标有所改善, 但总体效果欠佳。特别是患者脾脏显著肿大, 显著异于常见的AIH-PBC重叠综合征患者。因此, 为了解是否存在其他黄疸相关的肝病, 进一步完善了血清IgG4检测以及遗传代谢性肝病的基因测序。结果发现 $ABCB4$ 基因存在大片段杂合缺失突变, 提示患者同时合并遗传性胆汁淤积性肝病。

PFIC是一组常染色体隐性遗传性疾病, 其特征是由于胆汁合成和运输障碍引起的肝内胆汁淤积^[6,7], 多发生在婴幼儿时期, 少部分类型可于成年后出现肝硬化。根据已知的致病基因, PFIC分为3型。PFIC3的特征是 $ABCB4$ 基因发生突变, 导致其编码的多药耐药蛋白3(multidrug resistance protein 3, MDR3)缺失, 使胆汁磷脂酰胆碱分泌所需要的脂肪酶缺乏或功能异常^[8,9]。MDR3蛋白是肝细胞毛细胆管面上的磷脂转运酶, 负责将磷脂从肝细胞内转运至毛细胆管面, 在胆管中与胆盐混合形成微粒排泌至胆汁中。 $ABCB4$ 基因突变导致MDR3蛋白表达下降或缺失, 引起胆汁中磷脂比例降低或缺乏, 不能形成磷脂与胆盐的混合微粒, 造成胆盐游离, 对胆管细胞和肝细胞发生毒性去垢作用。持续的细胞损伤及炎症因子浸润最终导致胆汁淤积、小胆管增生、广泛门管区纤维化和肝硬化, 最后发展为终末期肝病^[10]。PFIC1型和2型分别由ATP8B1和 $ABCB11$ 基因突变引起, PFIC3型由 $ABCB4$ 基因突变引起。PFIC3型区别于1型和2型的临床特征是血清GGT水平升高, 本病例符合PFIC3型的诊断标准, 但是因为合并有AIH-PBC重叠综合征, 使得病情更为复杂, 也更为少见。

本病例是由于血清胆红素、ALT、AST、ALP和GGT水平长期异常, 影像学显示肝内外胆管通畅, 经过自身免疫性肝病相关抗体检测, 以及肝组织活检病理学检查, 首先确诊了AIH-PBC重叠综合征。但是在糖皮质激素联合UDCA治疗下, 肝功能指标改善并不显著, 并且患者的脾脏显著肿大也不能完全以AIH-PBC重叠综合征的诊断得到合理解释, 因此, 考虑是否合并有引起肝内胆汁淤积的其他肝病存在, 比如PFIC或者良性复发性肝内胆汁淤积症(benign recurrent intrahepatic cholestasis, BRIC)等。通过基因测序检查, 确认患者同时合并PFIC3。目前报道的 $ABCB4$ 基因突变有很多种, 包括错义、无义及缺失突变等, 基因突变的类型与病情严重程度有关, 严重者在儿童早期即可发展为肝功能衰竭。另外, $ABCB4$ 基因突变也可引起诸如ICP、胆石症、PBC、药物性肝内胆汁淤积症等疾病。本例患者在首次入院的诊治过程中, 各项检查支持AIH、PBC和PFIC3各自的诊断标准, 因此, PFIC3合并AIH-PBC重叠综合征是明确的。从随后的病情演变看, 肝病进展较快, 肝移植治疗是最后的治疗手段。

5 结论

目前, 综合利用生化学、血清学、影像学、组织学、基因学等方法, 能够让绝大多数病因不明的肝病患者获得确诊。但是, 类似于本例因为肝功能反复异常, 辗转就医, 且疗效不佳, 病情进展而未获得确诊的疑难复杂性肝病在临床上也并不鲜见。AIH-PBC重叠综合征诊断相对容易, 糖皮质激素等免疫抑制剂联合UDCA治疗对大多数患者是有效的, 但对于少数治疗效果不佳的成人胆汁淤积性肝病, 要考虑到合并PFIC3等遗传性胆汁淤积性肝病的可能。如果不仔细分析病情, 很容易导致漏诊。本病例在明确AIH-PBC重叠综合征的诊断后, 再确诊了PFIC3, 虽不能为患者提供有效的治疗方案, 但有助于了解疾病发展的不良预后, 减少患者因为诊断不明而反复就医的成本, 同时也为临床医生诊治疑难性肝病提供了参考。

