

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2022 年 8 月 8 日 第 30 卷 第 15 期 (Volume 30 Number 15)



15 / 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

- 665 重视HBsAg定量检测在慢性乙型肝炎全程管理中的价值
封波, 郑佳睿
- 661 葛根芩连汤治疗肠道疾病的研究进展
舒雁, 惠华英, 谭周进

文献综述

- 668 紧密连接蛋白Claudin-3在肝胆疾病中的研究进展
许祖知, 费书珂
- 674 STING信号通路在肝脏疾病中的作用及研究进展
魏霞, 张定棋, 张霖璋, 刘伟, 刘平, 徐莹

临床实践

- 680 牙线牵引辅助内镜黏膜下挖除术在治疗胃黏膜下肿瘤中的应用
许捷鸿, 陈志新
- 686 酪酸梭菌活菌片对胆囊结石腹腔镜术后腹泻患者营养状况、Th1/Th2细胞及预后的影响
王凌, 林霞, 戚国勇

消 息

- 660 《腹痛的诊断、鉴别诊断与治疗》书讯
679 《世界华人消化杂志》修回稿须知
692 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

封面故事

汪昱, 教授, 硕士研究生导师, 上海交通大学附属第六人民医院普外科主任医师, 致力于胃肠道肿瘤的临床诊治及研究30余年, 擅长胃肠道肿瘤的腹腔镜微创手术、开腹手术及手术前后的综合治疗. 主要从事胃肠道肿瘤转移及术后复发的分子机制研究. 主持并完成多项治疗大肠癌的药物临床试验. 主编或参编《胃肠肿瘤治疗学》、《胃肠肿瘤手术学》、《肠屏障功能基础与临床》等著作, 主持或参与完成国家自然科学基金课题2项、上海市科委课题3项. 累计发表SCI及核心期刊论文20余篇.

本期责任人

编务 张砚梁; 送审编辑 张砚梁; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇;
形式规范审核编辑部主任 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 2022-08-08

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](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.



EDITORIAL

- 655 Importance of quantitative HBsAg detection in whole course management of patients with chronic hepatitis B
Feng B, Zheng JR
- 661 Progress in treatment of intestinal diseases with Gegen Qinlian decoction
Shu Y, Hui Y, Tan ZJ

REVIEW

- 668 Progress in research of tight junction protein claudin-3 in hepatobiliary systemic diseases
Xu ZZ, Fei SK
- 674 Role of STING signaling pathway in liver diseases
Wei X, Zhang DQ, Zhang LZ, Liu W, Liu P, Xu Y

CLINICAL PRACTICE

- 680 Application of dental floss traction assisted endoscopic submucosal excision in treatment of gastric submucosal tumors
Xu JH, Cheng ZX
- 686 Effect of live *Clostridium typhimurium* tablets on nutritional status, Th1/Th2 cells, and prognosis of patients with diarrhea after laparoscopic surgery for gallbladder stones
Wang L, Lin X, Qi Y

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 30 Number 15 August 8, 2022

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Yu Wang, Chief Physician, Department of Surgery, The Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University, No. 600 Yishan Road, Shanghai 200233, China. wangyu11122@sina.com

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Yan-Liang Zhang*

Review Editor: *Yan-Liang Zhang*

Production Editor: *Yan-Liang Zhang*

English Language Editor: *Tian-Qi Wang*

Proof Editor: *Xiang Li*

Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date August 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.

重视HBsAg定量检测在慢性乙型肝炎全程管理中的价值

封波, 郑佳睿

封波, 郑佳睿, 北京大学人民医院, 北京大学肝病研究所 北京市 100044

封波, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, 主要从事病毒性肝炎的基础和临床研究.

基金项目: 国家科技重大专项-艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治资助项目, No. 2017ZX10302201-004-001, No. 2017ZX10203202-003-003.

作者贡献分布: 封波负责设计、部分撰写、校稿; 郑佳睿负责部分撰写.

通讯作者: 封波, 教授, 主任医师, 100044, 北京市西城区西直门南大街11号, 北京大学人民医院, 北京大学肝病研究所. fengbo@pkuph.edu.cn

收稿日期: 2022-04-20

修回日期: 2022-05-24

接受日期: 2022-07-26

在线出版日期: 2022-08-08

Importance of quantitative HBsAg detection in whole course management of patients with chronic hepatitis B

Bo Feng, Jia-Rui Zheng

Bo Feng, Jia-Rui Zheng, Department of Hepatology, Peking University People's Hospital, Peking University Hepatology Institute, Beijing 100044, China

Supported by: National Major Project for Infectious Diseases Prevention and Treatment, No. 2017ZX10302201-004-001 and No. 2017ZX10203202-003-003.

Corresponding author: Bo Feng, Professor, Chief Physician, Peking University People's Hospital, Peking University Hepatology Institute, Beijing Key Laboratory of Hepatitis C and Immunotherapy for Liver Diseases, No. 11 Xizhimen South Street, Xicheng District, Beijing 100044, China. fengbo@pkuph.edu.cn

Received: 2022-04-20

Revised: 2022-05-24

Accepted: 2022-07-26

Published online: 2022-08-08

Abstract

HBsAg is the earliest known serum marker for hepatitis B virus (HBV). It plays an important role in the pathogenesis, diagnosis, and prevention of chronic hepatitis B (CHB). In the era of antiviral therapy, the concept of functional cure is put forward. HBsAg, as an old marker of HBV infection, has been found to have more and more new applications in the management of CHB patients. Positive HBsAg is taken as the indication of antiviral treatment in special CHB patients. The level of HBsAg is conducive to the selection of treatment regimens, and the dynamics of HBsAg is conducive to the adjustment of treatment scheme. HBsAg level and its kinetics can predict the therapeutic effect and disease outcome, and guide drug withdrawal. Further research is needed on the sensitivity of HBsAg, its impact on long-term outcomes, and its value in functional cure and complete cure.

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

Key Words: Chronic hepatitis B; HBsAg; Antiviral treatment

Citation: Feng B, Zheng JR. Importance of quantitative HBsAg detection in whole course management of patients with chronic hepatitis B. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2022; 30(15): 655-660

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i15/655.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i15.655>

摘要

乙型肝炎病毒表面抗原(hepatitis B virus surface antigen, HBsAg)是最早发现的关于乙型肝炎病毒(hepatitis B, HBV)的血清标志物, 在慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)发病机制、诊断、预防等方面发挥了重要作用

用. 随着CHB进入抗病毒治疗时代以及功能性治愈概念的提出, HBsAg作为HBV感染的老指标, 在CHB患者管理中被发现有越来越多的新价值. 特殊CHB患者以HBsAg阳性作为抗病毒治疗的适应症, HBsAg水平高低有助于治疗方案的选择, HBsAg的动力学有助于治疗期间方案的调整, HBsAg水平及其变化趋势可以预测疗效及疾病的结局、并指导停药. 针对HBsAg的灵敏度、作为功能性治愈标志物、对远期结局的影响及在彻底治愈中的价值等方面, 需要进一步研究.

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

关键词: 慢性乙型肝炎; 乙型肝炎病毒表面抗原; 抗病毒治疗

核心提要: 随着慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)进入抗病毒治疗时代以及功能性治愈概念的提出, 乙型肝炎病毒表面抗原(hepatitis B virus surface antigen, HBsAg)作为乙型肝炎病毒(hepatitis B, HBV)感染的老指标, 在CHB患者管理中被发现有越来越多的新价值, 对治疗方案的选择、治疗期间方案的调整、疗效和疾病结局的预测及指导停药方面至关重要.

文献来源: 封波, 郑佳睿. 重视HBsAg定量检测在慢性乙型肝炎全程管理中的价值. 世界华人消化杂志 2022; 30(15): 655-660

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i15/655.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i15.655>

0 引言

乙型肝炎病毒表面抗原(hepatitis B virus surface antigen, HBsAg)俗称“澳大利亚抗原”, 是Blumberg在1963年从澳大利亚土著患者血液中首次发现, 并因此获得诺贝尔医学奖. HBsAg是乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染的标志, 全球范围HBsAg的流行率约为3.61%, 基于HBsAg流行率的不同, 可以将不同国家和地区区别为高、中、低流行区. 血清HBsAg水平与HBV复制相关, 有助于鉴别慢性HBV感染自然史及预测疾病进展, 并在乙型肝炎的发病机制中发挥作用^[1]. 绝大多数乙型肝炎患者HBsAg为阳性(隐匿性感染毕竟是少数), 因此对于HBV感染者的筛查、诊断也是基于HBsAg的检出.

慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)早已进入抗病毒治疗的年代, 无论是直接抑制病毒复制的核苷(酸)类似物[nucleos(t)ide analogues, NAs]还是兼具免疫调节功能的聚乙二醇干扰素 α (pegylated interferon α , PegIFN α)已得到广泛应用. 基于HBsAg消失的临床治

愈被提出并不断发展. HBsAg作为HBV感染的“老指标”, 在CHB患者管理中被发现有越来越多的“新价值”.

1 HBsAg在抗病毒治疗适应症中的价值

慢性HBV感染者是否需要抗病毒治疗, 主要基于HBV DNA、丙氨酸氨基转移酶(alanine transaminase, ALT)和/或肝脏炎症及纤维化程度^[2-4]. 但在一些特殊人群, HBsAg是确定抗病毒与否的重要指标. 对于HBV相关终末期肝病如失代偿期肝硬化、肝细胞癌、拟行肝移植、各种类型肝衰竭患者, 只要HBsAg阳性, 不管HBV DNA阳性与否和ALT水平如何, 均建议口服NAs抗病毒治疗^[3]. 抗HBV治疗可改善HBV相关慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)的长期预后、有效降低ACLF的病死率. HBsAg阳性而HBV DNA阴性的肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)患者接受肝脏切除、肝动脉化学治疗栓塞术、放射治疗或全身化学治疗时, 都可能出现HBV再激活, 建议进行抗病毒治疗. 对于肝移植患者, 如移植前HBsAg阳性而HBV DNA定量阴性, 在术前尽早使用强效低耐药的NAs预防HBV再激活.

所有接受化学治疗或免疫抑制剂治疗的患者, 起始治疗前应常规筛查HBsAg、抗-HBc. HBsAg阳性者应尽早开始使用免疫抑制剂及化学治疗药物之前(通常为1 wk)或最迟与之同时应用NAs抗病毒治疗^[3]. 慢性HBV感染者接受肿瘤化学治疗或免疫抑制剂治疗有可能导致HBV再激活, 重者可导致肝衰竭甚至死亡^[5]. 丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)和HBV合并感染者应用直接抗病毒药物(direct acting agents, DAA)治疗HCV时, 若HBsAg阳性, 需给予NAs预防HBV再激活. HCV RNA定量阳性者均需应用治疗. 此类患者有发生HBV再激活的风险, 因此在应用抗HCV治疗期间和停药后3 mo内, 建议联合恩替卡韦(entecavir, ETV)、替诺福韦酯(tenofovir dipivoxil, TDF)或丙酚替诺福韦(tenofovir alafenamide fumarate, TAF)抗病毒治疗并密切监测^[6].

2 HBsAg在抗病毒治疗方案选择中的价值

目前针对CHB的抗病毒药物有两大类, 其中ETV、TDF、TAF和聚乙二醇化干扰素 α (PegIFN α)均是一线用药. 三种NAs均具有强效低耐药的特点, NAs只是抑制HBV DNA聚合酶, 无法作用到共价、闭合、环状DNA分子(covalently closed circular DNA, cccDNA), 因此其对HBsAg抑制作用很弱, 8年HBsAg转阴率1%-

2%^[7]; PegIFN α 尽管抑制HBV DNA的作用远弱于NAs,但促进HBsAg下降的作用较强,48 wk PegIFN α 后停药24 wk HBsAg转阴率3%-7%,并随着停药时间的延长而增加。因此对于初治的CHB患者而言,上述一线药物均可选择。从提高临床治愈的角度,可以考虑PegIFN α 单药或联合NAs抗病毒治疗,特别是对于HBsAg水平较低的患者。Zheng等^[8]将143例CHB初治患者分为PegIFN α 联合TDF组和PegIFN α 单药组,48 wk HBsAg转阴率分别是13%和3%($P = 0.032$),基线较低的HBsAg水平是48 wk HBsAg转阴的独立预测因素($OR = 0.22, P = 0.005$)。Hu等^[9]进行了一项真实世界研究,330例CHB初治患者分为三组: PegIFN α 联合TDF组、PegIFN α 单药组、TDF单药组,72 wk HBsAg转阴率分别是11.5%、5.7%、0%,其中抗病毒治疗24 wk HBsAg下降超过1.5log可以很好的预测72 wk HBsAg阴转[ROC曲线下面积(area under ROC, AUC): 0.846]。王福生院士团队^[10]进行的一项荟萃分析显示,与NAs单药治疗相比,初始联合(PegIFN α 联合NAs)治疗HBsAg清除率显著升高($RR: 15.59, 95\%CI 3.22-75.49$),但与PegIFN α 单药相比,联合治疗没有显著升高HBsAg清除率。

非活动性HBsAg携带者(inactive chronic hepatitis B virus carrier, IHC)的抗病毒治疗: 既往对于HBV携带者,并不主张抗病毒治疗。但近期诸多研究发现,低水平HBsAg的免疫控制期患者, PegIFN α 治疗后显著提升HBsAg转阴率。中南大学湘雅医院^[11]分析了HBsAg阳性>6 mo、HBV DNA<2000 IU/mL、ALT正常的HBV感染者, PegIFN α 治疗48 wk并随访24 wk, HBsAg总的清除率为84.2%,其中HBsAg<100 IU/mL和HBsAg<10 IU/mL的患者HBsAg清除率分别为93.3%和100%。曾庆磊等^[12]分析了HBsAg<20 IU/mL、HBV DNA<200 IU/mL甚至测不到的慢性HBV感染者, PegIFN α 治疗24 wk, HBsAg的清除率为93.8%。最近一项荟萃分析发现^[13], Peg-IFN治疗后, HBsAg清除率为47%,血清学转化率为26%,基线HBsAg低水平和较长的治疗持续时间与IHC中HBsAg清除率相关。

3 HBsAg在抗病毒治疗方案调整中的价值

HBsAg在PegIFN α 抗病毒治疗中的指导作用: PegIFN α 治疗24 wk时, HBV DNA下降<21 g IU/mL且HBsAg定量> 2×10^4 IU/mL(HBeAg阳性者)或下降<11 g IU/mL(HBeAg阴性者), 建议停用PegIFN α 治疗, 改为NAs治疗^[3]。

HBsAg在NAs抗病毒治疗中的指导作用: 对NAs经治CHB患者中符合条件的优势人群联合PegIFN α 可使部分患者获得临床治愈。加用PegIFN α 前HBsAg低水平

(<1500 IU/mL)及加用PegIFN α 后HBsAg快速下降(12 wk或24 wk时HBsAg<200 IU/mL或下降>11 g IU/mL)的患者,可获得较高的HBsAg阴转率^[3]。

4 HBsAg在抗病毒治疗疗效预测中的价值

PegIFN α 抗病毒疗效的基线预测因素中, 低HBsAg水平(<25000 IU/mL)是提示干扰素疗效较好的预测指标。PegIFN α 治疗12 wk时的HBsAg定量及其动态变化,可用于预测干扰素疗效^[3]。

Ning等^[14]最早进行了CHB临床治愈的探索, ETV经治CHB患者(HBV DNA ≤ 1000 copies/mL、HBeAg<100 PE IU/mL)随机分为两组: 换用PegIFN组 and 继续ETV组, 继续治疗48 wk HBsAg转阴率分别是8.5%和0, 对于HBV DNA和HBeAg阴性、HBsAg<1500 IU/L, HBsAg转阴率达22.2%。Wu等^[15]分析了195例NA治疗1年以上HBsAg ≤ 1500 IU/mL、HBeAg阴性和HBV DNA<100 IU/mL的CHB患者, 加用PegIFN48 wk和继续原NA继续, 72 wk HBsAg转阴率分别是37.4%和1.9%, 基线HBsAg水平低、12 wk和24 wk HBsAg较基线下降幅度大是加用PegIFN组HBsAg转阴的强烈预测因素。

5 HBsAg在抗病毒治疗停药的指导价值

如上所述, 对治疗过程中PegIFN应答不佳的患者, 其停药已有明确推荐意见。而对于PegIFN α 治疗24 wk应答较好的患者, 即HBV DNA下降 ≥ 21 g IU/mL且HBsAg定量 $\leq 2 \times 10^4$ IU/mL(HBeAg阳性者)或下降 ≥ 11 g IU/mL(HBeAg阴性者), 继续PegIFN α 治疗至48 wk, 根据情况可以适当延长疗程, 但不宜超过96 wk。

关于NAs的停药标准, 指南也有推荐: 采用ETV、TDF或TAF治疗, HBeAg阳性CHB患者治疗1年若HBV DNA低于检测下限、ALT复常和HBeAg血清学转换后, 再巩固治疗至少3年仍保持不变, 可考虑停药; HBeAg阴性CHB患者建议HBsAg消失且HBV DNA检测不到后停药随访^[3]。即使按此标准停药, HBeAg阳性和阴性CHB患者仍会有50%以上的病毒学复发, 但HBeAg阳性CHB患者NAs停药时, HBsAg<100 IU/mL和HBV DNA阴性, 停药2年后累积病毒学复发率最低^[16]。Sonneveld等^[17]分析了1216例NAs经治HBeAg阴性并停药的CHB患者, 发现停药时HBsAg<100 IU/mL是预测停药后HBsAg持续阴转的指标之一。其他研究也有类似发现, 认为NAs治疗结束时HBsAg<100 IU/mL可能是停药最好的指标^[18,19]。

6 HBsAg在预测抗病毒治疗结局中的价值

目前CHB的治疗已进入“功能性治愈(临床治愈)”的

新阶段^[20]. 所谓功能性治愈, 是指完成疗程后, HBsAg持续清除(即低于0.05 IU/mL的检测下限), 血清HBV DNA检测不到, 伴或不伴HBsAg血清转化. 2019年EASL-AASLD HBV治疗终点会议报告明确指出, HBsAg的消失是功能性治愈的替代指标^[21], 一旦获得功能性治愈, HBsAg的消失具有持久性, 而且与HBsAg持续阳性的患者相比, HBsAg的阴转意味着HBV DNA更为持久的抑制和HCC风险的进一步降低^[22]. Yip等^[23]分析了20263例ETV/TDF经治CHB患者, 不完全病毒学应答组、完全病毒学应答组、HBsAg血清学清除组(376例)随访8年HCC发生率分别是7.8%、5.6%、0.6%.

对于HBV相关HCC患者, HBsAg具有预测HCC切除术后远期复发和死亡的作用. Lee等^[24]回顾性分析了522例行部分肝切除的HBV相关HCC患者, 平均随访59 mo, 分别有308例、146例患者复发、死亡, 多变量分析显示: 术前HBsAg>50 IU/mL是切除术5年后HCC复发和死亡的独立预测因素之一.

7 存在的问题和展望

HBsAg检测的灵敏度需要提高: 以HBsAg阳性作为抗病毒治疗适应症的人群, HBsAg检测的灵敏度很重要. 指南要求^[3]: HBsAg阳性者使用免疫抑制剂及化疗药物前(通常为1 wk)或最迟与之同时应用NAs抗病毒治疗; 对于HBsAg阴性、抗-HBc阳性患者(B细胞单克隆抗体或造血干细胞移植需要预防性抗病毒治疗), 需要密切监测, 一旦HBV DNA或HBsAg转阳, 应立即启动抗病毒治疗. 近期Cerva等^[25]研究发现, 107例HBsAg阴性、抗-HBc阳性患者基线血清, 高敏HBsAg和/或HBV DNA阳性者出现HBV再激活的风险显著高于阴性者. 当然新的检测方法提高了灵敏度, 但低水平HBsAg(0.005-0.05 IU/mL)的临床相关性尚不清楚^[26,27].

关于HBsAg作为临床治愈的标志仍存在争议: 血液中的HBsAg有两个来源, 即cccDNA和整合的HBV DNA, 后者是HBeAg阴性患者HBsAg主要来源. 因此, 对于抗病毒治疗的CHB患者, 血清HBsAg可能反映整合HBV DNA而非源于cccDNA的转录和翻译. 目前的诊断试剂无法区分是整合HBV DNA还是cccDNA来源的HBsAg. 在一些HBeAg阴性患者中, 转录活跃的整合HBV可以存在于整个肝脏, 这种广泛存在的HBsAg并不依赖于HBV复制, 因此HBsAg可能不是功能性治愈的替代标志物^[28].

功能性治愈患者的远期结局和管理, 需要进一步研究: 尽管有文献报告, HBsAg转阴后肝硬化和终末期肝病的风险大为下降, 仍有发生HCC的风险^[29]. 总体而

言, 功能性治愈后CHB患者的远期结局尚不十分清楚, 还可能与HBsAg转阴时的年龄、肝病状态(是否肝硬化)、治疗方案(NAs还是IFN诱导的转阴)、HBV感染的时长、是否存在HBV的整合、家族史等因素相关.

彻底治愈还比较遥远, 衡量彻底治愈的标志物尚不明确: 尽管以HBsAg转阴作为功能性治愈的标志取得初步成绩, 但距离cccDNA和整合状态的DNA均被清除的彻底治愈, 仍然有很长的路要走. 作为CHB诊治过程中发挥重要作用的标志物, HBsAg在完全治愈中的价值如何, 值得深入探讨.

8 结论

作为HBV感染最早发现的血清标志物, HBsAg在CHB患者管理特别是治疗方面有越来越多的新价值. 抗病毒治疗前, 部分慢性HBV感染患者如HBV相关肝硬化失代偿期、HCC、肝衰竭、以及肿瘤化疗或免疫抑制治疗的、合并HCV感染抗HCV治疗等, 均是以HBsAg是否阳性作为抗病毒治疗的重要指标; 为了达到功能性治愈, 特别是针对免疫控制期低水平HBsAg的患者, 可以选用基于PegIFN α 的治疗方案. 抗病毒治疗12 wk或24 wk, 如果HBsAg下降不明显, PegIFN α 治疗的患者可以换用NA; 而NAs经治患者, 如果HBsAg降至1500 IU/mL以下, 可以考虑加用PegIFN α ; HBsAg水平可以预测疗效及疾病结局、并指导停药. 针对HBsAg作为CHB功能性治愈和彻底治愈等方面的价值, 需要深入研究.

9 参考文献

- 戴二黑, 李敏然. HBsAg定量检测技术进展及其临床意义. 世界华人消化杂志 2017; 25: 2322-2328 [DOI: 10.11569/wcjd.v25.i26.2322]
- Martin P, Nguyen MH, Dieterich DT, Lau DT, Janssen HLA, Peters MG, Jacobson IM. Treatment Algorithm for Managing Chronic Hepatitis B Virus Infection in the United States: 2021 Update. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021 [PMID: 34329775 DOI: 10.1016/j.cgh.2021.07.036]
- 中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2019年版). 中华肝脏病杂志 2019; 938-939
- Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Brown RS Jr, Bzowej NH, Wong JB. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology* 2018; 67: 1560-1599 [PMID: 29405329 DOI: 10.1002/hep.29800]
- Axiaris G, Zampeli E, Michopoulos S, Bamias G. Management of hepatitis B virus infection in patients with inflammatory bowel disease under immunosuppressive treatment. *World J Gastroenterol* 2021; 27: 3762-3779 [PMID: 34321842 DOI: 10.3748/wjg.v27.i25.3762]
- European Association for the Study of the Liver. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017; 67: 370-398 [PMID: 28427875 DOI: 10.1016/j.jhep.2017.03.034]

- 10.1016/j.jhep.2017.03.021]
- 7 Hsu YC, Jun DW, Peng CY, Yeh ML, Trinh HN, Wong GLH, Kim SE, Chen CH, Oh H, Lin CH, Yoon E, Ahn SB, Huang D, Cho YK, Jeong JY, Jeong SW, Kim HS, Xie Q, Liu L, Barciela MR, Tsai PC, Vargas-Accarino E, Toyoda H, Enomoto M, Preda C, Marciano S, Hoana J, Huang CF, Kozuka R, Yasuda S, Istratescu D, Lee DH, Su JY, Huang YT, Huang JF, Dai CY, Chuang WL, Yuen MF, Gadano AC, Cheung RC, Lim SG, Buti M, Wong VWS, Yu ML, Nguyen M. Entecavir versus tenofovir disoproxil fumarate for seroclearance of hepatitis B surface antigen in an international real-world cohort. *Hepatology* 2021; 74: 434-435
- 8 Zheng C, Yan H, Zeng J, Cai S, Wu X. Comparison of pegylated interferon monotherapy and de novo pegylated interferon plus tenofovir combination therapy in patients with chronic hepatitis B. *Infect Drug Resist* 2019; 12: 845-854 [PMID: 31114265 DOI: 10.2147/IDR.S195144]
- 9 Hu C, Song Y, Tang C, Li M, Liu J, Liu J, Liao M, Zhou F, Zhang YY, Zhou Y. Effect of Pegylated Interferon Plus Tenofovir Combination on Higher Hepatitis B Surface Antigen Loss in Treatment-naïve Patients With Hepatitis B e Antigen-positive Chronic Hepatitis B: A Real-world Experience. *Clin Ther* 2021; 43: 572-581.e3 [PMID: 33516527 DOI: 10.1016/j.clinthera.2020.12.022]
- 10 Liu J, Wang T, Zhang W, Cheng Y, He Q, Wang FS. Effect of combination treatment based on interferon and nucleos(t)ide analogues on functional cure of chronic hepatitis B: a systematic review and meta-analysis. *Hepatol Int* 2020; 14: 958-972 [PMID: 33185803 DOI: 10.1007/s12072-020-10099-x]
- 11 Chen J, Qi M, Fan XG, Hu XW, Liao CJ, Long LY, Zhao XT, Tan M, Li HF, Chen RC, Huang ZB, Huang Y. Efficacy of Peginterferon alfa-2b in Nucleoside Analogue Experienced Patients with Negative HBeAg and Low HBsAg: A Non-Randomized Clinical Trial. *Infect Dis Ther* 2021; 10: 2259-2270 [PMID: 34309813 DOI: 10.1007/s40121-021-00497-5]
- 12 Zeng QL, Yu ZJ, Shang J, Xu GH, Sun CY, Liu N, Li CX, Lv J, Liu YM, Liang HX, Li ZQ, Pan YJ, Hu QY, Li W, Zhang DW, Wang FS. Short-term Peginterferon-Induced High Functional Cure Rate in Inactive Chronic Hepatitis B Virus Carriers With Low Surface Antigen Levels. *Open Forum Infect Dis* 2020; 7: ofaa208 [PMID: 32626791 DOI: 10.1093/ofid/ofaa208]
- 13 Song A, Lin X, Lu J, Ren S, Cao Z, Zheng S, Hu Z, Li H, Shen C, Chen X. Pegylated Interferon Treatment for the Effective Clearance of Hepatitis B Surface Antigen in Inactive HBsAg Carriers: A Meta-Analysis. *Front Immunol* 2021; 12: 779347 [PMID: 34804072 DOI: 10.3389/fimmu.2021.779347]
- 14 Ning Q, Han M, Sun Y, Jiang J, Tan D, Hou J, Tang H, Sheng J, Zhao M. Switching from entecavir to PegIFN alfa-2a in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised open-label trial (OSST trial). *J Hepatol* 2014; 61: 777-784 [PMID: 24915612 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.05.044]
- 15 Wu FP, Yang Y, Li M, Liu YX, Li YP, Wang WJ, Shi JJ, Zhang X, Jia XL, Dang SS. Add-on pegylated interferon augments hepatitis B surface antigen clearance vs continuous nucleos(t)ide analog monotherapy in Chinese patients with chronic hepatitis B and hepatitis B surface antigen ≤ 1500 IU/mL: An observational study. *World J Gastroenterol* 2020; 26: 1525-1539 [PMID: 32308352 DOI: 10.3748/wjg.v26.i13.1525]
- 16 Xie Y, Li M, Ou X, Zheng S, Gao Y, Xu X, Yang Y, Ma A, Li J, Huang Y, Nan Y, Zheng H, Feng B. HBeAg-positive patients with HBsAg <100 IU/mL and negative HBV RNA have lower risk of virological relapse after nucleos(t)ide analogues cessation. *J Gastroenterol* 2021; 56: 856-867 [PMID: 34292372 DOI: 10.1007/s00535-021-01812-0]
- 17 Sonneveld MJ, Chiu SM, Park JY, Brakenhoff SM, Kaewdech A, Seto WK, Tanaka Y, Carey I, Papatheodoridis M, van Bömmel F, Berg T, Zoulim F, Ahn SH, Dalekos GN, Erler NS, Höner Zu Siederdisen C, Wedemeyer H, Cornberg M, Yuen MF, Agarwal K, Boonstra A, Buti M, Piratvisuth T, Papatheodoridis G, Chen CH, Maasoumy B; CREATE study group. Probability of HBsAg loss after nucleos(t)ide analogue withdrawal depends on HBV genotype and viral antigen levels. *J Hepatol* 2022; 76: 1042-1050 [PMID: 35092743 DOI: 10.1016/j.jhep.2022.01.007]
- 18 Kao JH, Jeng WJ, Ning Q, Su TH, Tseng TC, Ueno Y, Yuen MF. APASL guidance on stopping nucleos(t)ide analogues in chronic hepatitis B patients. *Hepatol Int* 2021; 15: 833-851 [PMID: 34297329 DOI: 10.1007/s12072-021-10223-5]
- 19 Tseng TN, Hu TH, Wang JH, Kuo YH, Hung CH, Lu SN, Jeng WJ, Chen CH. Incidence and Factors Associated With HBV Relapse After Cessation of Entecavir or Tenofovir in Patients With HBsAg Below 100 IU/mL. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18: 2803-2812.e2 [PMID: 32360818 DOI: 10.1016/j.cgh.2020.04.037]
- 20 Tsounis EP, Tourkochristou E, Mouzaki A, Triantos C. Toward a new era of hepatitis B virus therapeutics: The pursuit of a functional cure. *World J Gastroenterol* 2021; 27: 2727-2757 [PMID: 34135551 DOI: 10.3748/wjg.v27.i21.2727]
- 21 Cornberg M, Lok AS, Terrault NA, Zoulim F; 2019 EASL-AASLD HBV Treatment Endpoints Conference Faculty. Guidance for design and endpoints of clinical trials in chronic hepatitis B - Report from the 2019 EASL-AASLD HBV Treatment Endpoints Conference[†]. *J Hepatol* 2020; 72: 539-557 [PMID: 31730789 DOI: 10.1016/j.jhep.2019.11.003]
- 22 Gehring AJ, Protzer U. Targeting Innate and Adaptive Immune Responses to Cure Chronic HBV Infection. *Gastroenterology* 2019; 156: 325-337 [PMID: 30367834 DOI: 10.1053/j.gastro.2018.10.032]
- 23 Yip TC, Wong GL, Chan HL, Tse YK, Lam KL, Lui GC, Wong VW. HBsAg seroclearance further reduces hepatocellular carcinoma risk after complete viral suppression with nucleos(t)ide analogues. *J Hepatol* 2019; 70: 361-370 [PMID: 30367899 DOI: 10.1016/j.jhep.2018.10.014]
- 24 Lee IC, Lei HJ, Chau GY, Yeh YC, Wu CJ, Su CW, Huo TI, Chao Y, Lin HC, Hou MC, Huang YH. Predictors of long-term recurrence and survival after resection of HBV-related hepatocellular carcinoma: the role of HBsAg. *Am J Cancer Res* 2021; 11: 3711-3725 [PMID: 34354870]
- 25 Cerva C, Salpini R, Alkhatib M, Malagnino V, Piermatteo L, Battisti A, Bertoli A, Gersch J, Holzmayer V, Kuhns M, Cloherty G, Ferrari L, Laura C, Teti E, Cantonetti M, Arcese W, Ceccherini-Silberstein F, Perno CF, Andreoni M, Svicher V, Sarmati L. Highly Sensitive HBsAg, Anti-HBc and Anti HBsAg Titres in Early Diagnosis of HBV Reactivation in Anti-HBc-Positive Onco-Haematological Patients. *Biomedicines* 2022; 10 [PMID: 35203653 DOI: 10.3390/biomedicines10020443]
- 26 Lou S, Taylor R, Pearce S, Kuhns M, Leary T. An ultra-sensitive Abbott ARCHITECT[®] assay for the detection of hepatitis B virus surface antigen (HBsAg). *J Clin Virol* 2018; 105: 18-25 [PMID: 29843004 DOI: 10.1016/j.jcv.2018.05.009]
- 27 Deguchi M, Kagita M, Yoshioka N, Tsukamoto H, Takao M, Tahara K, Maeda I, Hidaka Y, Yamauchi S, Kaneko A, Miyakoshi H, Isomura M. Evaluation of the highly sensitive chemiluminescent enzyme immunoassay "Lumipulse HBsAg-HQ" for hepatitis B virus screening. *J Clin Lab Anal* 2018; 32: e22334 [PMID: 28984383 DOI: 10.1002/jcla.22334]
- 28 Meier MA, Calabrese D, Suslov A, Terracciano LM, Heim MH, Wieland S. Ubiquitous expression of HBsAg from integrated HBV DNA in patients with low viral load. *J Hepatol* 2021; 75: 840-847 [PMID: 34004216 DOI: 10.1016/j.jhep.2021.04.051]
- 29 Choi J, Yoo S, Lim YS. Comparison of Long-Term Clinical Outcomes Between Spontaneous and Therapy-Induced HBsAg



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。

葛根芩连汤治疗肠道疾病的研究进展

舒雁, 惠华英, 谭周进

舒雁, 惠华英, 谭周进, 湖南中医药大学, 湖南省长沙市 410208

舒雁, 硕士研究生, 研究方向为方剂配伍疗效的微生物学机理研究。

基金项目: 国家自然科学基金项目, No. 81874460.

作者贡献分布: 本文综述由舒雁完成; 谭周进和惠华英审校。

通讯作者: 谭周进, 教授, 410208, 湖南省长沙市岳麓区学士路300号, 湖南中医药大学. tanzhjin@sohu.com

收稿日期: 2022-05-09

修回日期: 2022-05-28

接受日期: 2022-06-21

在线出版日期: 2022-08-08

Progress in treatment of intestinal diseases with Gegen Qinlian decoction

Yan Shu, Hua-Ying Hui, Zhou-Jin Tan

Yan Shu, Hua-Ying Hui, Zhou-Jin Tan, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, Hunan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81874460.

Corresponding author: Zhou-Jin Tan, Professor, Hunan University of Chinese Medicine, No. 300 Xueshi Road, Yuelu District, Changsha 410208, Hunan Province, China. tanzhjin@sohu.com

Received: 2022-05-09

Revised: 2022-05-28

Accepted: 2022-06-21

Published online: 2022-08-08

Abstract

Gegen Qinlian decoction is a classical compound prescription of traditional Chinese medicine, and modern research shows that it has many pharmacological effects, such as anti-oxidative, anti-inflammatory, immunity-enhancing, intestinal mucosal barrier-protecting, and intestinal flora-regulating

effects. Gegen Qinlian decoction has been used to treat various intestinal diseases, which embodies the dialectical treatment feature of "treating the same disease with different therapies" in traditional Chinese medicine; its mechanism of "treating the same disease" may be related to regulating the intestinal flora, anti-inflammation, regulating immunity, and maintaining intestinal barrier function. This article reviews the pathogenic factors and pathogenesis of infectious diarrhea, irritable bowel syndrome-diarrhea, ulcerative colitis, and colorectal cancer, as well as the therapeutic mechanism and clinical research of Gegen Qinlian decoction in treating these intestinal diseases, and explores the effect of Gegen Qinlian decoction on intestinal diseases, with an aim to provide a theoretical basis for treating intestinal diseases with Gegen Qinlian decoction.

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

Key Words: Gegen Qinlian decoction; Intestinal diseases; Research progress

Citation: Shu Y, Hui Y, Tan ZJ. Progress in treatment of intestinal diseases with Gegen Qinlian decoction. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2022; 30(15): 661-667

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i15/661.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i15.661>

摘要

葛根芩连汤是中医经典复方, 现代研究表明其具有抗氧化、抗炎、增强机体免疫、保护肠黏膜屏障以及调节肠道菌群等多种药理作用。葛根芩连汤用于治疗多种肠道疾病, 体现了中医学异病同治的辨治特色, 其同治机制可能与其具有调节肠道菌群、抗炎和维护肠道屏障功能有关。本文从感染性腹泻、腹泻型肠易激综合征、溃疡性结肠炎和结直肠癌四种肠道疾病的发病因素、病机以及葛根芩连汤对其疗效机制和临床研究方面出发, 探讨葛根芩连汤对于肠道疾病

的作用, 以冀为葛根芩连汤治疗肠道疾病提供更多理论依据。

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

关键词: 葛根芩连汤; 肠道疾病; 研究进展

核心提示: 葛根芩连汤作用广泛, 安全有效, 用于治疗多种肠道疾病(湿热型), 体现了中医学异病同治的辨证特色, 其同治机制可能与其具有调节肠道菌群、抗炎和维护肠道屏障功能有关。临床上, 葛根芩连汤结合西药、针灸、穴位敷贴以及心理干预等手段, 疗效更加显著。

文献来源: 舒雁, 惠华英, 谭周进. 葛根芩连汤治疗肠道疾病的研究进展. 世界华人消化杂志. 2022; 30(15): 661-667

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i15/661.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i15.661>

0 引言

葛根芩连汤源于张仲景所著《伤寒论·辨太阳病脉证并治》第34条:“太阳病, 桂枝证, 医反下之, 利遂不止, 脉促者, 表未解也, 喘而汗出, 葛根黄芩黄连汤主之”^[1]。方中由葛根、黄芩、黄连、甘草四药组成, 具有清热利湿、解表清里之功。由于葛根芩连汤的病机、主治与现代肠道炎性疾病相似, 因此也用于治疗溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)、感染性腹泻等肠道疾病^[2]。现代研究表明^[3,4]葛根芩连汤中含有葛根素、大豆苷、黄芩苷、小檗碱、黄连碱、甘草酸等多种有效成分, 具有解热、抗菌、抗炎、抗肿瘤、止泻、解痉、增强免疫功能、降糖降脂、抗心律失常等多种药理作用。近年来, 由于葛根芩连汤能够影响多种靶点信号通路以及具有多种作用机制, 其治疗肠道疾病受到越来越多的关注^[5,6]。肠道疾病的发生与肠道微生态的失调密切相关, 而葛根芩连汤对肠道微生态包括肠道菌群、肠道结构、肠道免疫系统在内的微生态系统, 有调节作用^[7]。葛根芩连汤可通过调节肠道菌群、维护肠道屏障功能、抗炎等作用来恢复肠道微生态的平衡, 进而达到治疗疾病的目的。葛根芩连汤对肠道菌群的作用表现为“双向调节菌群”, 如上调双歧杆菌属等益生菌属, 下调Tyzzerella属等机会致病菌属, 抑制大肠埃希菌等致病菌属, 使肠道菌群结构向正常状态转归。葛根芩连汤还可通过影响肠道菌群增加体内肠道菌群代谢产物短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)的含量、减少肠道炎症因子和加强肠道紧密连接, 维持肠道屏障和内环境的稳定, 从而发挥对疾病的防治作用^[8]。本文综述了感染性腹泻、腹泻型肠易激综合征(irritable bowel syndrome-diarrhea, IBS-D)、

UC和结直肠癌(colorectal cancer, CRC)四种肠道疾病的发病因素、中西医病机以及葛根芩连汤对其发挥的疗效机制和临床研究。

1 葛根芩连汤治疗感染性腹泻

1.1 感染性腹泻 腹泻分为感染性腹泻和非感染性腹泻, 感染性腹泻是由细菌、病毒、肠道寄生虫等病原体引起的, 以腹泻、发热、腹痛为主要症状^[9]。根据病原体不同将感染性腹泻分为细菌性腹泻、病毒性腹泻、寄生虫性腹泻、真菌性腹泻, 主要致病菌为大肠埃希菌、霍乱弧菌、空肠弯曲菌, 主要致病病毒为轮状病毒、诺如病毒和星状病毒^[10]。细菌性腹泻致病机制包括肠毒素性、侵袭性和黏附性, 肠毒素性的病原菌产生肠毒素影响肠黏膜细胞分泌功能, 侵袭性的病原菌侵袭破坏上皮细胞、固有层、肠系膜淋巴结等, 并在体内繁殖, 产生炎症因子导致炎症反应, 黏附性的病原菌黏附于上皮细胞刷状缘, 使之变钝、扭曲, 可致吸收障碍性腹泻或渗透性腹泻。病毒性腹泻致病机制是病毒破坏肠上皮细胞, 又使刷状缘表面的双糖酶活性降低, 引起吸收障碍性腹泻或渗透性腹泻^[11]。西医治疗感染性腹泻以补液、抗感染为主, 诺氟沙星胶囊是广谱抗菌药, 虽可以缓解腹泻症状, 但治疗效果不理想、副作用大且不良反应较多。感染性腹泻在中医中属于“泄泻”“暴泻”范畴, 中医学认为, 感染性腹泻的根本原因是肠道湿热郁结, 湿热可伤肠道气血, 导致气血相搏结、损伤脂膜、耗伤气阴, 则见黏液便、腹痛和腹泻^[12,13]。故治疗应以清热利湿、解表清里为原则, 可用葛根芩连汤治疗。

1.2 葛根芩连汤治疗感染性腹泻的作用机制 葛根芩连汤治疗感染性腹泻发挥调节肠道菌群、抗炎、保护肠道黏膜屏障和抑制病原体增殖等作用。葛根芩连汤通过升高有益菌群来调节感染性腹泻肠道菌群失衡。研究表明^[14], 葛根芩连汤调节了大肠埃希菌感染小型腹泻猪肠道菌群结构, 增加了产生SCFAs细菌的相对丰度, 包括Akkermansia, Bacteroides, Clostridium, Ruminococcus和Phascolarctobacterium, 而SCFAs可以通过抑制组蛋白去乙酰化酶和核因子- κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)通路发挥抗炎作用。葛根芩连汤抑制感染性腹泻炎症因子释放发挥抗炎作用。研究表明^[15], 葛根芩连汤降低感染性腹泻肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α)和白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)水平, 从而减轻了肠黏膜炎症反应。葛根芩连汤还可保护感染性腹泻肠道黏膜屏障。姜东旭等^[16]发现葛根芩连汤可降低感染性腹泻(湿热型)患者血清内毒素、可溶性白细胞分化抗原14水平, 抑制其炎症反应及肠壁损伤, 改善患者症状。Liu等^[17]发现葛根素、黄芩苷和盐酸小檗碱预处理后, 减

少肠毒素性大肠杆菌粘附, 改善上皮细胞形态, 保护肠道黏膜屏障, 盐酸小檗碱预处理可通过调节猪肠上皮细胞NF- κ B信号通路降低炎症反应。葛根芩连汤可抑制感染性腹泻致病病原体大肠杆菌和大肠埃希菌的增殖。凌霄^[18,19]发现葛根芩连汤治疗大肠杆菌感染性腹泻主要通过吸收入血的葛根素、黄芩苷发挥抗炎作用和滞留在肠道而未透肠吸收的功效成分产生局部抑菌作用, 还发现葛根芩连汤可抑制大肠埃希菌感染性腹泻的细菌增殖和减少TNF- α 和IL-6释放。上述表明, 葛根芩连汤可抑制致病菌生长, 促进有益菌生长和定植, 促进肠道菌群代谢产物SCFAs产生, 抑制炎症信号通路以及炎症因子释放改善肠道黏膜炎症, 恢复肠道微生态来治疗感染性腹泻。

1.3 葛根芩连汤治疗感染性腹泻的临床研究 为了在临床上取得更好的治疗效果, 葛根芩连汤可联合西药治疗感染性腹泻, 且治疗效果比单用西药好。研究发现^[20-22], 葛根芩连汤以及加味葛根芩连汤联合西药治疗感染性腹泻(湿热型)比单用西药治疗效果更好, 患者症状明显改善。葛根芩连汤联合西药治疗小儿轮状病毒感染性腹泻比单用西药黏膜损伤程度低, 并且有效缩短发热和呕吐的时间^[23]。

2 葛根芩连汤治疗腹泻型肠易激综合征

2.1 腹泻型肠易激综合征 IBS-D以反复腹痛、腹胀、排便频率和大便性状改变为特征的功能性肠道疾病^[24]。目前IBS-D发病因素和病机仍未十分明确, 可能与肠道微生态紊乱、胃肠道动力异常、肠黏膜通透性和肠上皮屏障功能改变、内脏高敏感性增加、“脑-肠-菌”轴失调、肠道免疫功能失调、遗传与环境因素、精神心理因素异常(如应激和焦虑)等有关^[25]。参与调控IBS-D的常见信号通路有Toll样受体(toll-like receptor, TLRs)/NF- κ B信号通路等^[26]。中医认为IBS-D多为感受外邪、饮食所伤、情志失调、病后体虚等因素导致脏腑功能、肠道分清泌浊及正常传导功能失常^[27]。IBS-D证型主要分为脾虚湿盛证、脾胃湿热证、肝郁脾虚证、脾肾阳虚证及寒热错杂证^[28]。张声生等^[29]研究发现, 试验组的脾胃湿热型IBS-D采用葛根芩连汤加减, 与匹维溴胺对照组比较, 试验组临床疗效显著, 说明葛根芩连汤可用于治疗脾胃湿热型IBS-D。

2.2 葛根芩连汤治疗腹泻型肠易激综合征的作用机制 葛根芩连汤治疗IBS-D可能发挥调节肠道菌群、抗炎、保护肠道黏膜屏障和抑制胃肠道运动等作用。由于IBS-D存在肠道菌群的失调^[30], 葛根芩连汤又有促进肠道菌群平衡的作用, 葛根芩连汤可能通过调节菌群对IBS-D发挥疗效作用, 但葛根芩连汤治疗IBS-D对于肠道

菌群的作用机制和信号通路尚待进一步研究。葛根芩连汤对IBS-D还发挥抗炎、保护肠道黏膜屏障和抑制胃肠道运动等作用。刘瑞娟等^[31]研究表明了加味葛根芩连汤可减少, 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、TNF- α 的分泌, 促进IL-10的生成, 从而达到减少脾胃湿热型IBS-D胃肠分泌, 抑制胃肠道运动, 促进促炎因子与抗炎因子的动态平衡, 减少肠道黏膜的损伤, 促进肠道黏膜的修复的目的。

2.3 葛根芩连汤治疗腹泻型肠易激综合征的临床研究 袁兵等^[32]研究发现葛根芩连汤在脾胃湿热型IBS-D的治疗中与复方谷氨酰胺肠溶胶囊联合匹维溴铵片、双歧杆菌三联活菌胶囊治疗疗效无明显差异, 但效价比高, 值得临床推广应用。但司徒淳羽^[33]研究发现, 葛根芩连汤治疗脾胃湿热型IBS-D的有效率比双歧杆菌三联活菌高。葛根芩连汤加减用药对治疗脾胃湿热型IBS-D也有较好的临床效果^[34]。加味葛根芩连汤临床上能改善脾胃湿热型IBS-D患者的腹泻、腹痛、口渴、小便短黄、肛门灼热等临床症状, 其联合穴位贴敷治疗疗效更佳^[35]。李慧敏等^[36]发现葛根芩连汤灌肠结合针灸治疗IBS-D比单纯匹维溴铵片治疗的效果更好。多数IBS-D患者有惊恐、烦躁、不安、紧张等心态, 产生消极的应对方式又加重了腹痛腹泻的症状^[37]。在药物治疗的同时给予合理情绪疗法可以减少患者的焦虑和抑郁, 改善IBS-D患者的腹痛和腹泻的症状^[38]。研究发现^[39], 在脾胃湿热型IBS-D药物治疗的同时, 重视患者的情绪状况, 配合心理干预, 症状缓解明显, 生活质量提高。加以心理疏导、心理治疗等心理干预, 其中医病机是疏肝理气, 调畅气机, 运化复建, 诸症得除。说明临床上葛根芩连汤可联合西药、针灸、穴位贴敷以及心理干预等治疗方式治疗IBS-D, 效果更佳。

3 葛根芩连汤治疗溃疡性结肠炎

3.1 溃疡性结肠炎 UC是发生在结肠和直肠的一种慢性非特异性炎症性疾病, 病变局限于大肠黏膜及黏膜下层, 炎症容易反复发作, 有癌变的可能。UC病因尚未完全清楚, 发病机制包括遗传、环境、精神、肠上皮屏障功能障碍、肠道菌群和免疫失调因素等, 其中免疫失调是重要因素。UC以腹痛、腹泻、黏液脓血便和里急后重为主要临床表现, 属于中医“泄泻”“痢疾”“肠癖”等范畴^[40]。中医学认为UC多由外感邪毒、情志失调、饮食不节及脏腑虚损所致, 其基本病机为湿热蕴肠, 酿腐成脓, 气滞络瘀导致肠膜血络受损, 腐败成疡^[41]。目前, UC的常规治疗主要包括5-氨基水杨酸、糖皮质激素和免疫抑制等药物, 这可能有助于缓解患者的部分症状, 但长期服用有药物毒性、感染等副作用, 并且短期复发率