6 参考文献

- 1 王绮夏, 马雄. 自身免疫性肝病重叠综合征诊治进展. 胃肠病学 2018; 23: 283-286
- 2 Aguilar-Nájera O, Velasco-Zamora JA, Torre A. Overlap syndromes of autoimmune hepatitis: diagnosis and treatment. *Rev Gastroenterol Mex* 2015; 80: 150-159 [PMID: 26091564 DOI: 10.1016/j.rgm.2015.04.001]
- 3 Chinese Society of Hepatology, Chinese Society of Gastroenterology & Chinese Society of Infectious Diseases. Chinese consensus on the diagnosis and management of autoimmune hepatitis (2015). *J Dig Dis* 2017; 18: 247-264 [PMID: 28449401 DOI: 10.1111/1751-2980.12479]
- 4 Wang Q, Yang F, Miao Q, Krawitt EL, Gershwin ME, Ma X. The clinical phenotypes of autoimmune hepatitis: A comprehensive review. *J Autoimmun* 2016; 66: 98-107 [PMID: 26614611 DOI: 10.1016/j.jaut.2015.10.006]
- 5 Boberg KM, Chapman RW, Hirschfield GM, Lohse AW, Manns MP, Schrupf E; International Autoimmune Hepatitis Group. Overlap syndromes: the International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. *J Hepatol* 2011; 54: 374-385 [PMID: 21067838 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.09.002]
- 6 Morotti RA, Suchy FJ, Magid MS. Progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC) type 1, 2, and 3: a review of the liver pathology findings. *Semin Liver Dis* 2011; 31: 3-10 [PMID: 21344347 DOI: 10.1055/s-0031-1272831]
- 7 Bull LN, Thompson RJ. Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis. *Clin Liver Dis* 2018; 22: 657-669 [PMID: 30266155 DOI: 10.1016/j.cld.2018.06.003]
- 8 Reichert MC, Lammert F. $ABCB4$ Gene Aberrations in Human Liver Disease: An Evolving Spectrum. *Semin Liver Dis* 2018; 38: 299-307 [PMID: 30357767 DOI: 10.1055/s-0038-1667299]
- 9 van der Woerd WL, Houwen RH, van de Graaf SF. Current and future therapies for inherited cholestatic liver diseases. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 763-775 [PMID: 28223721 DOI: 10.3748/wjg.v23.i5.763]
- 10 Degiorgio D, Crosignani A, Colombo C, Bordo D, Zuin M, Vassallo E, Syrén ML, Coviello DA, Battezzati PM. $ABCB4$ mutations in adult patients with cholestatic liver disease: impact and phenotypic expression. *J Gastroenterol* 2016; 51: 271-280 [PMID: 26324191 DOI: 10.1007/s00535-015-1110-z]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



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性文章, 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*v*; (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密度, 例如6347意指6000分之一的精密密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3614.5 g±420.8 g, SD的1/3达一百多克, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍弃. 末尾数字小于5则舍, 大于5则进, 如过恰好等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 抹尾时只可1次完成, 不得多次完成, 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写, 如1985年4月12日可写作1985-04-12; 1985年4月写作1985-04; 从1985年4月12日23

时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1486 800.47565. 完整的阿拉伯数字不移行!

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

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

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

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

3 手稿全文中文格式

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

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

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

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

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

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

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

3.8 中文摘要 举例: 基础和临床研究文章的摘要必须在350字。摘要包括背景、目的、方法、结果和结论。背景应简要阐述研究的基本原理和设想。目的应阐明研究所

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

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

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

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。

1 材料和方法

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

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。

3 讨论

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

解分别叙述, 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化。
A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G:…。曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号。
统计学显著性用^a $P<0.05$ 或^b $P<0.01$ ($P>0.05$ 不注)。如同一表中另有一套 P 值, 则用^c $P<0.05$ 和^d $P<0.01$; 第3套为^e $P<0.05$ 和^f $P<0.01$ 。 P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01$, $t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方。表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐。“空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等。表图勿与正文内容重复。表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, 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角码号, 如马连生^[1]报告……, 研究^[2-5]认为……; PCR方法敏感性高^[6-7]。文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献^[8]。所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed, 《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献。期刊引用格式为: 序号, 作者(列出全体作者), 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID和DOI编号; 书籍引用格式为: 序号, 作者(列出全部), 书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页。

4 手稿英文摘要书写要求

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

4.2 作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名后姓;

首字母大写; 双名之间用半字线“-”分开; 多作者时姓名间加逗号。格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”。

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

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

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

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

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

5 手稿写作格式实例

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

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

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

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

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

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

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



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



ISSN 1009-3079