表 1 葛根芩连汤治疗UC的信号通路

信号通路	信号通路在UC中的作用	葛根芩连汤对UC作用
IL-6/JAK2/STAT3信号通路	JAK2/STAT3信号通路可引起炎症介质IL-6的表达, 引起UC结肠黏膜的免疫反应	葛根芩连汤显著抑制JAK2和STAT3的磷酸化, 减少炎症介质IL-6的表达, 改善代谢, 抑制炎症反应, 减轻UC结肠黏膜损伤 ^[45]
TLRs/NF-κB信号通路	TLRs/NF-κB信号通路过度激活导致TNF-α、IL-6、IL-8等炎症介质的过度表达, 引起炎症反应, 造成UC结肠黏膜屏障的损伤	葛根芩连汤通过下调的UC小鼠结肠黏膜NF-κB、TNF-α蛋白相对表达量减少黏膜损伤 ^[46]
MMP-9/p38 MAPK信号通路	MMP-9能够通过诱导p-p38 MAPK来破坏紧密连接蛋白, p38 MAPK磷酸化促发炎症反应, MAPK信号通路磷酸化, 增加紧密连接蛋白的表达, 从而修复活化的p38 MAPK 通路还可促进胞内TNF-α, UC肠道黏膜屏障功能 ^[47]	葛根芩连汤抑制MMP-9和TNF-α, IL-1β的表达, 阻止p38
IL-17信号通路	IL-1β等细胞因子的分泌, 介导UC炎症的发生 Th17细胞主要通过释放炎症因子IL-17加剧UC炎症反应, 而Treg细胞可抑制抗原呈递细胞及T细胞功能, 减少炎症细胞因子及抗体产生	葛根芩连汤可降低结肠组织中维甲酸相关孤儿受体γt蛋白表达来降低外周血中Th17细胞比例, 上调叉头状/翅膀状螺旋转录因子表达来提高Treg比例, 维持Th17/Treg平衡, 减少结肠组织中γ-干扰素表达, 发挥抗炎作用 ^[48]
TNF信号通路	TNF通路的核心因子TNF-α是UC发生、发展过程中的重要炎症介质, 可通过调节中性粒细胞和巨噬细胞浸润参与UC	葛根芩连汤调控TNF通路发挥抗炎作用 ^[49]
Notch信号通路	Notch信号在急性UC小鼠中异常活跃, 而在慢性UC模型中, 急性/慢性UC模型中, 葛根芩连汤通过双向调节Notch信号通路性UC小鼠中异常低活跃	维持黏膜稳态, 从而恢复结肠上皮损伤 ^[50]

UC: 溃疡性结肠炎; IL-6: 白细胞介素-6; IL-8: 白细胞介素-8; IL-1β: 白细胞介素-1β; IL-17: 白介素-17; JAK2: Janus酪氨酸蛋白激酶2; STAT3: 信号转导及转录激活因子3; TLRs: Toll样受体; NF-κB: 核因子-κB; TNF-α: 肿瘤坏死因子-α; MMP-9: 基质金属蛋白-9; p38 MAPK: p38丝裂原活化蛋白激酶; Th17细胞: 17型辅助性T细胞; Treg细胞: 调节性T细胞。

高^[42]。目前的研究表明, 中药可以作为UC的辅助治疗, 其优势有疗效高、患者可接受性好、安全性好和相关的经济成本较低。葛根芩连汤为仲景名方, 被广泛用于治疗腹泻相关疾病, 用于治疗UC取得良好疗效。

3.2 葛根芩连汤对UC作用机制 葛根芩连汤治疗UC发挥调节肠道菌群、抗炎、保护肠黏膜屏障功能和抗氧化应激损伤等作用。葛根芩连汤可能通过恢复肠道菌群失衡和发挥抗炎作用治疗UC。研究表明^[43], 葛根芩连汤显著升高了有益菌乳酸杆菌属丰度, 降低了有害菌韦荣球菌科未定属、埃希菌-志贺菌属和肠球菌属丰度, 同时, 葛根芩连汤的处理降低了单核细胞比例和肠道菌群紊乱释放的脂多糖水平, 增加了分泌型免疫球蛋白A水平。赵益等^[44]发现葛根芩连汤通过升高UC白细胞介素4(interleukin-4, IL-4)表达和降低白细胞介素18(interleukin-18, IL-18)的表达抑制炎症反应, 从而发挥治疗作用。大量的研究表明^[45-50], 葛根芩连汤通过调节免疫反应, 抑制炎症反应、保护肠道黏膜屏障功能发挥对UC治疗作用, 表1对这些方面所涉及到的细胞信号通路进行了综合。葛根芩连汤对于UC抗炎以及保护肠黏膜屏障信号通路已有较多研究, 更加说明葛根芩连汤可从通过多靶点、多通路等对UC发挥作用。精神压力过大和饮食刺激等会导致UC患者出现氧化应激反应破坏肠黏膜组织, 而研究发现^[44,51], 葛根芩连汤可改

善UC大鼠的氧化应激反应导致的结肠组织损伤, 通过增加血浆中超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)和降低髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)和NO的表达发挥抗氧化作用, 还可通过上调核因子E2相关因子2(nuclear related factor 2, Nrf2)/醌氧化还原酶(quinone oxidoreductase, NQO1)信号通路对抗结肠组织中的氧化应激损伤。

3.2 葛根芩连汤对溃疡性结肠炎的临床研究 临床上, 温针灸配合葛根芩连汤加减保留灌肠、葛根芩连汤加减联合美沙拉嗪治疗湿热型UC患者, 可缓解肠道症状, 提高临床疗效^[52,53]。葛根芩连汤联合益生菌治疗UC有效率高, 可有效改善患者的睡眠状态^[54]。说明临床上葛根芩连汤可联合西药、针灸或益生菌治疗UC, 尤其是益生菌, 治疗效果良好。

4 葛根芩连汤治疗结直肠癌

4.1 结直肠癌 CRC是发生于结肠或者直肠的慢性、高度异质性的恶性肿瘤, 以直肠、乙状结肠最为常见, 其发病率、病死率分别居全球恶性肿瘤的第三位和第二位。CRC患者临床主要表现为便秘、腹胀、腹痛、腹泻, 严重者出现血便、呕吐, 若肿瘤转移至其它器官还可能

久坐、不健康的饮食和吸烟等)、长期控制不佳的慢性炎症(溃疡性结肠炎、炎症性肠病史)、肠道菌群紊乱(致病微生物:梭菌属、卟啉单胞菌、大肠埃希氏菌、幽门螺杆菌等)等因素^[55]。CRC的发病机制非常复杂多样且尚未彻底明确,包括CRC基因或表观遗传的不稳定性(CRC发生发展基本特征)、肿瘤血管生成(诱发CRC的重要原因)、癌细胞DNA转录扩增和细胞黏附能力(癌灶形成和扩散的重要原因)、人表皮生长因子受体2和细胞增殖核抗原的高表达(晚期CRC发生转移)^[56]。CRC发病分子机制有Wnt家族分泌蛋白(Wnt)/ β -catenin通路、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)通路、法尼醇X受体(farnesoid X receptor, FXR)信号传导、NF- κ B信号通路等^[57]。其中Wnt通路的异常激活是导致CRC发生、发展的主要原因^[58]。CRC除手术治疗外,还有放化疗、靶向治疗、免疫治疗等综合治疗方案广泛应用于临床^[59]。5-氟尿嘧啶和盐酸伊立替康是CRC化疗和广谱细胞毒性药物,在临床上被广泛使用。但化疗耐药性以及药物致命的腹泻脱水、胃肠道损伤和腹部痉挛性疼痛等不良反应仍广受诟病^[60]。最近研究发现^[61-63],中医药是CRC综合治疗的重要组成部分,能缓解化疗、靶向治疗、免疫治疗产生的毒副作用,提高患者免疫力,防止肿瘤复发和转移,进而改善预后。中医指出,CRC属于“肠覃”“肠癖”等范畴,为脾不健运,湿热蕴毒下迫、热伤肠络和毒邪成痈所致,治疗采取辨证施治的原则^[64]。葛根芩连汤可通过发挥清热利湿功效来治疗CRC。

4.2 葛根芩连汤治疗结直肠癌作用机制 葛根芩连汤对CRC发挥调控肠道菌群、减轻炎症反应、改善肠黏膜屏障功能和抑制肿瘤生长等作用。多数CRC患者会发生不同程度的肠道菌群失衡。研究发现^[65],葛根芩连汤升高了拟杆菌属、普雷沃菌属和阿克曼菌属的丰度,这些有益菌群增加了肠黏膜ZO-1和occludin的表达,保护了CRC患者肠黏膜屏障功能和改善了腹痛、腹泻、里急后重等症状。黄连素是葛根芩连汤中黄连提取物,可通过抑制癌细胞增殖及迁移、诱导癌细胞凋亡、阻滞细胞周期、介导炎症反应、逆转耐药性及调节肠道菌群发挥对CRC作用^[66]。黄连素主要通过调节转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)信号通路、活性氧(reactive oxygen, ROS)相关信号通路JNK/p38、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)及激活凋亡诱导因子(apoptosis-inducing factor, AIF)等来介导线粒体相关途径诱导CRC细胞的凋亡^[67]。NF- κ B和TNF- α 是肠黏膜相关炎症性指标,NF- κ B可引起咬合蛋白(occludin)分布异常,引起紧密连接的断裂造成肠屏障的破坏,促进肿瘤发生发展。葛根芩连汤抑制了NF- κ B

相关炎症信号通路,降低了血液和肿瘤组织中炎症因子TNF- α 水平,抑制了CRC肠道炎症的发展^[68]。葛根芩连汤还对免疫细胞的整体调节作用,通过增加CD8⁺T细胞和自然杀伤细胞(natural killer cells, NK)数量,抑制肿瘤进展^[69]。Zeng等^[70]研究发现,CRC患者肠黏膜屏障功能受到了破坏,表现在闭合小带蛋白1(zonula occludens-1, ZO-1)、occludin等肠黏膜屏障相关紧密连接蛋白的水平降低。癌组织的肠黏膜屏障功能受到破坏会影响肿瘤进展,而给予相应治疗和恢复肠黏膜屏障功能后,可抑制结肠肿瘤的发生发展^[71]。葛根芩连汤提取物能够通过激活Kelch样环氧氯丙烷相关蛋白1(kelch-like epichlorohydrin-related protein 1, Keap1)/Nrf2通路,上调ZO-1和occludin的表达,从而修复肠黏膜屏障功能^[12],说明葛根芩连汤可通过修复肠黏膜屏障功能,抑制CRC肿瘤的发生发展。葛根芩连汤提取物葛根素能有效抑制结肠肿瘤的生长,可望成为结肠炎相关性大肠癌的治疗策略^[72]。以上说明葛根芩连汤可通过调节肠道菌群、减轻炎症反应、增强机体的免疫功能,改善肠黏膜屏障功能和抑制CRC肿瘤生长。

4.3 葛根芩连汤治疗结直肠癌临床研究 临床上,葛根芩连汤用于常规治疗,也可以用于手术以及化疗后来减轻炎症反应、提高免疫力以及防止肿瘤复发和转移等。临床研究发现^[73],加味葛根芩连汤联合mFOLFOX6方案化疗可以提高湿热蕴结型CRC术后患者的化疗疗效,加味葛根芩连汤还可以改善湿热蕴结型CRC术后化疗患者的免疫功能,化疗患者的生活质量,减轻毒副作用。

5 总结与展望

综上,从诸多实验和临床研究,均能证明葛根芩连汤可以运用于治疗感染性腹泻、IBS-D、UC和CRC。肠道菌群失调、炎症和肠道屏障功能破坏是感染性腹泻、IBS-D、UC和CRC发生和发展的重要因素,葛根芩连汤治疗多种肠道疾病(湿热型),体现了中医异病同治思想,得出了同治机理是葛根芩连汤通过调节肠道菌群、抗炎、维护肠道屏障功能发挥疗效,值得注意的是NF- κ B信号通路是葛根芩连汤调节感染性腹泻、UC和CRC三种疾病的共同信号通路,葛根芩连汤可以抑制NF- κ B炎症信号通路,降低TNF- α 水平,减轻肠道炎症反应。葛根芩连汤对感染性腹泻、IBS-D、UC和CRC疾病又具有不同程度的调整作用,如抑制感染性腹泻病原体增殖作用、减少5-HT分泌抑制IBS-D胃肠道运动、抗氧化应激修复UC肠黏膜组织和抑制CRC肿瘤生长。葛根芩连汤治疗肠道疾病给予临床上一些提示,要学会辩证治疗,加减用药,针对病因不同要学会对症治疗,如针对IBS-D患者精神心理异常病因应给予心理干预,会有效改善

患者症状以及生活质量。在临床上, 葛根芩连汤结合针灸、穴位敷贴以及心理干预等手段, 疗效更加显著。葛根芩连汤结合西药治疗肠道疾病, 比单用西药治疗有效, 说明中西医结合治疗是治疗疾病的大趋势。本文阐述葛根芩连汤治疗肠道疾病的作用机制以及临床研究能够更好的解释中医药治疗疾病的科学性, 并为葛根芩连汤治疗肠道疾病提供强有力的科学依据及为进一步开展基础研究和临床提供思路。中药复方治疗疾病有多靶点、多机制、多途径的优势, 因而多种靶点信号通路以及治疗机制成为日后的研究重点。

6 参考文献

- 张仲景. 伤寒论. 北京: 中医古籍出版社 1997: 22-23
- 黄鑫磊, 贾雪雯, 丁元庆. 葛根芩连汤临床应用进展. 山东中医药大学学报 2020; 44: 215-220 [DOI: 10.16294/j.cnki.1007-659x.2020.02.020]
- Lu JZ, Ye D, Ma BL. Constituents, Pharmacokinetics, and Pharmacology of Gegen-Qinlian Decoction. *Front Pharmacol* 2021; 12: 668418 [PMID: 34025427 DOI: 10.3389/fphar.2021.668418]
- 刘莲莹, 吴威, 庞琳琳, 宋芷琪, 史晨旭, 杨关林, 张会永. 葛根芩连汤化学成分、药理作用及临床应用研究进展. 中华中医药学刊 2022; 40: 147-154 [DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2022.03.034]
- 厉越, 高凌舟, 刘瑶萍, 韩昌鹏. 葛根芩连汤治疗溃疡性结肠炎作用机制研究. 中医学报 2021; 36: 2221-2227 [DOI: 10.16368/j.issn.1674-8999.2021.10.462]
- Li X, Zhang C, Tan Z, Yuan J. Network Pharmacology-Based Analysis of Gegenqinlian Decoction Regulating Intestinal Microbial Activity for the Treatment of Diarrhea. *Evid Based Complement Alternat Med* 2021; 2021: 5520015 [PMID: 34354757 DOI: 10.1155/2021/5520015]
- 朱文俊, 高梓博, 冯铭敏, 刘凡露, 王辉, 刘登, 史玉聪, 邓力. 葛根芩连汤对肠道微生物的影响. 中国中医药现代远程教育 2021; 19: 97-100
- 俞仪莹, 鲁星好, 张静怡, 董慧静, 胡紫馨, 李嘉, 薛崇祥, 崔慧娟. 葛根芩连汤调节肠道菌群的研究进展. 中医药导报 2022; 28: 147-151 [DOI: 10.13862/j.cn43-1446/r.2022.03.029]
- 梁丹, 车荣飞, 石倩萍, 黎聪荣, 景艺, 柯昌文. 感染性腹泻疾病负担及其病原谱变化研究进展. 中国公共卫生 2020; 36: 1651-1654
- 黄萍. 感染性腹泻病原学研究进展. 临床医药文献电子杂志 2019; 6: 197-198 [DOI: 10.16281/j.cnki.jocml.2019.11.139]
- 金凤华, 邓莉. 感染性腹泻的研究进展. 首都食品与医药 2016; 23: 27-30
- Wu Y, Wang D, Yang X, Fu C, Zou L, Zhang J. Traditional Chinese medicine Gegen Qinlian decoction ameliorates irinotecan chemotherapy-induced gut toxicity in mice. *Biomed Pharmacother* 2019; 109: 2252-2261 [PMID: 30551482 DOI: 10.1016/j.biopha.2018.11.095]
- 李永玉, 江慧星, 赵鼎铭, 刘金霞. 固定加味葛根芩连汤直肠滴注治疗小儿感染性腹泻的临床研究. 湖北中医杂志 2015; 37: 7-9
- 刘昌顺. 葛根芩连汤与感染性腹泻小型猪肠道菌群相互作用的研究. 南方医科大学 2019
- Liu CS, Liang X, Wei XH, Jin Z, Chen FL, Tang QF, Tan XM. Gegen Qinlian Decoction Treats Diarrhea in Piglets by Modulating Gut Microbiota and Short-Chain Fatty Acids. *Front Microbiol* 2019; 10: 825 [PMID: 31057525 DOI: 10.3389/fmicb.2019.00825]
- 姜东旭, 白鹤, 李恩. 葛根芩连汤治疗感染性腹泻对肠道损伤因子、大便病原学的影响. 世界中医药 2020; 15: 2617-2619+2624
- Liu X, Liu F, Ma Y, Li H, Ju X, Xu J. Effect of Puerarin, Baicalin and Berberine Hydrochloride on the Regulation of IPEC-J2 Cells Infected with Enterotoxigenic Escherichia coli. *Evid Based Complement Alternat Med* 2019; 2019: 7438593 [PMID: 30891078 DOI: 10.1155/2019/7438593]
- 凌霄. 葛根芩连汤在大肠杆菌致泻小型猪体内药代动力学及药效动力学研究. 南方医科大学 2017 [DOI: 10.27003/d.cnki.gojyu.2017.000024]
- 凌霄, 项煜强, 陈飞龙, 谭晓梅. 西藏小型猪大肠埃希菌感染性腹泻模型的建立及葛根芩连汤对其作用分析. 中国实验方剂学杂志 2018; 24: 125-131 [DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.2018030125]
- 张永丽, 张俊臻. 葛根芩连汤+西药治疗小儿轮状病毒感染性腹泻的临床应用与观察. 智慧健康 2020; 6: 182-183 [DOI: 10.19335/j.cnki.2096-1219.2020.31.074]
- 谢伟锋, 王祖康. 葛根芩连汤联合左氧氟沙星治疗湿热下注型感染性腹泻的效果分析. 北方药学 2021; 18: 30-31
- 王华龙. 加味葛根芩连汤治疗肠道湿热证急性感染性腹泻的疗效观察. 中国疗养医学 2017; 26: 1321-1322 [DOI: 10.13517/j.cnki.ccm.2017.12.039]
- 马艳芳, 王喜娟, 罗世杰, 金瑄. 葛根芩连汤联合西药治疗病毒性感染性腹泻疗效及对肠道菌群、肠黏膜屏障功能的影响. 四川中医 2020; 38: 119-122
- Pimentel M. Evidence-based management of irritable bowel syndrome with diarrhea. *Am J Manag Care* 2018; 24: S35-S46 [PMID: 29372991]
- 汪龙德, 张萍, 任培培, 刘俊宏, 王蕾蕾, 牛媛媛, 金三省, 李正菊. 腹泻型肠易激综合征相关发病机制及治疗的研究进展. 实用中医内科杂志 2022; 36: 16-19 [DOI: 10.13729/j.issn.1671-7813.Z20210274]
- 白婷婷, 杨欣, 孙宏文. 信号通路调控腹泻型肠易激综合征的研究进展. 广西医学 2021; 43: 1505-1508
- 黄兰叶, 唐一洲, 韦维, 龙丹, 周志鹏. 中医药治疗腹泻型肠易激综合征的研究进展. 湖南中医杂志 2021; 37: 207-210 [DOI: 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2021.11.063]
- 张声生, 魏伟, 杨俭勤. 肠易激综合征中医诊疗专家共识意见 (2017). 中医杂志 2017; 58: 1614-1620
- 张声生, 汪红兵, 李振华, 唐旭东, 王新月, 刘建平, 张福文, 陈明, 陶琳, 唐博祥, 朱培一, 吴兵, 李保双, 宋秀江, 刘敏, 查波. 中医药辨证治疗腹泻型肠易激综合征多中心随机对照研究. 中国中西医结合杂志 2010; 30: 9-12
- 丁姮月, 孙宏文. 肠道菌群与腹泻型肠易激综合征相关性的研究进展. 中国微生态学杂志 2019; 31: 119-125 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201901028]
- 刘瑞娟, 时昭红. 加味葛根芩连汤治疗脾胃湿热型腹泻型肠易激综合征疗效观察. 山西中医 2021; 37: 17-19
- 袁兵, 刘红书, 睢勇. 葛根芩连汤治疗腹泻型肠易激综合征临床观察. 中国民间疗法 2016; 24: 58-59 [DOI: 10.19621/j.cnki.11-3555/r.2016.08.049]
- 司徒淳羽. 葛根芩连汤治疗脾胃湿热型腹泻型肠易激综合征的临床效果. 内蒙古中医药 2022; 41: 65-66 [DOI: 10.16040/j.cnki.cn15-1101.2022.02.006]
- 盛天骄, 耿晓, 孙笑然, 巩阳. 加味葛根芩连汤治疗脾胃湿热型腹泻型肠易激综合征临床疗效. 临床军医杂志 2020; 48: 1039-1041 [DOI: 10.16680/j.1671-3826.2020.09.16]
- 金月萍, 李学军. 穴位贴敷联合加味葛根芩连汤治疗腹泻型肠易激综合征脾胃湿热证临床疗效观察. 安徽中医药大学学报 2021; 40: 49-52
- 李慧敏, 张龙基, 万惠萍, 张淑红, 朱海林, 黄楠, 马小妹. 葛根芩连汤灌肠结合针灸治疗腹泻型肠易激综合征的疗效观察. 中国肛肠病杂志 2020; 40: 32-34
- 王芳, 吴帮启, 韩林, 徐妙, 张香香, 王旭慧. 调神针法改善肠易激综合征患者情绪的研究进展[J/OL]. 中医药信息: 1-5 [2022-05-27] Available from: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/23.1194.R.20220413.1414.026.html>
- 高玉杰, 张涛. 合理情绪疗法联合体力活动对肠易激综合征影响. 社区医学杂志 2021; 19: 117-121 [DOI: 10.19790/j.cnki.JCM.2021.02.14]
- 袁兵, 刘红书, 张永. 葛根芩连汤联合心理干预治疗腹泻型肠易激综合征43例. 中国中医药现代远程教育 2016; 14: 84-85
- 张天涵, 沈洪. 沈洪教授运用六经辨证治疗溃疡性结肠炎经验探

- 析. 天津中医药 2019; 36: 784-787
- 41 高威, 张昱, 张伟, 刘杰, 任延明, 曹成珠, 纪巧荣, 寇娜, 李杰. DSS 模型小鼠结肠组织变化及葛根芩连汤干预的实验研究. 时珍国医国药 2019; 30: 510-512
 - 42 孙中美, 胡立明, 毛堂友, 陈晓伟, 李军祥. 溃疡性结肠炎中西医结合治疗进展. 辽宁中医药大学学报 2018; 20: 171-175 [DOI: 10.13194/j.issn.1673-842x.2018.11.048]
 - 43 郑晨曦, 郭兴华, 吴天鸽, 徐少宇, 冯嘉轩, 孙聪. 葛根芩连汤对溃疡性结肠炎小鼠肠道菌群及炎症因子的影响. 中国兽医学报: 1-8
 - 44 赵益, 赖小东, 叶争荣, 刘红宇, 徐国良. 葛根芩连汤对溃疡性结肠炎模型大鼠抗氧化及抗炎的作用机制. 中华中医药杂志 2016; 31: 1741-1745
 - 45 安明伟, 王艳茹, 汤卢伟, 易思彬, 付文强, 姚玉乔. 葛根芩连汤对溃疡性结肠炎大鼠 IL-6/JAK/STAT 信号通路的影响. 时珍国医国药 2021; 32: 2081-2084
 - 46 陈丽. 葛根芩连汤对溃疡性结肠炎小鼠模型肠黏膜内 NF- κ B、TNF- α 、MFG-E8 及 occludin 表达的影响. 实用医院临床杂志 2018; 15: 12-16
 - 47 李亚兰, 刘佳静, 马沛广, 董瑞娟, 葛东宇, 刘红双, 彭桂英, 李军祥. 葛根芩连汤调控 MMP-9/p38 MARK 途径修复溃疡性结肠炎小鼠肠黏膜上皮屏障功能. 中国实验方剂学杂志 2021; 27: 8-15 [DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20210436]
 - 48 黄文娟, 卢学嘉, 房其军, 朱欣佚. 葛根芩连汤对湿热型溃疡性结肠炎大鼠结肠病理损伤及 Th17/Treg 的影响. 中成药 2021; 43: 3497-3501
 - 49 李彤, 刘芬, 张新悦, 许铭珊, 赵晔, 孙静, 徐文娟, 董玲. 基于网络药理学解析葛根芩连汤治疗溃疡性结肠炎的配伍机制. 中国中药杂志: 1-10 [DOI: 10.19540/j.cnki.cjmm.20211227.701]
 - 50 Zhao Y, Luan H, Jiang H, Xu Y, Wu X, Zhang Y, Li R. Gegen Qinlian decoction relieved DSS-induced ulcerative colitis in mice by modulating Th17/Treg cell homeostasis via suppressing IL-6/JAK2/STAT3 signaling. *Phytomedicine* 2021; 84: 153519 [PMID: 33640781 DOI: 10.1016/j.phymed.2021.153519]
 - 51 林川, 王菲, 王鸿卿, 王新宏, 安靓. 葛根芩连汤及配伍调控 Nrf2/NQO1 信号通路抑制溃疡性结肠炎大鼠氧化应激损伤. 中国实验方剂学杂志: 1-9 [DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20220602]
 - 52 方炯, 邱宇洁, 施言. 温针灸配合葛根芩连汤加减保留灌肠治疗溃疡性结肠炎的临床观察. 现代实用医学 2019; 31: 1440-1442
 - 53 谷丽瑶, 罗敏. 葛根芩连汤加减联合美沙拉嗪治疗湿热型溃疡性结肠炎临床观察. 山西中医 2021; 37: 25-27
 - 54 周玮. 葛根芩连汤联合益生菌治疗溃疡性结肠炎的疗效及睡眠状态分析. 世界睡眠医学杂志 2021; 8: 420-421
 - 55 Ebrahimzadeh S, Ahangari H, Soleimani A, Hosseini K, Ebrahimi V, Ghasemnejad T, Soofiyani SR, Tarhriz V, Eyvazi S. Colorectal cancer treatment using bacteria: focus on molecular mechanisms. *BMC Microbiol* 2021; 21: 218 [PMID: 34281519 DOI: 10.1186/s12866-021-02274-3]
 - 56 王唯全, 李萍, 王楚盈, 李超英, 张大方. 结直肠癌的病因病机与药物治疗的研究进展. 长春中医药大学学报 2020; 36: 194-197 [DOI: 10.13463/j.cnki.cczyy.2020.01.053]
 - 57 李瑞, 袁宇, 蔡挺. 结直肠癌发病机制及中西医治疗研究进展. 世界科学技术-中医药现代化: 1-9
 - 58 焉秀章, 夏文龙, 夏俊伟, 张海山. Wnt/ β -catenin 信号通路在结直肠癌中的研究进展. 中国实验诊断学 2021; 25: 1856-1861
 - 59 钱雨凡, 刘宇婧, 陆璐, 徐汉辰. 中医药调节结直肠癌免疫微环境的研究进展. 上海中医药大学学报 2021; 35: 94-100 [DOI: 10.16306/j.1008-861x.2021.04.014]
 - 60 Vodenkova S, Buchler T, Cervena K, Veskrnova V, Vodicka P, Vymetalkova V. 5-fluorouracil and other fluoropyrimidines in colorectal cancer: Past, present and future. *Pharmacol Ther* 2020; 206: 107447 [PMID: 31756363 DOI: 10.1016/j.pharmthera.2019.107447]
 - 61 杨宇飞. 中医药在结直肠癌治疗中的优势与展望. 中国中西医结合杂志 2020; 40: 1294-1297
 - 62 Qiao L, Han M, Gao S, Shao X, Wang X, Sun L, Fu X, Wei Q. Research progress on nanotechnology for delivery of active ingredients from traditional Chinese medicines. *J Mater Chem B* 2020; 8: 6333-6351 [PMID: 32633311 DOI: 10.1039/d0tb01260b]
 - 63 赵彪, 杜欣颖. 中医在大肠癌整合治疗中的应用. 医学争鸣 2021; 12: 18-23
 - 64 徐立群, 张荣华. 中药围方配合化疗治疗结直肠癌的思路与方法探讨. 云南中医中药杂志 2018; 39: 21-24
 - 65 Li Y, Li ZX, Xie CY, Fan J, Lv J, Xu XJ, Lv J, Kuai WT, Jia YT. Gegen Qinlian decoction enhances immunity and protects intestinal barrier function in colorectal cancer patients via gut microbiota. *World J Gastroenterol* 2020; 26: 7633-7651 [PMID: 33505141 DOI: 10.3748/wjg.v26.i48.7633]
 - 66 孙强, 刘茂伦, 任珊, 杨寒, 曾沙, 陈莉, 赵晔, 明天琪, 徐海波. 黄连素抗结直肠癌的作用机制研究进展. 药理学报 2022; 57: 343-352 [DOI: 10.16438/j.0513-4870.2021-0783]
 - 67 Tong M, Liu H, Hao J, Fan D. Comparative pharmacoproteomics reveals potential targets for berberine, a promising therapy for colorectal cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 2020 [PMID: 32087971 DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.02.052]
 - 68 李扬. 葛根芩连汤对结直肠癌患者肠道菌群及肠黏膜屏障功能的影响. 华北理工大学 2020 [DOI: 10.27108/d.cnki.ghelu.2020.000102]
 - 69 Lv J, Jia Y, Li J, Kuai W, Li Y, Guo F, Xu X, Zhao Z, Lv J, Li Z. Gegen Qinlian decoction enhances the effect of PD-1 blockade in colorectal cancer with microsatellite stability by remodelling the gut microbiota and the tumour microenvironment. *Cell Death Dis* 2019; 10: 415 [PMID: 31138779 DOI: 10.1038/s41419-019-1638-6]
 - 70 Zeng Z, Li Y, Pan Y, Lan X, Song F, Sun J, Zhou K, Liu X, Ren X, Wang F, Hu J, Zhu X, Yang W, Liao W, Li G, Ding Y, Liang L. Cancer-derived exosomal miR-25-3p promotes pre-metastatic niche formation by inducing vascular permeability and angiogenesis. *Nat Commun* 2018; 9: 5395 [PMID: 30568162 DOI: 10.1038/s41467-018-07810-w]
 - 71 Liang J, Li H, Chen J, He L, Du X, Zhou L, Xiong Q, Lai X, Yang Y, Huang S, Hou S. Dendrobium officinale polysaccharides alleviate colon tumorigenesis via restoring intestinal barrier function and enhancing anti-tumor immune response. *Pharmacol Res* 2019; 148: 104417 [PMID: 31473343 DOI: 10.1016/j.phrs.2019.104417]
 - 72 Deng XQ, Zhang HB, Wang GF, Xu D, Zhang WY, Wang QS, Cui YL. Colon-specific microspheres loaded with puerarin reduce tumorigenesis and metastasis in colitis-associated colorectal cancer. *Int J Pharm* 2019; 570: 118644 [PMID: 31465837 DOI: 10.1016/j.jpharm.2019.118644]
 - 73 孙栋. 加味葛根芩连汤联合化疗改善湿热蕴结型结肠癌术后患者免疫功能的研究. 山东中医药大学 2020 [DOI: 10.27282/d.cnki.gsdzu.2020.000359]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



紧密连接蛋白Claudin-3在肝胆疾病中的研究进展

许祖知, 费书珂

许祖知, 费书珂, 南华大学衡阳医学院附属第二医院肝胆胰脾外科 湖南省衡阳市 421000

许祖知, 硕士研究生, 研究方向为肝胆疾病发病机制.

基金项目: 湖南省教育厅优秀青年项目, No. 16B232; 南华大学研究生科研创新项目, No. 203YXC026.

作者贡献分布: 本文综述写作由许祖知完成; 费书珂审校.

通讯作者: 费书珂, 副主任医师, 副教授, 421000, 湖南省衡阳市蒸湘区解放大道35号, 南华大学衡阳医学院附属第二医院肝胆胰脾外科. pretender8129@hotmail.com

收稿日期: 2022-05-12

修回日期: 2022-05-31

接受日期: 2022-07-26

在线出版日期: 2022-08-08

Research progress of tight junction protein claudin-3 in hepatobiliary systemic diseases

Zu-Zhi Xu, Shu-Ke Fei

Zu-Zhi Xu, Shu-Ke Fei, Department of Hepatobiliary, Pancreatic and Splenic Surgery, The Second Affiliated Hospital, Hengyang Medical School, University of South China, Hengyang 421000, Hunan Province, China

Supported by: Outstanding Youth Program of Hunan Education Department, No. 16B232; Graduate Research Innovation Project of University of South China, No. 203YXC026.

Corresponding author: Shu-Ke Fei, Professor, Department of Hepatobiliary, Pancreatic and Splenic Surgery, The Second Affiliated Hospital, Hengyang Medical School, University of South China, No. 35 Jiefang Road, Zhengxiang District, Hengyang 421000, Hunan Province, China. pretender8129@hotmail.com

Received: 2022-05-12

Revised: 2022-05-31

Accepted: 2022-07-26

Published online: 2022-08-08

Abstract

Claudin-3 is an important member of the claudin family of tight junction proteins and is the most abundant tight junction protein in the hepatobiliary system. It plays an important role in building tight junctions of hepatobiliary cells, and maintaining cellular barrier function and molecular delivery function. Dysregulation of hepatic claudin-3 expression leads to disruption of hepatobiliary system junctions, metabolic function, barrier function, proliferation capacity, and molecular delivery function, and is closely related to the development of various hepatobiliary diseases such as hepatic malignancies, cholesterol stones, and chronic liver diseases. In this paper, we review the progress in the research of claudin-3 in hepatobiliary diseases.

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

Key Words: Tight junction; Claudin-3; Hepatic systemic diseases

Citation: Xu ZZ, Fei SK. Progress in research of tight junction protein claudin-3 in hepatobiliary systemic diseases. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(15): 668-673

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i15/668.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i15.668>

摘要

紧密连接蛋白Claudin-3是紧密连接蛋白家族Claudins的重要成员之一, 是肝胆系统中含量最多的紧密连接蛋白. 在构建肝胆管细胞紧密连接、维持细胞屏障功能和分子传递功能等方面发挥重要的作用. 肝脏Claudin-3的表达失调会导致肝胆系统紧密连接破坏、代谢功能、屏障功能、增殖能力和分子传递功能受损, 与肝脏恶性肿瘤、胆固醇结石、慢性肝病等多种肝胆疾病的发生发展密切相关. 本文就Claudin-3

在肝胆疾病中的研究进展进行综述。

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

关键词: 紧密连接; Claudin-3; 肝胆系统疾病

核心提要: Claudin-3是机体紧密连接的重要组成部分,也是肝脏中表达最高的紧密连接蛋白。本文主要概述了Claudin-3在肝胆恶性肿瘤、胆固醇结石、慢性肝病等多种肝胆疾病中的作用,在诊断、特异治疗和预后判断等方面有着广泛的应用前景。

文献来源: 许祖知, 费书珂. 紧密连接蛋白Claudin-3在肝胆疾病中的研究进展. 世界华人消化杂志 2022; 30(15): 668-673

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i15/668.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i15.668>

0 引言

各种上皮细胞以及内皮细胞之间的相邻面主要由细胞连接构成,这些细胞连接是细胞旁转运的重要组成部分,除了维持细胞屏障的完整性,还限制分子的细胞旁路转运,其主要分为紧密连接(tight junction, TJ)、桥粒、中间连接和缝隙连接等。TJ是主要位于细胞膜最顶端的连接装置,在细胞连接中占主要部分,由3种跨膜蛋白、紧密连接蛋白(Claudins)、闭合蛋白、连接黏附分子以及闭合小环蛋白ZO-1、ZO-2、ZO-3等组成,其中主要结构为Claudins。肝脏紧密连接主要由Claudin-1、-2、-3、-12和-25组成,其中Claudin-3是肝胆系统中含量最多的紧密连接蛋白^[1,2]。肝脏Claudin-3的表达失调会导致肝胆系统中的紧密连接破坏,代谢功能、屏障功能、增殖能力和分子传递功能受损,与多种肝胆系统疾病的发生发展密切相关。本文就Claudin-3在肝胆疾病中的研究进展进行综述。

1 紧密连接蛋白Claudin-3的概述

Claudins由Furuse等^[3]于1998年首次发现,相对分子质量20 kDa-34 kDa,是紧密连接中最重要的骨架蛋白,也是紧密连接发挥维持细胞屏障完整性功能和限制物质运输的一个关键分子,它的表达数量和分布结构的变化直接影响TJ的结构和功能。Claudins蛋白家族是一种至少拥有27个家族成员的蛋白^[4],根据功能的差异可将其分为两类^[5]:一类与形成屏障功能有关,如Claudin-1、-3、-4和-5等;另一类则与构成特定的通道有关,可通过分子大小及电荷选择决定物质的细胞旁转运,如Claudin-2、-7、-10和-16等。Claudins是一种跨膜蛋白^[6],在结构上,Claudins由面向细胞质的N'末端、C'末端,2个细胞外

环、4个跨膜结构域组成,其中面向胞浆的C'末端还含有由80-90个氨基酸残基组成的PDZ结构域,它与ZO1、ZO2、ZO3和多PDZ结构域蛋白1(MUPP1)相互作用,这是紧密连接蛋白复合体与其他多种蛋白的结合位点^[7-9]。在该结构域还包含与蛋白质翻译后修饰相关的氨基酸残基,如丝氨酸-苏氨酸磷酸化、酪氨酸磷酸化、小泛素化(sumoylation, SUMO)化和棕榈酰化等,这些都可能影响着Claudins的定位和功能^[10-14]。同时,Claudins调节相邻细胞的离子选择性主要是由于Claudins的细胞外环所携带的氨基酸的带电性质,形成电荷选择性通道^[15]。例如,Claudin-2的过度表达显著增加了上皮细胞的离子电导,形成阳离子选择性的细胞旁通道^[16]。Claudin-1、-6、-9的细胞外链可能是丙型肝炎病毒的结合位点^[17]。Claudin-1缺失可能导致罕见的遗传性疾病(新生儿鱼鳞病)和硬化性胆管炎,由于紧密连接中Claudin-1的缺乏,肝细胞和胆管细胞会出现胆汁的渗漏,这会导致患者出现胆汁淤积,谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)、谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、血清γ-谷氨酰转氨酶活性和胆红素明显升高^[18]。而Claudin-3作为肝脏中表达最多的TJ蛋白,主要在肝细胞和胆管细胞中表达^[19]。在先天性胆道闭锁的小儿患者中,肝脏内的Claudin-3含量无明显变化,而周围肝细胞和肝脏胆管管腔表面的Claudin-3排列明显紊乱^[20]。因此,Claudin-3在肝细胞和胆管细胞屏障功能、分泌功能、物质代谢等多个方面发挥重要作用,进而影响肝脏生理,一旦Claudin-3表达失调,则会导致多种肝脏疾病的发生发展。

2 紧密连接蛋白Claudin-3的生物学作用

紧密连接蛋白Claudin-3定位于7q11.23,是参与血脑屏障、肠道屏障、血睾屏障构成的重要组成部分^[21]。同时Claudin-3不仅在人体前列腺、胰腺细胞、肝细胞等多种腺细胞,同时还在乳腺导管上皮、子宫内膜、食管黏膜、肺泡上皮、和胆管上皮细胞等多种上皮细胞内均有表达^[2]。Claudin-3是TJ的主要跨膜蛋白之一,是细胞间黏附功能的结构基础,并在细胞间的传输转运中发挥着重要的接头作用。除此之外,Claudin-3在维持上皮细胞极性、基因转录、抑制肿瘤、细胞增殖分化、新陈代谢相关的基因和炎症免疫反应等方面有着重大的作用。上皮TJ蛋白组成的复杂变化会影响细胞极性,如Claudin-3的减少与极性复合蛋白(partition defective-3, PAR-3)和丝氨酸/苏氨酸磷酸酶(protein phosphatase-1, PP-1)的定位和表达改变有关^[22]。有研究表明^[23],Claudin-3在不同的肿瘤组织中表达不同,作用也不尽相同。Claudin-3在乳腺癌、前列腺癌、卵巢癌、胃癌等肿瘤中表达增多,而在结直肠癌、食管癌等肿

瘤中的表达则下降^[24-29]. Claudin-3在胃癌组织中的表达高于癌旁正常组织,但在胃癌黏膜下侵袭的表面表达较低,胃癌肿瘤晚期合并远处淋巴转移的患者其Claudin-3表达也低^[30].在增生期子宫内膜进展成为子宫内膜癌的疾病演变过程中, Claudin-3的表达明显升高,并且其递增与子宫肌层的浸润密切相关^[31]. Claudin-3除了与肿瘤及增殖相关之外,还与机体的代谢有着密不可分的关系.在Claudin-3敲除的小鼠,其脂肪酸、氨基酸以及脂质的代谢相关基因在肝脏的表达显著下调,而炎症免疫相关基因表达明显上调. Claudin-3的敲除也会降低肝脏内相关胆汁酸代谢基因(Cyp27a1、Ces1b和Akr1c6)的表达^[32].胆汁酸是脂肪生成的重要调节因子,胆汁酸代谢改变可能对肝脏能量代谢产生负面影响^[33].所以,可以推测胆汁酸组成的改变可能是Claudin-3敲除小鼠脂肪酸、脂质等明显下调的一个重要因素.

3 紧密连接蛋白Claudin-3与肝胆疾病

3.1 Claudin-3与肝胆系统恶性肿瘤 肝胆系统恶性肿瘤主要包括原发性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)、胆管癌(cholangiocarcinoma, CCA)等,其中HCC是肝内最常见的恶性肿瘤,其在我国的发病率以及死亡率居高不下^[34].目前HCC患者术后5年生存率仅为30%左右,这主要与HCC的高侵袭性和高转移率密切相关^[35]. E-钙粘蛋白(E-cadherin)的缺失是上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)的标志,通过EMT,肿瘤细胞获得了突破基底膜侵入周围组织或转移到远处器官的能力^[36,37]. Lin等^[38]的研究表明,抑制Claudin-3表达可以促进肿瘤体内生长,其中Claudin-3可能通过维持E-cadherin的表达和限制 β -连环蛋白(β -catenin)信号转导,介导了与体内其他细胞的相互作用,从而抑制了生长和转移潜能. Che等^[39]研究表明, Claudin-3能够抑制Wnt/ β -catenin途径,进而抑制肿瘤细胞的上皮转移. Jiang等^[40]研究表明, Claudin-3能够通过下调糖原合成酶激酶3B(glycogen synthase kinase 3B, GSK3B)、钙黏蛋白相关蛋白(catenin beta1, CTNNB1)、锌指家族转录抑制因子2(snail family transcriptional repressor 2, SNAI2)和血管钙黏蛋白(cadherin-2, CDH2)的表达,使Wnt/ β -catenin-EMT转移轴失活,从而显著抑制肝癌的转移.基质金属蛋白酶2(matrix metalloproteinase-2, MMP-2)是基质金属蛋白酶家族中的重要一员,其可能通过降解肿瘤细胞周围的细胞外基质,从而促进肿瘤的深层浸润,这其实本质上就是EMT过程^[41].李娟^[42]等通过临床病例对照研究发现,与肿瘤周边正常的肝组织相比, HCC组织中Claudin-3阳性表达率降低, MMP-2阳性表达率升高, HCC组织中Claudin-3与MMP-2呈负相关,这可能是因为HCC组

织中的MMP-2的表达升高,使上皮组织细胞外基质降解、上皮表型丢失,导致Claudin-3下降,最终促进HCC的EMT过程及肿瘤浸润. Bodnar等^[43]的研究表明, HCC患者Claudin-3的表达与肿瘤的临床分期密切相关,表明Claudin-3影响了HCC患者的细胞稳定性及肿瘤的演进过程. Claudin-3在HCC组织中的异常表达和分布,有望成为靶向治疗HCC的新方向.同时,既往有研究表明Claudin-3与CCA同样密切相关, Németh^[44]等通过研究发现, CCA患者Claudin-3的表达明显降低.最近,在 Ikeda^[45]等的研究中发现, CCA患者组的胆汁细胞外小泡(extracellular vesicles, EVS)中的Claudin-3较结石组相比显著升高,其敏感性为87.5%,特异性为87.5%, AUC值为0.945(95%可信区间: 0.84-1).这表明了人胆汁来源的EVS中的Claudin-3可能是胆管癌的一种新的生物标志物,具有重大的临床意义.

3.2 Claudin-3与胆固醇结石 胆管结石是消化系统常见的一种疾病,其主要分为胆固醇结石(cholesterol gallstone disease, GSD)、胆色素结石和磷酸盐结石等.既往的研究表明,胆固醇的过饱和为GSD的主要原因,在GSD形成的过程中,胆固醇结石核心发现的磷酸钙沉淀也促进了GSD的形成^[46]. Tanaka等^[47]研究表明, Claudin-3在小鼠的GSD的形成中起着重要的作用. Claudin-3特异性敲除会明显增加小鼠的胆汁流量,稀释胆汁中胆固醇、磷脂、胆汁酸、胆红素的浓度,其主要通过增加肝上皮细胞TJ对水的细胞旁通透性.同时, Claudin-3的缺乏会影响小鼠肝胆管上皮中磷酸根离子(PO_4^{3-})的细胞旁转运,同时增加胆汁中钙离子(Ca^{2+})的浓度,导致磷酸钙核心形成,诱发GSD形成. Claudin-3敲除的小鼠会自发的形成黑色的磷酸盐结石,用红外吸收分光光度法分析胆结石的成分发现其超过98%为磷酸钙的组成^[47].在高胆固醇致石饮食的饲养条件下, Claudin-3特异性敲除的小鼠形成的胆囊结石,主要成分同样为过饱和的胆固醇结晶形成的胆固醇结石,但是通过红外吸收分光光度法分析发现结石核心仍为磷酸钙沉淀^[47].所以, Claudin-3影响着GSD的形成,同时Claudin-3在小鼠肝脏中的表达随着年龄的增加而逐渐降低,这有助于我们更好地理解GSD的发病率与年龄之间的关系^[48].

3.3 Claudin-3与肝部分切除术后 在临床诊治中,部分肝内外胆管结石的患者以及原发性肝癌患者,行肝部分切除手术(partial hepatectomy, PHX)是有必要的^[49].除了术中的精细操作,术前患者的肝功能情况、以及患者的基础身体条件之外,肝脏部分切除术后肝功能的恢复以及残肝的再生对于患者的恢复同样也起着至关重要的作用. Claudin-3是识别肝干细胞的标志物之一, Claudin-3在肝细胞增殖再生中的起着不可或缺

的作用^[50]. Zhang^[51]等研究表面, 层粘连蛋白 α -3(laminin alpha-3)和血小板反应蛋白-1(thrombospondin-1)通过影响Claudin-3来改变局部组织微环境, 促进患病肝脏的再生. Ando等^[52]研究表明, PHX术后的大鼠, 在机械应力作用下, 肝细胞和Kupffer细胞立即释放细胞外ATP, 促进肝再生. 这表明在行PHX术后, 肝脏的增殖能力会代偿性的升高, 其增殖分数会明显升高. Baier等^[32]的研究表明, 野生小鼠在肝脏部分切除(PHX)后, Claudin-3mRNA和蛋白的表达在术后3-6 h后下降, 并在24 h后开始高于初始水平. 而Claudin-3敲除的小鼠行PHX术后, 相比于正常野生型PHX小鼠, 其增殖指数(Ki67)明显降低. 在PHX小鼠中, 与细胞分裂、细胞周期调节、胆固醇合成和葡萄糖代谢相关的基因在Claudin-3敲除小鼠肝中的表达水平较低, 而与昼夜节律、代谢负调控、脂质分解代谢、钙离子结合以及其他相关基因的表达上调. 所以, 在肝再生以及再生肝代谢调节中, Claudin-3起着重要的作用^[32]. 针对Claudin-3这一靶点治疗, 可能成为肝部分切除患者术后恢复治疗的一个非常重要的治疗方式.

3.4 Claudin-3与慢性肝病 慢性肝病主要是由于一种或者多种病因, 长期、反复刺激导致肝脏引起的, 其中包括以肝脏弥漫性纤维化、假小叶和再生结节形成为组织学特征的肝硬化(liver cirrhosis, LC), 以肝功能不全、全身炎性反应综合征、免疫麻痹为临床特征的慢急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)等. 肝硬化在我国最常见的病因为慢性乙型病毒性肝炎. 在肝硬化的疾病演变过程中, 门脉高压、免疫功能的异常和肠黏膜屏障功能障碍会导致肠道细菌内毒素入血, 导致肠源性内毒素血症(intestinal endotoxemia, IETM), 肠道细菌易位进入腹腔, 导致自发性腹膜炎等. 同时, 肠道屏障功能还与多种慢性肝病密切相关, 例如非酒精性脂肪肝(nonalcoholic steatosis hepatitis, NASH)^[53]. Claudin-3缺失被认为是紧密连接断裂和肠通透性(intestinal permeability, IP)改变的标志^[54-55], 血浆Claudin-3浓度升高提示肠上皮屏障功能障碍^[56-58]. Wang的研究表明^[59], 包括代偿期LC、失代偿性LC、LC导致的肠源性内毒素血症、ACLF等慢性肝病患者血浆Claudin-3水平均升高, 且与血浆内毒素水平呈正相关. 肠道黏膜的通透性与血浆Claudin-3的水平密切相关, 肠道黏膜的损伤会导致血浆Claudin-3的水平升高, 最终可能导致IETM的发生. 总之, 血浆Claudin-3, 是这各种肝病患者肠黏膜通透性的标志物. 临床干预保护肠道机械屏障免受损伤可能会减少IETM造成的损伤, 应该作为肝病的治疗方法进行研究.

4 结论

目前的研究发现Claudin-3在维持机体正常屏障、代

谢、增殖等功能中发挥重要作用. 一旦Claudin-3的表达出现异常, 则可能导致多种疾病的发生发展, 尤其是在肝胆系统相关疾病. 本文主要介绍了Claudin-3在原发性肝癌、胆固醇结石、慢性肝病肠道菌群失调等疾病中的致病机制, 胆管癌中的生物标志物作用, 以及对肝部分切除术后增殖代谢影响, 这表明研究Claudin-3与肝胆系统疾病发生、发展的过程密切相关, 在诊断、特异治疗和预后判断等方面有着广泛的应用前景. 对Claudin-3的表达情况和其调节因子对肝胆系统其他疾病的作用机制的深入探索, 寻找或设计与其特异性结合的靶向因子, 干扰细胞表型从而达到治疗目的, 有待进一步研究和探讨.

5 参考文献

- 1 Rahner C, Mitic LL, Anderson JM. Heterogeneity in expression and subcellular localization of claudins 2, 3, 4, and 5 in the rat liver, pancreas, and gut. *Gastroenterology* 2001; 120: 411-422 [PMID: 11159882 DOI: 10.1053/gast.2001.21736]
- 2 Ionescu Popescu C, Liliac L, Ceașu RA, Balan R, Grigoraș A, Căruntu ID, Amălinei C. CLDN3 expression and significance - breast carcinoma versus ovarian carcinoma. *Rom J Morphol Embryol* 2013; 54: 99-106 [PMID: 23529315]
- 3 Furuse M, Fujita K, Hiiragi T, Fujimoto K, Tsukita S. Claudin-1 and -2: novel integral membrane proteins localizing at tight junctions with no sequence similarity to occludin. *J Cell Biol* 1998; 141: 1539-1550 [PMID: 9647647 DOI: 10.1083/jcb.141.7.1539]
- 4 Mineta K, Yamamoto Y, Yamazaki Y, Tanaka H, Tada Y, Saito K, Tamura A, Igarashi M, Endo T, Takeuchi K, Tsukita S. Predicted expansion of the claudin multigene family. *FEBS Lett* 2011; 585: 606-612 [PMID: 21276448 DOI: 10.1016/j.febslet.2011.01.028]
- 5 Krause G, Winkler L, Mueller SL, Haseloff RF, Piontek J, Blasig IE. Structure and function of claudins. *Biochim Biophys Acta* 2008; 1778: 631-645 [PMID: 18036336 DOI: 10.1016/j.bbame.2007.10.018]
- 6 Ding L, Lu Z, Lu Q, Chen YH. The claudin family of proteins in human malignancy: a clinical perspective. *Cancer Manag Res* 2013; 5: 367-375 [PMID: 24232410 DOI: 10.2147/CMAR.S38294]
- 7 Huo L, Wen W, Wang R, Kam C, Xia J, Feng W, Zhang M. Cdc42-dependent formation of the ZO-1/MRCK β complex at the leading edge controls cell migration. *EMBO J* 2011; 30: 665-678 [PMID: 21240187 DOI: 10.1038/emboj.2010.353]
- 8 Capaldo CT, Koch S, Kwon M, Laur O, Parkos CA, Nusrat A. Tight junction zonula occludens-3 regulates cyclin D1-dependent cell proliferation. *Mol Biol Cell* 2011; 22: 1677-1685 [PMID: 21411630 DOI: 10.1091/mbc.E10-08-0677]
- 9 Tabariès S, Siegel PM. The role of claudins in cancer metastasis. *Oncogene* 2017; 36: 1176-1190 [PMID: 27524421 DOI: 10.1038/onc.2016.289]
- 10 González-Mariscal L, Tapia R, Chamorro D. Crosstalk of tight junction components with signaling pathways. *Biochim Biophys Acta* 2008; 1778: 729-756 [PMID: 17950242 DOI: 10.1016/j.bbame.2007.08.018]
- 11 Tsukita S, Furuse M, Itoh M. Multifunctional strands in tight junctions. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001; 2: 285-293 [PMID: 11283726 DOI: 10.1038/35067088]
- 12 Van Itallie CM, Gambling TM, Carson JL, Anderson JM. Palmitoylation of claudins is required for efficient tight-junction localization. *J Cell Sci* 2005; 118: 1427-1436 [PMID: 15769849 DOI: 10.1242/jcs.01735]
- 13 Van Itallie CM, Mitic LL, Anderson JM. SUMOylation of claudin-2. *Ann NY Acad Sci* 2012; 1258: 60-64 [PMID: 22731716]

- DOI: 10.1111/j.1749-6632.2012.06541.x]
- 14 Van Itallie CM, Tietgens AJ, LoGrande K, Aponte A, Gucek M, Anderson JM. Phosphorylation of claudin-2 on serine 208 promotes membrane retention and reduces trafficking to lysosomes. *J Cell Sci* 2012; 125: 4902-4912 [PMID: 22825868 DOI: 10.1242/jcs.111237]
- 15 Suzuki H, Tani K, Tamura A, Tsukita S, Fujiyoshi Y. Model for the architecture of claudin-based paracellular ion channels through tight junctions. *J Mol Biol* 2015; 427: 291-297 [PMID: 25451028 DOI: 10.1016/j.jmb.2014.10.020]
- 16 Yu AS, Cheng MH, Angelow S, Günzel D, Kanzawa SA, Schneeberger EE, Fromm M, Coalson RD. Molecular basis for cation selectivity in claudin-2-based paracellular pores: identification of an electrostatic interaction site. *J Gen Physiol* 2009; 133: 111-127 [PMID: 19114638 DOI: 10.1085/jgp.200810154]
- 17 Meertens L, Bertaux C, Cukierman L, Cormier E, Lavillette D, Cosset FL, Dragic T. The tight junction proteins claudin-1, -6, and -9 are entry cofactors for hepatitis C virus. *J Virol* 2008; 82: 3555-3560 [PMID: 18234789 DOI: 10.1128/JVI.01977-07]
- 18 Hadj-Rabia S, Baala L, Vabres P, Hamel-Teillac D, Jacquemin E, Fabre M, Lyonnet S, De Prost Y, Munnich A, Hadchouel M, Smahi A. Claudin-1 gene mutations in neonatal sclerosing cholangitis associated with ichthyosis: a tight junction disease. *Gastroenterology* 2004; 127: 1386-1390 [PMID: 15521008 DOI: 10.1053/j.gastro.2004.07.022]
- 19 Matsumoto K, Imasato M, Yamazaki Y, Tanaka H, Watanabe M, Eguchi H, Nagano H, Hikita H, Tatsumi T, Takehara T, Tamura A, Tsukita S. Claudin 2 deficiency reduces bile flow and increases susceptibility to cholesterol gallstone disease in mice. *Gastroenterology* 2014; 147: 1134-45.e10 [PMID: 25068494 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.07.033]
- 20 Zhou Y, Ji H, Xu Q, Zhang X, Cao X, Chen Y, Shao M, Wu Z, Zhang J, Lu C, Yang J, Shi Y, Bu H. Congenital biliary atresia is correlated with disrupted cell junctions and polarity caused by Cdc42 insufficiency in the liver. *Theranostics* 2021; 11: 7262-7275 [PMID: 34158849 DOI: 10.7150/thno.49116]
- 21 Günzel D, Yu AS. Claudins and the modulation of tight junction permeability. *Physiol Rev* 2013; 93: 525-569 [PMID: 23589827 DOI: 10.1152/physrev.00019.2012]
- 22 Schumann M, Günzel D, Buerger N, Richter JF, Troeger H, May C, Fromm A, Sorgenfrei D, Daum S, Bojarski C, Heyman M, Zeitz M, Fromm M, Schulzke JD. Cell polarity-determining proteins Par-3 and PP-1 are involved in epithelial tight junction defects in coeliac disease. *Gut* 2012; 61: 220-228 [PMID: 21865402 DOI: 10.1136/gutjnl-2011-300123]
- 23 Morin PJ. Claudin proteins in human cancer: promising new targets for diagnosis and therapy. *Cancer Res* 2005; 65: 9603-9606 [PMID: 16266975 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-2782]
- 24 Szade J, Kunc M, Pieczyńska-Uziębło B, Świerblewski M, Biernat W, Jassem J, Senkus E. Comparison of claudin-3 and claudin-4 expression in bilateral and unilateral breast cancer. *Neoplasma* 2021; 68: 283-289 [PMID: 33147053 DOI: 10.4149/neo_2020_200816N867]
- 25 Ye X, Zhao L, Kang J. Expression and significance of PTEN and Claudin-3 in prostate cancer. *Oncol Lett* 2019; 17: 5628-5634 [PMID: 31186785 DOI: 10.3892/ol.2019.10212]
- 26 Yuan M, Chen X, Sun Y, Jiang L, Xia Z, Ye K, Jiang H, Yang B, Ying M, Cao J, He Q. ZDHHC12-mediated claudin-3 S-palmitoylation determines ovarian cancer progression. *Acta Pharm Sin B* 2020; 10: 1426-1439 [PMID: 32963941 DOI: 10.1016/j.apsb.2020.03.008]
- 27 Okugawa T, Oshima T, Chen X, Hori K, Tomita T, Fukui H, Watari J, Matsumoto T, Miwa H. Down-regulation of claudin-3 is associated with proliferative potential in early gastric cancers. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 1562-1567 [PMID: 22290341 DOI: 10.1007/s10620-012-2043-5]
- 28 Ahmad R, Kumar B, Chen Z, Chen X, Müller D, Lele SM, Washington MK, Batra SK, Dhawan P, Singh AB. Loss of claudin-3 expression induces IL6/gp130/Stat3 signaling to promote colon cancer malignancy by hyperactivating Wnt/ β -catenin signaling. *Oncogene* 2017; 36: 6592-6604 [PMID: 28783170 DOI: 10.1038/onc.2017.259]
- 29 Takala H, Saarnio J, Wiik H, Soini Y. Claudins 1, 3, 4, 5 and 7 in esophageal cancer: loss of claudin 3 and 4 expression is associated with metastatic behavior. *APMIS* 2007; 115: 838-847 [PMID: 17614851 DOI: 10.1111/j.1600-0463.2007.apm_656.x]
- 30 Zhang Z, Yu W, Chen S, Chen Y, Chen L, Zhang S. Methylation of the claudin-3 promoter predicts the prognosis of advanced gastric adenocarcinoma. *Oncol Rep* 2018; 40: 49-60 [PMID: 29749528 DOI: 10.3892/or.2018.6411]
- 31 Pan XY, Wang B, Che YC, Weng ZP, Dai HY, Peng W. Expression of claudin-3 and claudin-4 in normal, hyperplastic, and malignant endometrial tissue. *Int J Gynecol Cancer* 2007; 17: 233-241 [PMID: 17291259 DOI: 10.1111/j.1525-1438.2006.00748.x]
- 32 Baier FA, Sánchez-Taltavull D, Yarahmadov T, Castellà CG, Jebbawi F, Keogh A, Tombolini R, Odriozola A, Dias MC, Deutsch U, Furuse M, Engelhardt B, Zuber B, Odermann A, Candinas D, Stroka D. Loss of Claudin-3 Impairs Hepatic Metabolism, Biliary Barrier Function, and Cell Proliferation in the Murine Liver. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2021; 12: 745-767 [PMID: 33866021 DOI: 10.1016/j.jcmgh.2021.04.003]
- 33 Herrema H, Meissner M, van Dijk TH, Brufau G, Boverhof R, Oosterveer MH, Reijngoud DJ, Müller M, Stellaard F, Groen AK, Kuipers F. Bile salt sequestration induces hepatic de novo lipogenesis through farnesoid X receptor- and liver X receptor alpha-controlled metabolic pathways in mice. *Hepatology* 2010; 51: 806-816 [PMID: 19998408 DOI: 10.1002/hep.23408]
- 34 Wei KR, Yu X, Zheng RS, Peng XB, Zhang SW, Ji MF, Liang ZH, Ou ZX, Chen WQ. Incidence and mortality of liver cancer in China, 2010. *Chin J Cancer* 2014; 33: 388-394 [PMID: 25104174 DOI: 10.5732/cjc.014.10088]
- 35 Kulik L, El-Serag HB. Epidemiology and Management of Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology* 2019; 156: 477-491.e1 [PMID: 30367835 DOI: 10.1053/j.gastro.2018.08.065]
- 36 Tania M, Khan MA, Fu J. Epithelial to mesenchymal transition inducing transcription factors and metastatic cancer. *Tumour Biol* 2014; 35: 7335-7342 [PMID: 24880591 DOI: 10.1007/s13277-014-2163-y]
- 37 Yeung KT, Yang J. Epithelial-mesenchymal transition in tumor metastasis. *Mol Oncol* 2017; 11: 28-39 [PMID: 28085222 DOI: 10.1002/1878-0261.12017]
- 38 Lin X, Shang X, Manorek G, Howell SB. Regulation of the Epithelial-Mesenchymal Transition by Claudin-3 and Claudin-4. *PLoS One* 2013; 8: e67496 [PMID: 23805314 DOI: 10.1371/journal.pone.0067496]
- 39 Che J, Yue D, Zhang B, Zhang H, Huo Y, Gao L, Zhen H, Yang Y, Cao B. Claudin-3 Inhibits Lung Squamous Cell Carcinoma Cell Epithelial-mesenchymal Transition and Invasion via Suppression of the Wnt/ β -catenin Signaling Pathway. *Int J Med Sci* 2018; 15: 339-351 [PMID: 29511369 DOI: 10.7150/ijms.22927]
- 40 Jiang L, Yang YD, Fu L, Xu W, Liu D, Liang Q, Zhang X, Xu L, Guan XY, Wu B, Sung JJ, Yu J. CLDN3 inhibits cancer aggressiveness via Wnt-EMT signaling and is a potential prognostic biomarker for hepatocellular carcinoma. *Oncotarget* 2014; 5: 7663-7676 [PMID: 25277196 DOI: 10.18632/oncotarget.2288]
- 41 Ren T, Zhu L, Cheng M. CXCL10 accelerates EMT and metastasis by MMP-2 in hepatocellular carcinoma. *Am J Transl Res* 2017; 9: 2824-2837 [PMID: 28670372]
- 42 李娟, 胡晓松, 周方方, 李帅. 肝细胞癌组织中Claudin-3、MMP-2表达观察. *山东医药* 2017; 57: 45-47
- 43 Bodnar M, Szyłberg Ł, Kazmierczak W, Marszałek A. Tumor progression driven by pathways activating matrix

- metalloproteinases and their inhibitors. *J Oral Pathol Med* 2015; 44: 437-443 [PMID: 25244188 DOI: 10.1111/jop.12270]
- 44 Németh Z, Szász AM, Tátrai P, Németh J, Gyorffy H, Somorácz A, Szjártó A, Kupcsulik P, Kiss A, Schaff Z. Claudin-1, -2, -3, -4, -7, -8, and -10 protein expression in biliary tract cancers. *J Histochem Cytochem* 2009; 57: 113-121 [PMID: 18854598 DOI: 10.1369/jhc.2008.952291]
- 45 Ikeda C, Haga H, Makino N, Inuzuka T, Kurimoto A, Ueda T, Matsuda A, Kakizaki Y, Ishizawa T, Kobayashi T, Sugahara S, Tsunoda M, Suda K, Ueno Y. Utility of Claudin-3 in extracellular vesicles from human bile as biomarkers of cholangiocarcinoma. *Sci Rep* 2021; 11: 1195 [PMID: 33441949 DOI: 10.1038/s41598-021-81023-y]
- 46 Lammert F, Gurusamy K, Ko CW, Miquel JF, Méndez-Sánchez N, Portincasa P, van Erpecum KJ, van Laarhoven CJ, Wang DQ. Gallstones. *Nat Rev Dis Primers* 2016; 2: 16024 [PMID: 27121416 DOI: 10.1038/nrdp.2016.24]
- 47 Tanaka H, Imasato M, Yamazaki Y, Matsumoto K, Kunimoto K, Delpierre J, Meyer K, Zerial M, Kitamura N, Watanabe M, Tamura A, Tsukita S. Claudin-3 regulates bile canalicular paracellular barrier and cholesterol gallstone core formation in mice. *J Hepatol* 2018; 69: 1308-1316 [PMID: 30213590 DOI: 10.1016/j.jhep.2018.08.025]
- 48 D'Souza T, Sherman-Baust CA, Poosala S, Mullin JM, Morin PJ. Age-related changes of claudin expression in mouse liver, kidney, and pancreas. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009; 64: 1146-1153 [PMID: 19692671 DOI: 10.1093/gerona/64.11.1146]
- 49 Yagi S, Hirata M, Miyachi Y, Uemoto S. Liver Regeneration after Hepatectomy and Partial Liver Transplantation. *Int J Mol Sci* 2020; 21 [PMID: 33182515 DOI: 10.3390/ijms21218414]
- 50 Schmelzer E, Wauthier E, Reid LM. The phenotypes of pluripotent human hepatic progenitors. *Stem Cells* 2006; 24: 1852-1858 [PMID: 16627685 DOI: 10.1634/stemcells.2006-0036]
- 51 Zhang S, Sharaf Eldin HE, Gu WL, Li TS. Laminin alpha-3 and thrombospondin-1 differently regulate the survival and differentiation of hepatocytes and hepatic stem cells from neonatal mice. *Am J Transl Res* 2021; 13: 12684-12693 [PMID: 34956483]
- 52 Ando T, Ito H, Kanbe A, Hara A, Seishima M. Deficiency of NALP3 Signaling Impairs Liver Regeneration After Partial Hepatectomy. *Inflammation* 2017; 40: 1717-1725 [PMID: 28656530 DOI: 10.1007/s10753-017-0613-6]
- 53 Sakai Y, Arie H, Ni Y, Zhuge F, Xu L, Chen G, Nagata N, Suzuki T, Kaneko S, Ota T, Nagashimada M. Lactobacillus pentosus strain S-PT84 improves steatohepatitis by maintaining gut permeability. *J Endocrinol* 2020; 247: 169-181 [PMID: 33032263 DOI: 10.1530/JOE-20-0105]
- 54 Garcia-Hernandez V, Quiros M, Nusrat A. Intestinal epithelial claudins: expression and regulation in homeostasis and inflammation. *Ann NY Acad Sci* 2017; 1397: 66-79 [PMID: 28493289 DOI: 10.1111/nyas.13360]
- 55 Assunção R, Alvito P, Kleiveland CR, Lea TE. Characterization of in vitro effects of patulin on intestinal epithelial and immune cells. *Toxicol Lett* 2016; 250-251: 47-56 [PMID: 27067107 DOI: 10.1016/j.toxlet.2016.04.007]
- 56 Typpo KV, Larmonier CB, Deschenes J, Redford D, Kiela PR, Ghishan FK. Clinical characteristics associated with postoperative intestinal epithelial barrier dysfunction in children with congenital heart disease. *Pediatr Crit Care Med* 2015; 16: 37-44 [PMID: 25162512 DOI: 10.1097/PCC.0000000000000256]
- 57 Yuan B, Zhou S, Lu Y, Liu J, Jin X, Wan H, Wang F. Changes in the Expression and Distribution of Claudins, Increased Epithelial Apoptosis, and a Mannan-Binding Lectin-Associated Immune Response Lead to Barrier Dysfunction in Dextran Sodium Sulfate-Induced Rat Colitis. *Gut Liver* 2015; 9: 734-740 [PMID: 25717051 DOI: 10.5009/gnl14155]
- 58 Volynets V, Rings A, Bárdos G, Ostaff MJ, Wehkamp J, Bischoff SC. Intestinal barrier analysis by assessment of mucins, tight junctions, and α -defensins in healthy C57BL/6J and BALB/cJ mice. *Tissue Barriers* 2016; 4: e1208468 [PMID: 27583194 DOI: 10.1080/21688370.2016.1208468]
- 59 Wang Z, Wang A, Gong Z, Biviano I, Liu H, Hu J. Plasma claudin-3 is associated with tumor necrosis factor- α -induced intestinal endotoxemia in liver disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2019; 43: 410-416 [PMID: 31053499 DOI: 10.1016/j.clinre.2018.11.014]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



STING信号通路在肝脏疾病中的作用及研究进展

魏霞, 张定棋, 张霖璋, 刘伟, 刘平, 徐莹

魏霞, 张霖璋, 徐莹, 上海中医药大学 上海市 201203

张定棋, 刘伟, 上海中医药大学附属曙光医院, 上海中医药大学肝病研究所, 上海市中医临床重点实验室 上海市 201203

刘平, 上海中医药大学, 上海中医药大学附属曙光医院, 上海中医药大学肝病研究所, 肝肾疾病病证教育部重点实验室, 上海市中医临床重点实验室 上海市 201203

魏霞, 硕士, 主要从事中医药防治慢性肝病的临床与基础研究.

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目, No. 82004162; 国家自然科学基金重点项目, No. 82130120; 上海市青年科技英才扬帆计划, No. 20yf1449500; 中国博士后基金, No. 2020M681367.

作者贡献分布: 魏霞负责查阅文章, 撰写论文; 刘伟、张定棋、张霖璋参与查阅文献, 修改论文; 徐莹、刘平负责拟定写作思路, 指导撰写文章并最后定稿.

通讯作者: 徐莹, 讲师, 201203, 上海市浦东新区张江科技园区蔡伦路1200号, 上海中医药大学. xuying.911@163.com

收稿日期: 2022-05-30

修回日期: 2022-06-17

接受日期: 2022-07-26

在线出版日期: 2022-08-08

Role of STING signaling pathway in liver diseases

Xia Wei, Ding-Qi Zhang, Lin-Zhang Zhang, Wei Liu, Ping Liu, Ying Xu

Xia Wei, Ying Xu, Lin-Zhang Zhang, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

Ding-Qi Zhang, Wei Liu, Key Laboratory of Liver and Kidney Diseases (Ministry of Education) & Shanghai Key Laboratory of Traditional Chinese Clinical Medicine, Institute of Liver Diseases, Shuguang Hospital, Shanghai 201203, China

Ping Liu, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Key Laboratory of Liver and Kidney Diseases (Ministry of Education) & Shanghai Key Laboratory of Traditional Chinese Clinical Medicine, Institute of Liver Diseases, Shuguang Hospital, Shanghai 201203, China

Supported by: Youth Science Fund Project of National Natural Science Foundation of China, No. 82004162; National Natural Science Foundation of China, No. 82130120; Shanghai Youth Science and technology Talents Sailing Plan, No. 20yf1449500; China Postdoctoral Fund, No. 2020M681367.

Corresponding author: Ying Xu, Associate Professor, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, No. 1200 Cailun Road, Zhangjiang Science Park, Pudong New Area, Shanghai 201203, China. xuying.911@163.com

Received: 2022-05-30

Revised: 2022-06-17

Accepted: 2022-07-26

Published online: 2022-08-08

Abstract

The cGAS-STING signaling pathway is an important part of the innate immune system, which could trigger the expression of a series of inflammatory factors represented by interferon type 1 (IFN-1). This pathway plays an important role in many diseases such as infectious diseases, autoimmune diseases, and tumors. In recent years, it has been found that the cGAS-STING signaling pathway is important in the physiological and pathological processes of the liver, and is closely related to the progression of liver diseases. This paper reviews the role of the cGAS-STING signaling pathway in common liver diseases such as chronic hepatitis B, alcoholic liver disease, nonalcoholic fatty liver disease, and liver cancer, as well as its application in the treatment of liver diseases.

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

Key Words: cGAS-STING; Signaling pathway; Liver diseases; Innate immune system; Inflammatory reaction

Citation: Wei X, Zhang DQ, Zhang LZ, Liu W, Liu P, Xu Y. Role of STING signaling pathway in liver diseases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2022; 30(15): 674-679

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i15/674.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i15.674>

摘要

cGAS-STING信号通路是固有免疫系统的重要组成部分, 可以触发以 I 型干扰素(interferon type 1, IFN-1)为代表的一系列炎症因子的表达, 其在感染性疾病、自身免疫性疾病及肿瘤等多种疾病中发挥着重要作用。近年来, 研究发现cGAS-STING信号通路在肝脏疾病的进展密切相关。本文就cGAS-STING信号通路在慢性乙型肝炎、酒精性肝病、非酒精性脂肪性肝病、肝癌等常见肝脏疾病中的作用及其在肝脏疾病治疗中的应用现状作一综述。

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

关键词: cGAS-STING; 信号通路; 肝脏疾病; 固有免疫系统; 炎症反应

核心提要: cGAS-STING信号通路是天然免疫领域的重要发现, 近年来, 研究发现cGAS-STING信号通路在肝脏疾病的进展密切相关, 本文总结了cGAS-STING信号通路在多种肝脏疾病中的作用及其潜在治疗意义, 深入了解cGAS-STING信号通路可能为治疗肝脏疾病提供新的思路。

文献来源: 魏霞, 张定棋, 张霖璋, 刘伟, 刘平, 徐莹. STING信号通路在肝脏疾病中的作用及研究进展. 世界华人消化杂志 2022; 30(15): 674-679

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i15/674.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i15.674>

0 引言

常见的肝脏疾病包括病毒性肝炎、酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)、非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)以及相关的肝纤维化、肝硬化和肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)等。由于肝脏疾病的病理机制复杂, 其发生与发展是多因素、多步骤的复杂过程, 药物及手术治疗存在一定的局限性, 肝移植是终末期肝病唯一有效的治疗方法, 但肝源的缺乏和终身用药的副作用限制了其应用。因此, 积极探索肝脏疾病的病理机制及药物治疗方法具有重要意义。已有证据表明cGAS-STING信号通路参与多种肝脏疾病的病理过程, 它触发了与自噬、免疫逃逸和有丝分裂相关的炎症风暴, 同时在宿主抵抗病毒和细菌入侵过程也起到至关重要的作用, 是目前肝脏疾病机制及治疗研究的一个重要潜在方向。

1 cGAS-STING信号通路概述

STING(stimulator of interferon genes, STING), 也称干扰素激活基因, 首次在2008年被揭示是先天性免疫信号的调节剂。cGAS-STING信号通路是天然免疫领域的重大发现。当存在病毒或其他致病因素所导致的细胞DNA损伤时, 损伤的DNA会诱导环状GMP-AMP合成酶(cyclic GMP-AMP synthase, cGAS)构象变化, 并催化环鸟嘌呤腺嘌呤(cyclic GMP-AMP, cGAMP)的产生。cGAMP作为第二信使, 招募位于内质网上的效应器蛋白STING, 促进STING从内质网通过高尔基体到核周围的运输, STING作为通路的关键效应蛋白, 会促使TANK结合激酶1(TANK-binding kinase 1, TBK1)磷酸化激活, 随后一方面促进干扰素调节因子3(interferon regulatory factor 3, IRF3)核转位, 产生 I 型干扰素(interferons, IFNs); 另一方面, STING会活化IκB激酶(inhibitor of nuclear factor kappa-B kinase, IKK), IKK将细胞内NF-κB-IκB复合物的IκB亚基调节位点的丝氨酸磷酸化, 进而被蛋白酶降解, 从而释放NF-κB二聚体进入细胞核, 与有NF-κB结合位点的基因结合, 启动转录进程, 促进炎症因子分泌, 发挥促进炎症的作用^[1]。由于STING在多种细胞类型中广泛表达, 并能调控不同的程序性细胞死亡途径, 所以对cGAS-STING信号通路的认识在过去十年中迅速增长, 许多研究表明cGAS-STING信号通路参与多种疾病, 包括炎症、感染、自身免疫性疾病、代谢紊乱和肿瘤等^[2-3]。最近的研究表明^[4-7], cGAS-STING信号通路也参与了病毒性肝炎、ALD、NAFLD、肝损伤和HCC等多种疾病的病理过程, 我们总结了cGAS-STING信号通路在多种肝脏疾病中的作用及其潜在治疗意义, 深入了解cGAS-STING信号通路可能为治疗肝脏疾病提供新的思路。

2 cGAS-STING信号通路在肝脏疾病

2.1 cGAS-STING信号通路与慢性肝炎 病毒性肝炎是一个重大的公共卫生问题, 从流行趋势来看, 乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)与丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)仍是慢性肝炎、肝硬化和HCC最重要的致病因素^[8]。因此, 探讨HBV感染的细胞内分子机制至关重要。有研究报道显示cGAS-STING信号通路有着优越的抗病毒能力, 可检测细胞质中的病毒DNA, 如单纯疱疹病毒-1、人类免疫缺陷病毒、腺病毒、人类巨细胞病毒等^[9, 10]。当然, 除了识别DNA病毒, 它也可以识别并抵抗RNA病毒, 特别是阳性的单链RNA(single stranded RNA, ssRNA)病毒^[11]。在对HBV的研究过程中, 有研究者发现cGAS-STING信号通路通过激活下游Toll样受体3(toll-like receptor 3, TLR3)产生干扰素β(interferon

β , IFN- β)抑制HBV的复制^[12-14]。另一方面, HBV可逃避cGAS效应通路及免疫系统的识别和攻击, 导致肝细胞慢性感染, 例如HBV聚合酶可破坏STING的K63泛素化, 并通过与STING相互作用最终抑制IFN- β 的产生^[4]。Hu等^[14]将HBV病毒质粒(pHBV1.3)与表达cGAS和STING质粒共转染至HepG2细胞, 发现当HepG2细胞被共转染后, 乙肝病毒RNA水平显著降低, 而HBV DNA水平和e抗原分泌减少5倍, 乙肝病毒RNA在细胞中比例明显减少, 并且在人肝细胞系L02和pHBV1.3转染的小鼠模型中也获得了类似的结果。相比于肝细胞, Kupffer细胞(kupffer cells, KCs), 即肝巨噬细胞有更高的STING蛋白表达量, 它可以吞噬病毒感染细胞, 减轻机体病毒携带量, 但同时, HBV病毒核心也可以通过cGAS-STING信号通路激活Kupffer细胞上的Toll样受体2(toll-like receptor 2, TLR2), 并通过产生白介素10(interleukin 10, IL-10)抑制HBV特异性T细胞应答^[15-17]。肝细胞中cGAS-STING表达水平的降低以及针对cGAS-STING信号转导的HBV逃逸机制在一定程度上促进了肝细胞慢性HBV感染。在HCV与STING相关的研究中, 有报道称HCV编码的非结构蛋白4B(non-structural protein 4B, NS4B)能够直接与STING结合削弱了STING和TBK1之间的相互作用, 阻断干扰素信号的转导^[18-20]。另有研究显示在机体受到外来刺激时, 内质网局部的STING可以移位到细胞质并与TBK1结合, 这时NS4B蛋白可能在内质网保留STING, 从而抑制STING与TBK1的相互作用^[21]。NS4B还可能通过竞争性地与STING结合干扰线粒体抗病毒信号蛋白(mitochondrial antiviral signaling protein, MAVS), 阻断STING和MAVS之间的相互作用, 强烈抑制MAVS介导的IRF-3的磷酸化。综上所述, cGAS-STING信号通路与HBV及HCV之间有着密切关联, 靶向cGAS-STING信号通路可能是增强宿主对HBV及HCV免疫应答的一种治疗选择。

2.2 cGAS-STING信号通路与酒精性肝病 ALD造成肝硬化的死亡率占肝硬化相关疾病的50%, ALD的病因和发病机制复杂, 目前先天免疫功能障碍和过度炎症反应已被证实是ALD发生的重要原因之一^[22]。对ALD患者肝细胞的基因分析结果显示, cGAS-STING通路的激活水平与ALD的严重程度相关。cGAS可通过连接蛋白(主要是Cx32)组成的细胞间通道驱动肝细胞和非实质细胞中IRF3的激活^[23-25]。IRF3的激活可引起酒精诱导的肝细胞细胞凋亡, 继而促进炎症反应, 导致ALD的发生。因此, cGAS和Cx32是ALD发病机制的关键, 可作为潜在的ALD治疗靶点。

2.3 cGAS-STING信号通路与非酒精性脂肪性肝病 NAFLD已成为全球最主要的慢性肝病之一^[26], 是当下

研究的热点, 但同时, 其预防和治疗也存在诸多难点, 目前尚无批准上市的特异性药物^[5]。NAFLD常发生于肥胖人群和代谢综合征患者, 主要以肝细胞内脂肪过度沉积为主要特征, 病程包括单纯性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎和NASH相关肝硬化^[27]。有研究表明, 在高脂肪饮食(high fatty diet, HFD)的小鼠模型中, STING参与了糖脂代谢过程, 喂养高果糖而不表达STING的小鼠表现出肝脏脂肪、炎症及纤维化的减少, 这表明STING的激活可能促进了肝脏脂肪及炎症的生成^[28]。此外, STING-IRF3轴参与了NAFLD和早期ALD中凋亡通路的激活, STING-IRF3轴可通过与线粒体上相关蛋白Bcl-2、Bax相互作用, 激活线粒体凋亡通路, 造成肝细胞凋亡, 上调炎症通路^[29,30]。另有研究发现单核细胞源性巨噬细胞和肝脏KCs中STING的激活促进了TBK1、c-Jun氨基末端激酶(c-Jun-N-terminal kinase, JNK)和NF- κ B的磷酸化^[31], 导致转化生长因子 α (transforming growth factor- α , TGF- α)和白介素1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)生成, 这些细胞因子的产生触发肝细胞炎症通路, 并产生转化生长因子 β 1(transforming growth factor β 1, TGF- β 1), 诱导肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSCs)的激活, 造成脂肪沉积和纤维化, 最终驱动NAFLD发生^[32], 甚至进一步发生肝硬化和HCC。

2.4 cGAS-STING信号通路与肝癌 病毒性肝炎, 如HBV、HCV是HCC发生的重要原因, 此外还有过度饮酒、脂肪肝等。目前, 现代医学治疗肝癌方式主要包括手术切除、射频消融术、肝动脉栓塞化疗术及放疗等, 但临床疗效有限, 预后较差, 严重影响了患者的生存质量^[33]。近年来, 发现cGAS-STING在抗肿瘤免疫反应中起着积极的作用, 其与HCC的发生发展也密切相关。有报道显示, 在一定的条件下, 癌细胞的细胞核和线粒体DNA会以多种形式泄漏到胞质中, cGAS-STING信号通路被激活, 促进IFN- β 的释放, IFN- β 的产生增强了宿主抵抗肿瘤细胞的能力。同时, IFN- β 对树突状细胞(dendritic cells, DCs)的成熟至关重要^[34]。DCs中cGAS-STING信号可以通过吞噬死亡或受损的癌细胞、外泌体转移和cGAMP连接被激活, 然后, DCs在IFN- β 的诱导下迁移到肿瘤组织, 激活肿瘤特异性CD8⁺T细胞, 从而诱导全身抗肿瘤免疫来控制局部和远处的肿瘤生长^[35]。此外, 癌细胞中cGAS-STING信号通路的激活也会招募免疫细胞清除癌细胞, 例如增强癌细胞对自然杀伤细胞(natural killer cells, NKs)和细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)的免疫攻击的敏感性^[36]。同时, 基于对多个数据库的分析, 确定了cGAS-STING通路的关键基因与人类样本的HCC表型之间的联系, 发现丝氨酸-苏氨酸激酶PI3家族成员ATR和ATM是HCC中潜在的激酶

靶点, ATR抑制剂增强了肝癌放疗的抗肿瘤活性, 并且可激活胞质中cGAS-STING通路^[37]。

2.5 cGAS-STING信号通路其他肝脏疾病 综上所述, cGAS-STING也可能参与其他肝脏疾病发生发展过程, 如肝纤维化、自身免疫性肝病和肝损伤^[38,39]。有报道显示, 在NAFLD患者中, STING表达水平与肝纤维化程度呈正相关, 巨噬细胞中STING激活诱导TGF- β 1释放, 从而刺激肝星状细胞活化而导致纤维化。关于cGAS-STING信号转导和其他原因引起的肝纤维化的研究报道尚未出现。因此, cGAS-STING信号通路参与肝纤维化发生和逆转的机制也需要进一步的研究。基于cGAS-STING信号通路在固有免疫和适应性免疫调节过程中的重要性, cGAS-STING信号通路可能与自身免疫性肝病密切相关。近年来, cGAS和STING被发现参与肝脏酒精、辐射和缺血/再灌注(ischemia/reperfusion injury, IRI)等肝损伤相关进程^[40]。有研究证明^[41,42], 酒精喂养的小鼠体内表现出cGAS-STING信号水平的升高, 这是因为酒精刺激使得内质网(endoplasmic reticulum, ER)应激引发cGAS-STING通路激活和IRF3磷酸化, 进而导致肝细胞凋亡并伴有早期肝纤维化, 而cGAS驱动的IRF3激活是通过肝细胞间的缝隙连接传递实现的, 这个过程可加重肝损伤的程度。另一项研究报告称^[43], cGAS敲除小鼠在IRI反应中表现出更严重的肝损伤, 而被STING siRNA转染的小鼠表现出更低水平的肝损伤^[44]。还有报道将IRI的改善归因于cGAS对肝细胞自噬的诱导^[43]。总的来说, cGAS-STING信号通路激活加剧炎症和组织损伤的证据目前是充分的, 但仍然需要进一步研究cGAS是通过经典细胞因子的产生加重组织损伤, 还是通过自噬减轻组织损伤, 以及哪种作用占主导地位。

3 cGAS-STING信号通路临床应用进展

如前所述, 激活cGAS-STING信号通路对肝病毒感染和肿瘤具有显著的抑制作用, 因此成为近年来肝病免疫学和肿瘤学领域的热门靶点。目前, 研究的重点主要集中在蛋白水平的临床应用靶向药物, 包括STING激动剂和抑制剂。在基因水平上的治疗研究进展主要集中在肝炎病毒, 特别是HBV感染。有临床研究报道称cGAS-STING信号通路在肝癌放疗免疫应答的过程中发挥关键作用, 放疗诱导的外源DNA损伤可作为胞质DNA激活cGAS-STING信号通路, 诱导产生IFN- α , 促进放疗效果^[45]。此外, cGAS-STING信号通路激动剂还可以与免疫检查点阻断剂治疗、CAR-T治疗、溶瘤病毒治疗等联合使用^[46]。当然, 最常见的临床应用研究是STING激动剂作为癌症疫苗佐剂^[47], 适当的使用可在克服免疫耐受和增强肿瘤特异性免疫中起着重要作用。

4 结论和展望

综上所述, 越来越多的证据表明cGAS-STING信号通路在多种肝脏疾病的发病机制中发挥重要作用。在乙型肝炎病毒性肝炎和HCC中, cGAS-STING信号通路抑制疾病进展, 激活该通路可显著提高治疗效果。而在ALD和NAFLD中该通路起促进疾病进展的作用。作为新发现的通路, cGAS-STING具有广阔的临床应用前景, 是治疗研究的一个重要潜在方向, 如何用好这把“双刃剑”是我们思考的问题。

5 参考文献

- Murthy AMV, Robinson N, Kumar S. Crosstalk between cGAS-STING signaling and cell death. *Cell Death Differ* 2020; 27: 2989-3003 [PMID: 32948836 DOI: 10.1038/s41418-020-00624-8]
- Bai J, Liu F. The cGAS-cGAMP-STING Pathway: A Molecular Link Between Immunity and Metabolism. *Diabetes* 2019; 68: 1099-1108 [PMID: 31109939 DOI: 10.2337/dbi18-0052]
- Motwani M, Pesiridis S, Fitzgerald KA. DNA sensing by the cGAS-STING pathway in health and disease. *Nat Rev Genet* 2019; 20: 657-674 [PMID: 31358977 DOI: 10.1038/s41576-019-0151-1]
- Dansako H, Imai H, Ueda Y, Satoh S, Shimotohno K, Kato N. High-level expression of STING restricts susceptibility to HBV by mediating type III IFN induction. *FASEB Bioadv* 2019; 1: 67-80 [PMID: 32123822 DOI: 10.1096/fba.1022]
- Luo X, Li H, Ma L, Zhou J, Guo X, Woo SL, Pei Y, Knight LR, Deveau M, Chen Y, Qian X, Xiao X, Li Q, Chen X, Huo Y, McDaniel K, Francis H, Glaser S, Meng F, Alpini G, Wu C. Expression of STING Is Increased in Liver Tissues From Patients With NAFLD and Promotes Macrophage-Mediated Hepatic Inflammation and Fibrosis in Mice. *Gastroenterology* 2018; 155: 1971-1984.e4 [PMID: 30213555 DOI: 10.1053/j.gastr.2018.09.010]
- Du S, Chen G, Yuan B, Hu Y, Yang P, Chen Y, Zhao Q, Zhou J, Fan J, Zeng Z. DNA sensing and associated type 1 interferon signaling contributes to progression of radiation-induced liver injury. *Cell Mol Immunol* 2021; 18: 1718-1728 [PMID: 32203191 DOI: 10.1038/s4143-020-0395-x]
- Thomsen MK, Skouboe MK, Boullaran C, Vernejoul F, Lioux T, Leknes SL, Berthelsen MF, Riedel M, Cai H, Joseph JV, Perouzel E, Tiraby M, Vendelbo MH, Paludan SR. The cGAS-STING pathway is a therapeutic target in a preclinical model of hepatocellular carcinoma. *Oncogene* 2020; 39: 1652-1664 [PMID: 31740782 DOI: 10.1038/s41388-019-1108-8]
- 刘刚, 刘芳, 向慧玲, 张亚革, 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: 49-55 [DOI: 10.11569/wjcd.v30.i1.49]
- Li XD, Wu J, Gao D, Wang H, Sun L, Chen ZJ. Pivotal roles of cGAS-cGAMP signaling in antiviral defense and immune adjuvant effects. *Science* 2013; 341: 1390-1394 [PMID: 23989956 DOI: 10.1126/science.1244040]
- Paijo J, Döring M, Spanier J, Grabski E, Nooruzzaman M, Schmidt T, Witte G, Messerle M, Hornung V, Kaever V, Kalinke U. cGAS Senses Human Cytomegalovirus and Induces Type I Interferon Responses in Human Monocyte-Derived Cells. *PLoS Pathog* 2016; 12: e1005546 [PMID: 27058035 DOI: 10.1371/journal.ppat.1005546]
- Schoggins JW, MacDuff DA, Imanaka N, Gainey MD, Shrestha B, Eitson JL, Mar KB, Richardson RB, Ratushny AV, Litvak V, Dabelic R, Manicassamy B, Aitchison JD, Aderem A, Elliott RM, Garcia-Sastre A, Racaniello V, Snijder EJ, Yokoyama WM, Diamond MS, Virgin HW, Rice CM. Pan-viral specificity of IFN-induced genes reveals new roles for cGAS in innate immunity.

- Nature* 2014; 505: 691-695 [PMID: 24284630 DOI: 10.1038/nature12862]
- 12 Verrier ER, Yim SA, Heydmann L, El Saghire H, Bach C, Turon-Lagot V, Mailly L, Durand SC, Lucifora J, Durantel D, Pessaux P, Manel N, Hirsch I, Zeisel MB, Pochet N, Schuster C, Baumert TF. Hepatitis B Virus Evasion From Cyclic Guanosine Monophosphate-Adenosine Monophosphate Synthase Sensing in Human Hepatocytes. *Hepatology* 2018; 68: 1695-1709 [PMID: 29679386 DOI: 10.102/hep.30054]
 - 13 Guo F, Han Y, Zhao X, Wang J, Liu F, Xu C, Wei L, Jiang JD, Block TM, Guo JT, Chang J. STING agonists induce an innate antiviral immune response against hepatitis B virus. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59: 1273-1281 [PMID: 25512416 DOI: 10.1128/AC.04321-14]
 - 14 He J, Hao R, Liu D, Liu X, Wu S, Guo S, Wang Y, Tien P, Guo D. Inhibition of hepatitis B virus replication by activation of the cGAS-STING pathway. *J Gen Virol* 2016; 97: 3368-3378 [PMID: 27902332 DOI: 10.1099/jgv.0.000647]
 - 15 Lauterbach-Rivière L, Bergez M, Mönch S, Qu B, Riess M, Vondran FWR, Liese J, Hornung V, Urban S, König R. Hepatitis B Virus DNA is a Substrate for the cGAS/STING Pathway but is not Sensed in Infected Hepatocytes. *Viruses* 2020; 12 [PMID: 32485908 DOI: 10.390/v12060592]
 - 16 Guo F, Tang L, Shu S, Sehgal M, Sheraz M, Liu B, Zhao Q, Cheng J, Zhao X, Zhou T, Chang J, Guo JT. Activation of Stimulator of Interferon Genes in Hepatocytes Suppresses the Replication of Hepatitis B Virus. *Antimicrob Agents Chemother* 2017; 61 [PMID: 28717041 DOI: 10.1128/AAC.00771-17]
 - 17 Li M, Sun R, Xu L, Yin W, Chen Y, Zheng X, Lian Z, Wei H, Tian Z. Kupffer Cells Support Hepatitis B Virus-Mediated CD8⁺ T Cell Exhaustion via Hepatitis B Core Antigen-TLR2 Interactions in Mice. *J Immunol* 2015; 195: 3100-3109 [PMID: 26304988 DOI: 10.4049/jimmunol.1500839]
 - 18 Sun W, Li Y, Chen L, Chen H, You F, Zhou X, Zhou Y, Zhai Z, Chen D, Jiang Z. ERIS, an endoplasmic reticulum IFN stimulator, activates innate immune signaling through dimerization. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 8653-8658 [PMID: 19433799 DOI: 10.1073/pnas.0900850106]
 - 19 Zhong B, Yang Y, Li S, Wang YY, Li Y, Diao F, Lei C, He X, Zhang L, Tien P, Shu HB. The adaptor protein MITA links virus-sensing receptors to IRF3 transcription factor activation. *Immunity* 2008; 29: 538-550 [PMID: 18818105 DOI: 10.1016/j.immuni.2008.09.003]
 - 20 Tanaka Y, Chen ZJ. STING specifies IRF3 phosphorylation by TBK1 in the cytosolic DNA signaling pathway. *Sci Signal* 2012; 5: ra20 [PMID: 22394562 DOI: 10.1126/scisignal.2002521]
 - 21 Saitoh T, Fujita N, Hayashi T, Takahara K, Satoh T, Lee H, Matsunaga K, Kageyama S, Omori H, Noda T, Yamamoto N, Kawai T, Ishii K, Takeuchi O, Yoshimori T, Akira S. Atg9a controls dsDNA-driven dynamic translocation of STING and the innate immune response. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 20842-20846 [PMID: 19926846 DOI: 10.1073/pnas.0911267106]
 - 22 Nagy LE. The Role of Innate Immunity in Alcoholic Liver Disease. *Alcohol Res* 2015; 37: 237-250 [PMID: 26695748]
 - 23 Luther J, Khan S, Gala MK, Kedrin D, Sridharan G, Goodman RP, Garber JJ, Masia R, Diagacomo E, Adams D, King KR, Piaker S, Reinecker HC, Yarmush ML, Argemi J, Bataller R, Dienstag JL, Chung RT, Patel SJ. Hepatic gap junctions amplify alcohol liver injury by propagating cGAS-mediated IRF3 activation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2020; 117: 11667-11673 [PMID: 32393626 DOI: 10.1073/pnas.1911870117]
 - 24 Segretain D, Falk MM. Regulation of connexin biosynthesis, assembly, gap junction formation, and removal. *Biochim Biophys Acta* 2004; 1662: 3-21 [PMID: 15033576 DOI: 10.1016/j.bbame.2004.01.007]
 - 25 Ablasser A, Schmid-Burgk JL, Hemmerling I, Horvath GL, Schmidt T, Latz E, Hornung V. Cell intrinsic immunity spreads to bystander cells via the intercellular transfer of cGAMP. *Nature* 2013; 503: 530-534 [PMID: 24077100 DOI: 10.1038/nature12640]
 - 26 吴锦婷, 贺博武, 曹婕露, 严峻彬, 陈芝芸. STING信号通路参与NAFLD的研究进展. *世界华人消化杂志* 2021; 29: 1396-1401 [DOI: 10.11569/wjcd.v29.i24.1396]
 - 27 Yki-Järvinen H. Non-alcoholic fatty liver disease as a cause and a consequence of metabolic syndrome. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2: 901-910 [PMID: 24731669 DOI: 10.1016/S2213-8587(14)70032-4]
 - 28 Papatheodoridi AM, Chrysavgis L, Koutsilieris M, Chatzigeorgiou A. The Role of Senescence in the Development of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Progression to Nonalcoholic Steatohepatitis. *Hepatology* 2020; 71: 363-374 [PMID: 31230380 DOI: 10.102/hep.30834]
 - 29 Sze A, Belgnaoui SM, Olganier D, Lin R, Hiscott J, van Grevenynghe J. Host restriction factor SAMHD1 limits human T cell leukemia virus type 1 infection of monocytes via STING-mediated apoptosis. *Cell Host Microbe* 2013; 14: 422-434 [PMID: 24139400 DOI: 10.1016/j.chom.2013.09.009]
 - 30 Petrasek J, Iracheta-Vellve A, Csak T, Satishchandran A, Kodyk K, Kurt-Jones EA, Fitzgerald KA, Szabo G. STING-IRF3 pathway links endoplasmic reticulum stress with hepatocyte apoptosis in early alcoholic liver disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110: 16544-16549 [PMID: 24052526 DOI: 10.1073/pnas.1308331110]
 - 31 Wang X, Rao H, Zhao J, Wee A, Li X, Fei R, Huang R, Wu C, Liu F, Wei L. STING expression in monocyte-derived macrophages is associated with the progression of liver inflammation and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Lab Invest* 2020; 100: 542-552 [PMID: 31745210 DOI: 10.1038/s4374-019-0346]
 - 32 Qiao JT, Cui C, Qing L, Wang LS, He TY, Yan F, Liu FQ, Shen YH, Hou XG, Chen L. Activation of the STING-IRF3 pathway promotes hepatocyte inflammation, apoptosis and induces metabolic disorders in nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism* 2018; 81: 13-24 [PMID: 29106945 DOI: 10.1016/j.metabo.2017.09.010]
 - 33 秦建民. 原发性肝癌转化治疗指征与选择策略. *世界华人消化杂志* 2021; 29: 501-510 [DOI: 10.11569/wjcd.v29.i10.501]
 - 34 Ranoa DRE, Widau RC, Mallon S, Parekh AD, Nicolae CM, Huang X, Bolt MJ, Arina A, Parry R, Kron SJ, Moldovan GL, Khodarev NN, Weichselbaum RR. STING Promotes Homeostasis via Regulation of Cell Proliferation and Chromosomal Stability. *Cancer Res* 2019; 79: 1465-1479 [PMID: 30482772 DOI: 10.1158/0008-5473.can-18-1972]
 - 35 Papewalis C, Jacobs B, Wuttke M, Ullrich E, Baehring T, Fenk R, Willenberg HS, Schinner S, Cohnen M, Seissler J, Zacharowski K, Scherbaum WA, Schott M. IFN- α skews monocytes into CD56⁺-expressing dendritic cells with potent functional activities in vitro and in vivo. *J Immunol* 2008; 180: 1462-1470 [PMID: 18209041 DOI: 10.4049/jimmunol.180.3.1462]
 - 36 Chen B, Rao X, Wang X, Luo Z, Wang J, Sheng S, Liu Y, Zhang N, Jin S, Chen H, Sun C, Xu T, Du Y. cGAS-STING Signaling Pathway and Liver Disease: From Basic Research to Clinical Practice. *Front Pharmacol* 2021; 12: 719644 [PMID: 34483930 DOI: 10.3389/fphar.2021.719644]
 - 37 Qi Z, Yan F, Chen D, Xing W, Li Q, Zeng W, Bi B, Xie J. Identification of prognostic biomarkers and correlations with immune infiltrates among cGAS-STING in hepatocellular carcinoma. *Biosci Rep* 2020; 40 [PMID: 33006365 DOI: 10.1042/BSR20202603]
 - 38 Wang X, Rao H, Zhao J, Wee A, Li X, Fei R, Huang R, Wu C, Liu F, Wei L. STING expression in monocyte-derived macrophages is associated with the progression of liver inflammation and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Lab Invest* 2020; 100: 542-552 [PMID: 31745210 DOI: 10.1038/s4374-019-0342-6]

- 39 Luedde T, Schwabe RF. NF- κ B in the liver—linking injury, fibrosis and hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 8: 108-118 [PMID: 21293511 DOI: 10.1038/nrgastro.2010.213]
- 40 Chen R, Du J, Zhu H, Ling Q. The role of cGAS-STING signalling in liver diseases. *JHEP Rep* 2021; 3: 100324 [PMID: 34381984 DOI: 10.1016/j.jhepr.2021.100324]
- 41 Petrasek J, Iracheta-Vellve A, Csak T, Satishchandran A, Kodys K, Kurt-Jones EA, Fitzgerald KA, Szabo G. STING-IRF3 pathway links endoplasmic reticulum stress with hepatocyte apoptosis in early alcoholic liver disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110: 16544-16549 [PMID: 24052526 DOI: 10.1073/pnas.1308331110]
- 42 Iracheta-Vellve A, Petrasek J, Gyongyosi B, Satishchandran A, Lowe P, Kodys K, Catalano D, Calenda CD, Kurt-Jones EA, Fitzgerald KA, Szabo G. Endoplasmic Reticulum Stress-induced Hepatocellular Death Pathways Mediate Liver Injury and Fibrosis via Stimulator of Interferon Genes. *J Biol Chem* 2016; 291: 26794-26805 [PMID: 27810900 DOI: 10.1074/jbc.M116.736991]
- 43 Lei Z, Deng M, Yi Z, Sun Q, Shapiro RA, Xu H, Li T, Loughran PA, Griepentrog JE, Huang H, Scott MJ, Huang F, Billiar TR. cGAS-mediated autophagy protects the liver from ischemia-reperfusion injury independently of STING. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2018; 314: G655-G667 [PMID: 29446653 DOI: 10.1152/ajpgi.00326.2017]
- 44 Shen A, Zheng D, Luo Y, Mou T, Chen Q, Huang Z, Wu Z. MicroRNA-24-3p alleviates hepatic ischemia and reperfusion injury in mice through the repression of STING signaling. *Biochem Biophys Res Commun* 2020; 522: 47-52 [PMID: 31735332 DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.10.182]
- 45 Wang C, Sun Z, Zhao C, Zhang Z, Wang H, Liu Y, Guo Y, Zhang B, Gu L, Yu Y, Hu Y, Wu J. Maintaining manganese in tumor to activate cGAS-STING pathway evokes a robust abscopal antitumor effect. *J Control Release* 2021; 331: 480-490 [PMID: 33545219 DOI: 10.1016/j.jconrel.2021.01.036]
- 46 Waidmann O. Recent developments with immunotherapy for hepatocellular carcinoma. *Expert Opin Biol Ther* 2018; 18: 905-910 [PMID: 29995439 DOI: 10.1080/14712598.2018.1499722]
- 47 Xie Y, Xiang Y, Sheng J, Zhang D, Yao X, Yang Y, Zhang X. Immunotherapy for Hepatocellular Carcinoma: Current Advances and Future Expectations. *J Immunol Res* 2018; 2018: 8740976 [PMID: 29785403 DOI: 10.1155/2018/8740976]

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》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, 所有作者均同意该代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版版权转让给本刊编辑部。

2 稿件修改

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

3 版权

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

牙线牵引辅助内镜黏膜下挖除术在治疗胃黏膜下肿瘤中的应用

许捷鸿, 陈志新

许捷鸿, 广西医科大学第四附属医院内镜诊疗室 广西壮族自治区柳州市 545027

陈志新, 广西医科大学第四附属医院消化内科 广西壮族自治区柳州市 545027

许捷鸿, 副主任医师, 研究方向为消化系统疾病及内镜诊疗.

基金项目: 国家自然科学基金项目, No. 81760324.

作者贡献分布: 许捷鸿负责文章设计、撰写及修改; 陈志新负责数据收集、统计及查找文献资料.

通讯作者: 许捷鸿, 副主任医师, 545027, 广西柳州市和平路156号, 柳州市工人医院总院内镜诊疗室. gyxhmk2010@163.com

收稿日期: 2022-05-09

修回日期: 2022-06-15

接受日期: 2022-07-26

在线出版日期: 2022-08-08

Application of dental floss traction assisted endoscopic submucosal excision in treatment of gastric submucosal tumors

Jie-Hong Xu, Zhi-Xin Cheng

Jie-Hong Xu, Department of Endoscopy, The Fourth Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Liuzhou 545027, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Zhi-Xin Cheng, Department of Gastroenterology, The Fourth Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Liuzhou 545027, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81760324.

Corresponding author: Jie-Hong Xu, Deputy Chief Physician, Department of Endoscopy, The Fourth Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Liuzhou 545027, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. gyxhmk2010@163.com

Received: 2022-05-09

Revised: 2022-06-15

Accepted: 2022-07-26

Published online: 2022-08-08

Abstract BACKGROUND

Gastric submucosal tumors often invade the muscle layer, and the boundary is difficult to identify, which makes endoscopic submucosal excision (ESE) difficult to operate and prolongs the operation process. The dental floss traction assisted technique is simple and can fully reveal the surgical field of vision, reduce the difficulty of the operation, and effectively shorten the operative time.

AIM

To investigate the efficacy and safety of dental floss traction assisted endoscopic submucosal excision in the treatment of gastric submucosal tumors.

METHODS

Seventy-five patients with gastric submucosal tumors who underwent ESE at our hospital from January 2017 to March 2022 were retrospectively analyzed. They were divided into two groups to undergo either traditional ESE (group A; $n = 41$) or dental floss traction assisted ESE (group B; $n = 34$). The operative time, intraoperative submucosal supplementary injection dosage, intraoperative blood loss, postoperative delayed bleeding, fever, and other complications were compared between the two groups.

RESULTS

The mean operation time was 77.61 ± 7.84 min in group A and 66.24 ± 4.24 min in group B, intraoperative blood loss was 13.51 ± 10.25 mL in group A and 7.91 ± 4.23 mL in

group B, and intraoperative submucosal supplementary injection amount was 44.85 ± 4.75 mL in group A and 38.50 ± 4.73 mL in group B; these indexes in group A were all significantly higher than those in group B ($P < 0.05$). The rate of complete resection was 95.1% in group A and 97.2% in group B, and there was no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). Postoperative bleeding was delayed in one case (2.4%) and fever occurred in two cases (4.9%) in group A. There was no delayed bleeding and one case (2.9%) suffered postoperative fever in group B ($P > 0.05$).

CONCLUSION

Floss traction assisted technology can provide good surgical field for ESE of gastric submucosal tumors, achieve accurate dissection and removal of submucosal tumors, shorten the operation time, and reduce the risk of surgery-related complications to a certain extent.

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

Key Words: Gastric submucosal tumor; ESE; Dental floss traction; Assisted

Citation: Xu JH, Cheng ZX. Application of dental floss traction assisted endoscopic submucosal excision in treatment of gastric submucosal tumors. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2022; 30(15): 680-685
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i15/680.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i15.680>

摘要

背景

胃黏膜下肿瘤(submucosal tumor, SMT)往往侵犯肌层, 边界难以辨认, 导致内镜下黏膜挖除术(endoscopic submucosal excision, ESE)操作难度增高, 手术过程延长。牙线牵引辅助技术方法简便, 能充分显露手术视野, 降低手术难度, 有效缩短手术操作时间。

目的

探讨牙线牵引辅助对内镜黏膜下挖除术在治疗胃黏膜下肿瘤的疗效及安全性。

方法

回顾性分析2017-01/2022-03在我院行内镜黏膜下挖除术(endoscopic submucosal excision, ESE)的胃黏膜下肿瘤患者75例, 分为AB两组, A组行传统ESE术, 共41例; B组行牙线牵引辅助ESE术, 共34例; 比较两组患者手术操作时间、术中黏膜下注射补充用量、术中出血量及术后迟发出血、发热等并发症。

结果

A组手术平均时间为(77.61 ± 7.84) min、B组为(66.24 ± 4.24) min; 术中出血量A组为(13.51 ± 10.25)

mL, B组为(7.91 ± 4.23) mL; 术中黏膜下补充注射量A组为(44.85 ± 4.75) mL、B组为(38.50 ± 4.73) mL, 2组手术平均时间、术中出血量及黏膜下补充注射量比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。A组的平均手术时间、术中出血量、术中黏膜下补充注射量均大于B组; 而两组一次完整切除率, A组为95.1%、B组为97.2%, 两组差异无统计学意义($P > 0.05$)。术后A组患者迟发出血1例(2.4%), 发热2例(4.9%); B组患者无迟发性出血, 术后发热1例(2.9%)组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。

结论

牙线牵引辅助技术可为ESE治疗胃黏膜下肿瘤提供良好的手术视野, 实现针对黏膜下肿瘤的精准剥离和挖除, 缩短手术时间, 从而一定程度上降低手术相关并发症发生风险。

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

关键词: 胃黏膜下肿瘤; 内镜黏膜下挖除术; 牙线牵引; 辅助

核心提要: 本文比较了传统内镜黏膜下挖除术(endoscopic submucosal excision, ESE)和牙线牵引辅助ESE治疗胃黏膜下肿瘤的效果和安全性。相较传统方法, 牙线牵引辅助技术简单有效, 视野更好, 明显缩短手术时间, 减少并发症。同时本文也对该技术存在的不足提出了具体的解决方法。

文献来源: 许捷鸿, 陈志新. 牙线牵引辅助内镜黏膜下挖除术在治疗胃黏膜下肿瘤中的应用. *世界华人消化杂志* 2022; 30(15): 680-685

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i15/680.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i15.680>

0 引言

胃黏膜下肿瘤(submucosal tumor, SMT)是常见消化道肿瘤, 以间质瘤和平滑肌瘤多见, 多数为良性病变, 但部分有潜在恶变, 尽早发现并及时切除可明确病变性质, 并对预防病情恶化、改善预后具有重要意义^[1]。随着内镜技术的不断发展, 有着比外科手术损伤小、康复快、经济负担小等优点的内镜下肿瘤切除术应运而生, 并且得到不断发展、进步。当前, 内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)、内镜下黏膜挖除术(endoscopic submucosal excision, ESE)等内镜下肿瘤切除术式, 已成为全球治疗消化道黏膜下肿瘤的常用治疗方式^[2,3]。然而, 黏膜下肿瘤往往侵犯肌层, 病灶边界常难以辨认, 导致无法持久保证良好的操作术野和空间, ESE操作难度高, 明显延长手术过程, 因此, 黏膜下的视野暴

露是手术成功的关键之一。为了提高黏膜下的视野暴露, 诸如牙线牵引、橡皮圈牵引辅助等各种辅助牵引技术被发明应用, 为进一步探讨牙线牵引对ESE技术的作用效果, 本研究对传统ESE技术和牙线牵引辅助ESE技术治疗胃黏膜下肿物的手术效果和安全性进行比较, 现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 回顾性分析2017-01/2022-03在我院诊治的胃黏膜下肿物病变患者共75例, 按是否进行钛夹牙线辅助牵引分为两组, A组为传统ESE术, B组为钛夹牙线辅助牵引ESE术。所有患者术前超声内镜和腹部增强CT检查评估病灶形态大小、来源层次、内部回声强度、边界、生长类型, 证实无淋巴结转移和远处脏器转移; 停用阿司匹林等抗凝剂至少1 wk; 同时排除合并严重心、脑、肺、肾等重要脏器功能不全无法耐受内镜手术者, 以及排除凝血功能异常和对麻醉药物过敏者。操作医师均为副高级及以上职称, 临床经验丰富, 均已熟练开展ESD和ESE。本研究经医院伦理委员会批准, 所有患者术前均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 器械: ERBE VIO 300S 高频电外科系统; Olympus GIF-Q260J胃镜; 富士能内镜超声系统; 一次性使用注射针M-400U-0423; 一次性使用黏膜切开刀(KD-611L IT刀; KD-650L Dual刀; 南京微创“黄金刀”); Olympus FD-410LR 热活检钳; 尼龙绳; 钛夹(OlympusROCC-D-26-195; 南京微创“和谐夹”)。

1.2.2 手术方法: 患者全程左侧卧位, 插管麻醉, CO₂泵注气, 胃镜头端置透明帽, 操作步骤: A组: (1)标记: 应用Dual刀或微创“黄金刀”于肿物旁标记; (2)黏膜下注射: 于标记点旁多点黏膜下注射生理盐水+肾上腺素+亚甲蓝/靛胭脂+玻璃酸钠或生理盐水+肾上腺素+亚甲蓝/靛胭脂+甘油果糖混合液; (3)切开病变外侧缘黏膜: 应用Dual刀或微创“黄金刀”沿标记点外缘高频黏膜切开电刀逐层切开黏膜、黏膜下层, 暴露瘤体; (4)挖除病灶: 借助透明帽显露操作视野, 沿瘤体与肌层间隙逐渐剥离肿物, 过程中随时予电凝止血及预处理血管; (5)创面处理: 切除肿物后予氩离子凝固(argon plasma coagulation, APC)或热活检钳处理创面可见血管预防迟发出血, 止血夹缝合或止血夹联合尼龙绳荷包缝合法闭合创面。B组: (1)(2)(3)同A组; (4)挖除病灶: 采用牙线联合钛夹辅助牵引, 首先经胃镜活检钳道置入钛夹装置, 伸出并打开钛夹, 将牙线固定于钛夹一侧臂, 保留足够长的牙线并附在镜身外侧待牵引, 再次进镜, 根据视野暴露需要夹持部分瘤体及其表面黏膜, 确

认夹持牢靠后释放钛夹, 由助手牵拉牙线显露操作视野, 沿瘤体与肌层间隙逐渐剥离肿物, 过程中随时予电凝止血及预处理血管; (5)创面处理: 切除肿物后予氩离子凝固(argon plasma coagulation, APC)或热活检钳处理创面可见血管预防迟发出血, 钛夹缝合或钛夹联合尼龙绳荷包缝合法闭合创面。具体操作步骤见图1。

1.3 观察指标 记录两组患者的基本资料, 包括: 性别、年龄、肿瘤位置、肿瘤病理结果、肿瘤大小; 比较两组手术情况: 手术时间、术中出血量[术前清洗胃腔并吸净胃腔液体, 记录吸引瓶内容量, 记为A(mL); 记录术中冲洗液量, 记为B(mL); 术后吸净胃腔液体, 记录吸引瓶内液体总容量, 记为T(mL)。术中出血量(mL) = T-A-B]、术中补充注射量、一次性完整切除率; 术后恢复情况: 术后并发症(发热、迟发性出血); 术后随访: 1 mo、3 mo、6 mo, 了解术后复发情况及远期并发症情况。

统计学处理 采用统计学软件SPSS 23.0进行数据分析, 手术相关指标等计量资料采用 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 采用独立样本 t 检验或方差分析; 术后并发症及一次性完整切除率等计数资料采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基本资料及手术情况 2组患者基本临床资料比较, 差异均无统计学意义。(如表1所示)。

2.2 两组手术相关情况比较 2组患者均完成ESE术。A组手术平均时间为 (77.61 ± 7.84) min、B组为 (66.24 ± 4.24) min; 术中出血量A组为 (13.51 ± 10.25) mL, B组为 (7.91 ± 4.23) mL; 术中黏膜下补充注射量A组为 (44.85 ± 4.75) mL、B组为 (38.50 ± 4.73) mL, 2组手术平均时间、术中出血量及黏膜下补充注射量比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。A组的平均手术时间、术中出血量、术中黏膜下补充注射量均大于B组; 而两组一次完整切除率, A组为95.1%、B组为97.2%, 两组差异无统计学意义。见表2。

2.3 两组患者术后并发症发生率、术后恢复情况与随访情况 A组患者迟发出血1例(2.4%), 发热2例(4.9%); B组患者无迟发性出血, 术后发热1例(2.9%)组间差异无统计学意义。见表3。术后随访1 mo-12 mo不等, 两组患者均未见明显远期并发症, 无肿瘤复发和死亡病例。

3 讨论

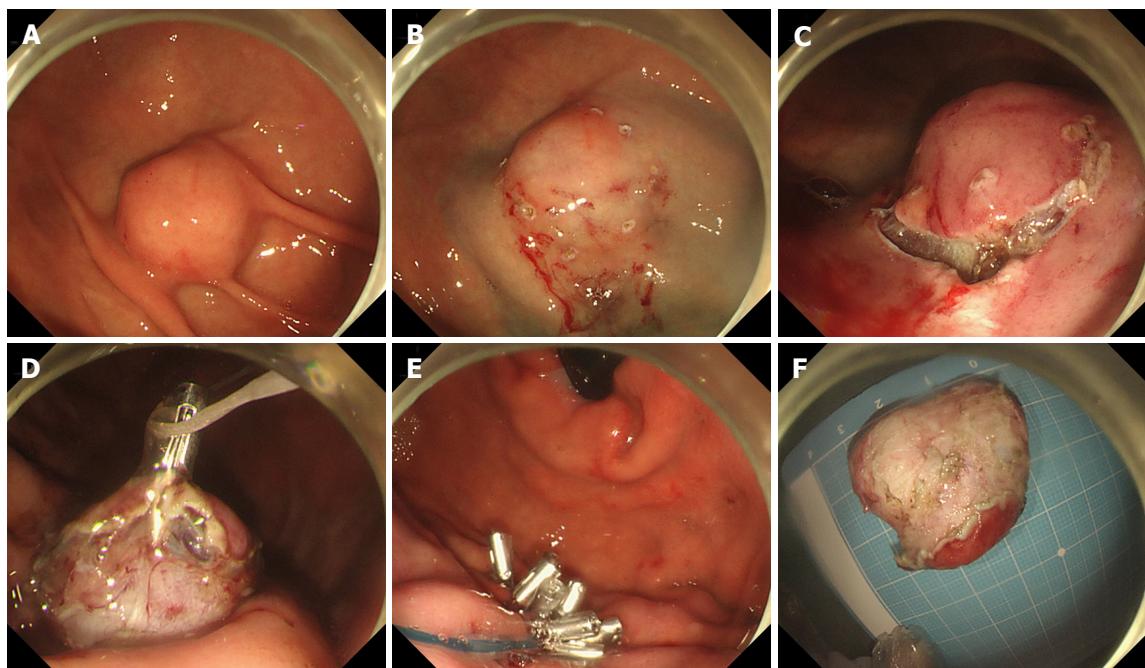
胃黏膜下肿瘤(submucosal tumor, SMT)是临床上常见的一种消化道系统疾病, 以良性肿瘤病变为主, 有潜在恶性病变可能, 且增大的肿瘤可能对患者消化道功能带来一定的影响。随着人们自我保健意识的提高及内镜检查

表 1 纳入病例患者的一般资料

组别	性别(n, %)		年龄(岁)	肿瘤性质(n, %)			肿瘤大小 (cm)	肿瘤部位(n, %)		
	男	女		间质瘤	平滑肌瘤	其他		胃底	胃体	胃窦
A组	9(22%)	32(78%)	49.31 ± 12.90	18(43.9%)	20(48.8%)	3(7.3%)	1.67 ± 0.63	17(41.5%)	19(46.3%)	5(12.2%)
B组	10(29.4%)	24(70.6%)	51.88 ± 8.88	17(50.0%)	15(44.1%)	2(5.9%)	1.52 ± 0.57	17(50%)	15(44.1%)	2(5.9%)
χ^2/F	0.547		2.594	0.292			0.849	1.113		
P	0.595		0.329	0.864			0.289	0.573		

表 2 两组病例的手术效果比较

组别	手术时间(min)	术中出血量(mL)	补充注射量(mL)	一次性完整切除率(n, %)
A组	77.61 ± 7.84	13.51 ± 10.25	44.85 ± 4.75	39(95.1%)
B组	66.24 ± 4.24	7.91 ± 4.23	38.50 ± 4.73	33(97.2%)
χ^2/F	10.748	7.669	0.035	0.182
P	0.000	0.002	0.000	0.67



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i15.680 Copyright ©The Author(s) 2022.

图 1 牙线牵引辅助内镜黏膜下挖除术操作过程. A: 内镜所见胃底黏膜下肿瘤; B: 肿物标记及黏膜下注射; C: 黏膜切开刀切开黏膜及黏膜下层显露部分瘤体; D: 钛夹联合牙线辅助牵引, 充分暴露后逐渐挖除肿物; E: 尼龙绳+钛夹“荷包缝合”创面; F: 完整挖除的肿物.

的普及, 超声内镜技术在临床上的逐步开展, 使得黏膜下肿瘤检出率明显提高^[4]. 针对胃黏膜下肿瘤以往临床上常采用外科开腹手术治疗, 但创伤较大, 术后并发症多, 在一定程度上延长了患者术后康复时间, 增加了治疗费用及术后复发的风险^[5]. 随着外科微创化的发展, 目前外科主要通过腹腔镜对患者病变部位行楔形切除, 但是其切除的范围仍然较大. 近年来内镜技术快速发展, 内镜微创治疗已较为普及, 令狐恩强^[6]提出“超级微创”的新概念, 即在保留组织解剖结构完整和保证器官

功能的基础上, 最大可能性地切除病变部位, 从而达到治愈患者的目的.

ESD及其衍生出来的ESE即是超级微创内镜技术中主要的术式, 目前已在较大内镜中心普及. ESE因其具有微创性、术后恢复快的特点, 在SMT的治疗中获得广泛应用^[7,8]. 与传统外科手术一样, ESE也必须有良好的手术视野, 才能最大限度降低术中出血、穿孔等并发症, 尤其是位于胃角、胃底以及高位胃体等ESE/ESD操作困难部位^[9,10]. 然而, 传统ESE反复黏膜下注射及单纯使用

表 3 两组患者的术后并发症情况比较

组别	迟发性出血(n, %)	术后发热(n, %)
A组	1(2.4%)	2(4.9%)
B组	0	1(2.9%)
χ^2/F	0.840	0.182
P	0.359	0.670

透明帽已经无法满足术者对手术视野的需求, 因此, 为保证手术安全, 通过辅助技术帮助ESE获得最佳手术视野至关重要。当前, 国内外学者逐渐研究多种黏膜下暴露方法, 而牵引辅助技术是ESE治疗消化道肿瘤中应用较为广泛的技术, 其中包括牙线牵引技术、橡皮圈牵引技术、体外磁铁辅助牵引技术等^[11,12]。目前, 广泛应用的为牙线牵引辅助技术最早由日本学者Oyama^[13]发明并报道, 并证实该辅助牵引技术是众多辅助牵引技术中较为简单且有效的。

本研究结果显示, 相对传统的ESE术, 牙线牵引辅助技术起到类似“第三只手”的作用, 能充分显露手术视野, 明显降低手术难度, 从而有效减少术中出血量, 同时也减少因术中反复黏膜下注射而增加补充注射液的用量, 有效缩短手术操作时间。然而, 对于一次性肿瘤完整切除率、术后并发症及复发等情况, 牙线牵引辅助技术并无明显优势。同时, 牙线牵引辅助技术存在以下不足之处^[14]: (1)牙线牵引辅助技术不能直接从活检管道内安装牙线, 需要进退镜安装牙线, 止血夹前端裸露于透明帽外, 操作过程中镜身需要反复进退, 容易引起牙线断裂, 甚至损伤黏膜; (2)牵引过程中止血夹受力不均, 反复牵拉过程中可能导致止血夹易脱落, 需消耗更多止血夹; (3)经口牵拉牙线暴露黏膜下层情况, 牙线质地硬且反复牵拉牙线过程中容易损伤食管及口咽部黏膜, 且牵拉过度则出现肿物断裂等情况。本研究中出现的未能一次性完整切除肿瘤的病例, 即因牙线牵拉过度导致肿物破裂, 导致无法一次性完整切除。这可能对后期病理完整性诊断带来一定的缺陷, 因此需要更加谨慎的操作。助手需根据术者的操作和病灶的暴露情况, 随时调整牵引力, 避免过度牵引导致夹子脱落、撕裂瘤体或损伤食管贲门及口咽黏膜, 也要保持一定的牵引力以更好显露病灶; 钛夹同时夹持部分瘤体及其表面黏膜, 避免单独夹持瘤体, 可以减少夹子脱落和瘤体破裂的风险。诚然, 作为回顾性研究, 本研究仍存在许多不足之处, 例如缺少对于止血夹脱落次数的统计、对食管胃黏膜损伤的比较、与其他诸如橡皮圈牵引技术的对比、以及黏膜切开前预牵引是否更能缩短手术时间等, 这些可作为今后前瞻性研究中的观察指标, 旨在进一步明确牙线牵引辅助技

术的安全性和有效性。

4 结论

综上所述, 牙线牵引辅助技术可为内镜下黏膜挖除术(ESE)治疗胃黏膜下肿物提供良好的手术视野, 实现针对黏膜下肿物的精准剥离和挖除, 缩短手术时间, 从而一定程度上降低手术相关并发症发生风险。

文章亮点

实验背景

胃黏膜下肿瘤(submucosal tumor, SMT)往往侵犯肌层, 边界难以辨认, 导致内镜下黏膜挖除术(endoscopic submucosal excision, ESE)操作难度增高, 手术过程延长。牙线牵引辅助技术能充分显露手术视野, 降低手术难度, 有效缩短手术操作时间。

实验动机

本研究对传统ESE技术和牙线牵引辅助ESE技术对治疗胃黏膜下肿物的手术效果和安全性进行比较, 旨在探讨牙线牵引对ESE技术的作用效果。

实验目标

探讨牙线牵引辅助对内镜黏膜下挖除术在治疗胃黏膜下肿瘤的疗效及安全性。

实验方法

回顾性分析2017-01/2022-03在我院行ESE的胃黏膜下肿瘤患者75例, 分为AB两组, A组行传统ESE术, 共41例; B组行牙线牵引辅助ESE术, 共34例; 比较两组患者手术操作时间、术中黏膜下注射补充用量、术中出血量及术后迟发出血、发热等并发症。

实验结果

A组的平均手术时间、术中出血量、术中黏膜下补充注射量均大于B组, 两组间差异有统计学意义($P<0.05$); 一次完整切除率, 两组间差异无统计学意义($P>0.05$); 术后并发迟发出血、发热情况, 两组间差异无统计学意义($P>0.05$)。

实验结论

牙线牵引辅助技术可为ESE治疗胃黏膜下肿瘤提供良好的手术视野, 黏膜下肿瘤的剥离和挖除更精准, 缩短手术时间, 降低了手术并发症。

展望前景

辅助牵引技术降低了内镜治疗难度, 其运用将越来越广

泛, 但仍存在需要不断改进的方面, 如牵引时机、牵引方式、牵引材料选择、牵引过程中牵拉部位的选择, 以及不同牵引方法间的比较等, 需要有更进一步的研究。

5 参考文献

- 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版). 中华胃肠外科杂志 2018; 21: 841-852 [DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2018.08.02]
- 张艳飞, 苏秉忠. 内镜黏膜下剥离术和挖除术治疗消化道黏膜下肿瘤的研究进展. 中国微创外科杂志 2019; 19: 173-177
- 张余黄, 殷鹏飞, 姚书鹏. 内镜黏膜下挖除术治疗胃固有肌层肿瘤的疗效观察. 中国肿瘤临床与康复 2019; 26: 1192-1195 [DOI: 10.13455/j.cnki.cjcor.2019.10.10]
- 吴锋, 王婷婷, 刘宇新, 刘鸿儒, 杨幼林. 常见消化道黏膜下肿物的临床特点及治疗方法. 现代生物医学进展 2016; 16: 5276-5279 [DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2016.27.019]
- 曹守莉, 孙琦, 姜经纬, 张晓琦, 凌亭生, 吕瑛, 王雷, 邹晓平, 黄勤, 徐桂芳. 内镜切除与手术切除治疗胃神经鞘瘤安全性及成本效益比较. 中华消化内镜杂志 2020; 37: 567-572 [DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20200108-00841]
- 令狐恩强. 消化内镜学的发展方向和未来-中华医学会消化内镜学分会的工作. 中华胃肠内镜电子杂志 2019; 6: 161-162 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-7157.2019.04.003]
- 夏永欣, 张萌, 张向东, 方玲, 罗冲. 内镜黏膜下肿物挖除术及内镜经黏膜下隧道肿瘤切除术治疗胃食管连接处固有肌层肿瘤的对比分析. 临床研究 2020; 28: 47-48 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2017.03.006]
- 陈展浩, 彭志华, 曾利娟. 内镜黏膜下肿瘤挖除术治疗胃黏膜下肿瘤的疗效及安全性观察. 现代诊断与治疗 2019; 30: 1856-1857
- 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]
- Sakurazawa N, Kato S, Miyashita M, Kiyama T, Fujita I, Yamashita N, Saitou Y, Tajiri T, Uchida E. An innovative technique for endoscopic submucosal dissection of early gastric cancer using a new spring device. *Endoscopy* 2009; 41: 929-933 [PMID: 19802774 DOI: 10.1055/s-0029-1215191]
- 刘嵩, 杨林, 郭洁, 刘怡, 余琼, 时昭红. 两种圈套器改良牵引法辅助内镜黏膜下剥离术治疗上消化道早癌和黏膜下肿瘤的临床对比研究. 中国内镜杂志 2020; 26: 54-61 [DOI: 10.12235/E20200052]
- Yoshida M, Takizawa K, Ono H, Igarashi K, Sugimoto S, Kawata N, Tanaka M, Kakushima N, Ito S, Imai K, Hotta K, Matsubayashi H. Efficacy of endoscopic submucosal dissection with dental floss clip traction for gastric epithelial neoplasia: a pilot study (with video). *Surg Endosc* 2016; 30: 3100-3106 [PMID: 26487208 DOI: 10.1007/s00464-015-4580-4]
- Oyama T, Tomori A, Hotta K, Morita S, Kominato K, Tanaka M, Miyata Y. Endoscopic submucosal dissection of early esophageal cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: S67-S70 [PMID: 16013002 DOI: 10.1016/s1542-3565(05)00291-0]
- 陈相波, 许婷婷, 吴秋丽, 郑清风. 橡皮圈牵引与牙线牵引辅助内镜黏膜下剥离术治疗消化道肿瘤的对比研究. 上海交通大学学报(医学版) 2017; 37: 1010-1014 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-8115.2017.07.022]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



酪酸梭菌活菌片对胆囊结石腹腔镜术后腹泻患者营养状况、Th1/Th2细胞及预后的影响

王凌, 林霞, 戚国勇

王凌, 戚国勇, 浙江中医药大学/临海市中医院 浙江省临海市 317000

林霞, 临海市第一人民医院病理科 浙江省临海市 317099

王凌, 住院医师, 研究方向为肝胆消化外科方向.

作者贡献分布: 王凌负责该课题的大部分研究和文章的撰写; 戚国勇和林霞主要负责数据的处理.

通讯作者: 王凌, 住院医师, 317000, 临海市中医院台州府路, 临海市中医院肝胆消化科. liangluqinyi@163.com

收稿日期: 2022-03-28

修回日期: 2022-06-13

接受日期: 2022-07-26

在线出版日期: 2022-08-08

Effect of live *Clostridium typhimurium* tablets on nutritional status, Th1/Th2 cells, and prognosis of patients with diarrhea after laparoscopic surgery for gallbladder stones

Ling Wang, Xia Lin, Guo-Yong Qi

Ling Wang, Guo-Yong Qi, Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine/Linhai Hospital of Traditional Chinese Medicine, Linhai 317000, Zhejiang Province, China

Xia Lin, Department of Pathology, First People's Hospital of Linhai City, Linhai 317099, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Ling Wang, Resident Physician, Digestive Department of Linhai Traditional Chinese Medicine Hospital, Taizhoufu Road, Linhai 317000, Zhejiang Province, China. liangluqinyi@163.com

Received: 2022-03-28

Revised: 2022-06-13

Accepted: 2022-07-26

Published online: 2022-08-08

Abstract BACKGROUND

Diarrhea after simple laparoscopic cholecystolithiasis is obvious, and the effect of traditional antidiarrheal drugs is limited. *Clostridium butyricum* viable tablets can prevent and treat diarrhea by correcting immune disorders and maintaining the balance of intestinal flora, but its application in patients with diarrhea after laparoscopic cholecystolithiasis lacks evidence-based support.

AIM

To investigate the effects of live *Clostridium typhimurium* tablets on the nutritional status, Th1/Th2 cells, and prognosis of patients with diarrhea after laparoscopic surgery for gallbladder stones.

METHODS

Prospectively, 200 patients with diarrhea after laparoscopic surgery for gallbladder stones at Linhai Hospital of Traditional Chinese Medicine from August 2017 to August 2021 were selected and divided into either a control group or an experimental group using the random number table method, with 100 cases in each group. Both groups received roperamide hydrochloride capsules, and the experimental group was additionally given *Clostridium typhimurium* live tablets. The treatments lasted 4 weeks in both groups. The prognosis and symptom scores, number of bowel movements, Th1/Th2 cells and their characteristic cytokines [interferon (INF- γ) and interleukin-4 (IL-4)], intestinal flora (Enterococcus, Bifidobacterium, and *Escherichia coli*), intestinal barrier function indexes [intestinal fatty acid binding protein (IFABP), diamine oxidase (DAO), and urinary lactose/mannitol (L/M)], and nutritional

status [albumin (ALB), transferrin (TEN), and prealbumin (PA)] were compared between the two groups.

RESULTS

After 4 weeks of treatment, the scores of stool properties and abdominal discomfort in the experimental group were lower than those of the control group, and the number of bowel movements was less than that of the control group ($P < 0.05$); IFABP, DAO, L/M, INF- γ , and Th1/Th2 ratio in the experimental group were lower than those of the control group, and IL-4 was higher than that of the control group ($P < 0.05$); enterococci and *Escherichia coli* of the experimental group were lower than those of the control group, and *Bifidobacterium* was higher than that of the control group ($P < 0.05$). TFN, PA, and ALB after 4 weeks of treatment were higher in both groups than those before treatment ($P < 0.05$). When follow-up was performed at 12 weeks after treatment, there was no statistically significant difference between the two groups in terms of disease recurrence rate ($P > 0.05$).

CONCLUSION

Clostridium typhimurium tablets help to relieve clinical symptoms, reduce Th1/Th2 cell expression, and improve nutritional status in patients with diarrhea after laparoscopic surgery for gallbladder stones, and the mechanism may be related to the regulation of intestinal microecological balance.

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

Key Words: Gallbladder stones; Laparoscopic surgery; Diarrhea; *Clostridium typhimurium* live tablets; Nutritional status; Th1/Th2 cells; Prognosis

Citation: Wang L, Lin X, Qi Y. Effect of live *Clostridium typhimurium* tablets on nutritional status, Th1/Th2 cells, and prognosis of patients with diarrhea after laparoscopic surgery for gallbladder stones. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2022; 30(15): 686-692
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i15/686.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i15.686>

摘要

背景

单纯胆囊结石腹腔镜术后腹泻明显, 传统止泻药物作用有限, 酪酸梭菌活菌片可通过纠正免疫紊乱、维持肠道菌群平衡等途径防治腹泻, 但其在胆囊结石腹腔镜术后腹泻患者中应用缺乏循证支持。

目的

探讨酪酸梭菌活菌片对胆囊结石腹腔镜术后腹泻患者营养状况、Th1/Th2细胞及预后的影响。

方法

前瞻性选取2017-08/2021-08临海市中医院200例胆囊结石腹腔镜术后腹泻患者, 随机数字表法分组, 各

100例。对照组采取盐酸罗哌丁胺胶囊, 实验组基于对照组采取酪酸梭菌活菌片, 均治疗4 wk。统计两组预后及治疗前后症状评分、排便次数、Th1/Th2细胞及其因子[干扰素(interferon-gamma, INF- γ)、白细胞介素-4(interleukin-4, IL-4)]、肠道菌群(肠球菌、双歧杆菌、大肠埃希菌)、肠屏障功能指标[肠脂肪酸结合蛋白(intestinal fatty acid binding protein, IFABP)、二胺氧化酶(diamine oxidase, DAO)、尿乳果糖/甘露醇(lactulose/mannitol, L/M)]、营养状况[白蛋白(albumin, ALB)、转铁蛋白(transferrin, TEN)、前白蛋白(prealbumin, PA)]。

结果

治疗4 wk后实验组大便性状、腹部不适评分低于对照组, 排便次数少于对照组($P < 0.05$); 治疗4 wk后实验组IFABP、DAO、L/M、INF- γ 、Th1/Th2比值低于对照组, IL-4高于对照组($P < 0.05$); 治疗4 wk后实验组肠球菌、大肠埃希菌低于对照组, 双歧杆菌高于对照组($P < 0.05$); 治疗4 wk后两组TFN、PA、ALB高于治疗前($P < 0.05$); 治疗后12 wk进行随访, 两组疾病复发率比较, 差异无统计学意义。

结论

酪酸梭菌活菌片有助于缓解胆囊结石腹腔镜术后腹泻患者临床症状, 降低Th1/Th2细胞表达, 改善营养状况, 机制可能与其调节肠道微生态平衡有关。

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

关键词: 胆囊结石; 腹腔镜手术; 腹泻; 酪酸梭菌活菌片; 营养状况; Th1/Th2细胞; 预后

核心提要: 酪酸梭菌活菌片在各种急慢性腹泻、腹泻型肠易激综合征辅助治疗中效果已得到证实, 本研究将其用于胆囊结石腹腔镜术后腹泻患者, 试图从营养状况、Th1/Th2细胞、肠屏障功能方面阐述其作用机制, 为本病治疗提供临床借鉴。

文献来源: 王凌, 林霞, 戚国勇. 酪酸梭菌活菌片对胆囊结石腹腔镜术后腹泻患者营养状况、Th1/Th2细胞及预后的影响. *世界华人消化杂志* 2022; 30(15): 686-692

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i15/686.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i15.686>

0 引言

腹腔镜手术具有创伤小、疼痛轻、术后恢复快等优点, 现已成为胆囊结石首选治疗方案^[1]。但近年研究表明, 腹腔镜术后2 d-4 d内腹泻发生率为15%-25%, 若未积极处理, 可持续数周以上, 诱发营养不良、免疫抑制, 影响疾

表 1 比较两组一般资料

组别	n	性别(男/女)	年龄(岁)	胆囊结石病程(mo)	腹泻病程(mo)	腹泻分级		
						II级	III级	IV级
实验组	100	55/45	40.95 ± 6.66	19.95 ± 4.36	4.42 ± 0.89	23(23.00)	54(54.00)	23(23.00)
对照组	100	58/42	42.28 ± 4.92	21.02 ± 3.25	4.50 ± 0.77	28(28.00)	50(50.00)	22(22.00)
t/χ^2		0.183	1.606	1.971	0.680	0.567		
P		0.668	0.110	0.050	0.497	0.572		

病预后^[2,3]。盐酸洛哌丁胺胶囊是临床常用止泻药物,在急性慢性腹泻症状改善方面取得确切效果,但单纯用药效果有限。资料显示,肠道微生态失调及肠黏膜屏障受损是影响腹泻发生发展重要机制^[4]。酪酸梭菌活菌片主要是通过改善宿主微生态环境来维护肠屏障功能,调节肠道菌群,对腹泻具有一定预防作用^[5]。但目前尚未见酪酸梭菌活菌片联合盐酸洛哌丁胺胶囊治疗胆囊结石腹腔镜术后腹泻的循证依据,因此本研究试图从肠道菌群、肠黏膜屏障功能、营养状态等方面阐述两者联合作用机制,为本病确定合理治疗方案提供依据。如下。

1 材料和方法

1.1 材料 前瞻性选取2017-08/2021-08临海市中医院200例胆囊结石腹腔镜术后腹泻患者,随机数字表法分组,各100例。两组一般资料均衡可比($P>0.05$)。本研究经医院伦理委员会审核批准。见表1。

纳入标准:符合胆囊结石诊断标准^[6],结合B超、CT等影像学检查证实;符合腹泻诊断标准^[7]:术后排便次数 ≥ 3 次/d,大便性状稀薄,伴排便失禁或急迫症状,病程 ≥ 2 mo;术前无腹泻症状;均由同一组医师团队实施腹腔镜手术;年龄18-65岁,不限性别;患者知晓并签署同意书。

排除标准:腹部手术史;研究药物不耐受;其他消化系统器质性疾病;肝肾异常;妊娠期及哺乳期女性;术前1 mo接受同类止泻药或改善肠道菌群药;正在参与其他临床试验。

1.2 方法 两组术后均采取抗感染、止痛、维持水电解质及酸碱平衡、营养支持、补液等对症处理。对照组采取盐酸洛哌丁胺胶囊(西安杨森制药有限公司,国药准字H10910085,2 mg/粒),口服,2 mg/次,3次/d;实验组基于对照组采取酪酸梭菌活菌片(日本米雅利桑制药株式会社,批准文号S20140080,350 mg/片,每片含酪酸梭菌活菌数不低于 0.35×10^6 CFU),口服,3片/次,3次/d。两组均于治疗4 wk后进行效果评价。

1.3 观察指标 (1)根据术后腹泻主要症状^[8](大便性状、腹部不适)严重程度评分,大便性状:0分为正常;1分为不成形大便,为轻度;2分为糊状大便,为中度;3分为水

样大便,为重度;腹部不适:0分为无腹部不适,为正常;1分为轻微腹部不适,持续时间短,不影响工作,为轻度;2分为腹部不适反复出现,较频繁,对工作略有影响,为中度;3分为腹部不适症状严重,难以忍受,影响工作,为重度。同时记录排便次数;(2)采集空腹外周静脉血2 mL,静置20 min,离心10 min(2500 r/min),取上清液,采用改良酶学分光光度法测定二胺氧化酶(diamine oxidase, DAO),采用酶联免疫吸附法测定肠脂肪酸结合蛋白(intestinal fatty acid binding protein, IFABP)、干扰素(interferon-gamma, INF- γ)、白细胞介素-4(interleukin-4, IL-4)、白蛋白(albumin, ALB)、转铁蛋白(transferrin, TEN)、前白蛋白(prealbumin, PA)、Th1、Th2细胞,计算Th1/Th2细胞比值;(3)取1 g左右新鲜粪便,加入9 mL PBS缓冲液,充分混匀后取上清液,重复3次,4 °C环境下离心30 min(3000 r/min, $r = 15$ cm),收集上清液,考马斯亮蓝法蛋白定量,-80 °C冰箱冻存,应用上海核所日环光电仪器有限公司生产的SN-695B型放免检测分析仪测定肠球菌、双歧杆菌、大肠埃希菌;(4)收集6 h尿液,加入1-2滴2%硫柳汞,取5 mL混匀后尿液,-80 °C冰箱保存待测,采用高效液相色谱法测定尿乳果糖/甘露醇(lactulose/mannitol, L/M);(5)治疗后12 wk采用电话或门诊形式随访两组复发率。

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

2 结果

2.1 两组症状改善 治疗前两组症状改善比较,差异无统计学意义($P>0.05$),治疗4 wk后实验组大便性状、腹部不适评分低于对照组,排便次数少于对照组($P<0.05$)。见表2。

2.2 两组Th1/Th2细胞及因子 治疗前两组Th1/Th2细胞及因子比较,差异无统计学意义($P>0.05$),治疗4 wk后实验组INF- γ 、Th1/Th2比值低于对照组,IL-4高于对照组($P<0.05$)。见表3。

2.3 两组肠屏障功能 治疗前两组肠屏障功能指标比较,差异无统计学意义($P>0.05$),治疗4 wk后实验组IFABP、DAO、L/M水平低于对照组($P<0.05$)。见表4。

表 2 比较两组症状改善(mean ± SD)

时间	组别	<i>n</i>	大便性状(min)	排便次数(次/wk)	腹部不适(min)
治疗前	实验组	100	2.02 ± 0.28	22.24 ± 4.91	2.11 ± 0.34
	对照组	100	1.95 ± 0.31	20.89 ± 6.11	2.06 ± 0.41
	<i>t</i>		1.675	1.722	0.938
	<i>P</i>		0.095	0.087	0.350
治疗4 wk后	实验组	100	0.65 ± 0.15	8.61 ± 0.33	0.88 ± 0.22
	对照组	100	1.24 ± 0.20	14.58 ± 2.46	1.33 ± 0.24
	<i>t</i>		23.600	24.053	13.822
	<i>P</i>		< 0.001	< 0.001	< 0.001

表 3 比较两组Th1/Th2细胞及因子(mean ± SD)

时间	组别	<i>n</i>	INF-γ(pg/mL)	IL-4(pg/mL)	Th1/Th2
治疗前	实验组	100	32.36 ± 4.48	90.95 ± 10.03	0.32 ± 0.06
	对照组	100	30.95 ± 6.13	92.28 ± 8.46	0.33 ± 0.04
	<i>t</i>		1.857	1.014	1.387
	<i>P</i>		0.065	0.312	0.167
治疗4 wk后	实验组	100	24.12 ± 3.36	124.45 ± 15.12	0.20 ± 0.01
	对照组	100	26.71 ± 4.02	114.08 ± 16.67	0.26 ± 0.03
	<i>t</i>		4.943	4.608	18.974
	<i>P</i>		< 0.001	< 0.001	< 0.001

INF-γ: 干扰素-γ; IL-4: 白细胞介素-4.

表 4 比较两组肠屏障功能(mean ± SD)

时间	组别	<i>n</i>	IFABP(μg/L)	DAO(μg/L)	L/M
治疗前	实验组	100	23.50 ± 6.88	17.30 ± 5.12	0.30 ± 0.08
	对照组	100	24.42 ± 5.24	15.95 ± 6.64	0.32 ± 0.07
	<i>t</i>		1.064	1.610	1.881
	<i>P</i>		0.289	0.110	0.061
治疗4 wk后	实验组	100	9.30 ± 2.72	6.72 ± 1.82	0.20 ± 0.05
	对照组	100	15.83 ± 3.68	10.52 ± 3.34	0.26 ± 0.04
	<i>t</i>		14.270	9.990	9.370
	<i>P</i>		< 0.001	< 0.001	< 0.001

IFABP: 肠脂脂肪酸结合蛋白; DAO: 二胺氧化酶; L/M: 尿乳糖/甘露醇.

2.4 两组肠道菌群 治疗前两组肠道菌群比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 治疗4 wk后实验组肠球菌、大肠埃希菌低于对照组, 双歧杆菌高于对照组($P < 0.05$). 见表5.

2.5 两组营养状况 治疗前、治疗4 wk后两组营养状况比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 治疗4 wk后两组TFN、PA、ALB水平高于治疗前($P < 0.05$). 见表6.

2.6 两组预后 治疗后12 wk进行随访, 两组均无失访病例. 实验组和对照组疾病复发率分别为3.00%(3/100)、6.00%(6/100), 组间比较, 差异无统计学意义($\chi^2 = 0.465$, P

= 0.495).

3 讨论

3.1 胆囊结石腹腔镜术后腹泻发病机制 腹腔镜手术是目前治疗胆囊结石理想手段, 其效果已得到诸多研究者肯定^[9,10], 但术后腹泻发生率高, 具有病情迁延、反复发作、癌变风险高等特点, 临床治疗难度大. 目前临床普遍认为腹腔镜术后腹泻与肠道免疫功能异常、肠道菌群失调密切相关^[11,12]. Th1、Th2是反映肠道免疫功能重

表 5 比较两组肠道菌群(mean ± SD, logCFU/g)

时间	组别	n	大肠埃希菌	双歧杆菌	肠球菌
治疗前	实验组	100	8.80 ± 2.21	7.02 ± 2.02	9.77 ± 2.54
	对照组	100	8.68 ± 2.36	7.10 ± 1.95	9.62 ± 2.63
	t		0.371	0.285	0.411
	P		0.711	0.776	0.682
治疗4 wk后	实验组	100	6.56 ± 1.56	8.21 ± 2.46	7.34 ± 1.89
	对照组	100	7.34 ± 1.89	7.28 ± 1.65	8.26 ± 2.44
	t		3.183	3.140	2.981
	P		0.002	0.002	0.003

表 6 比较两组营养状况(mean ± SD)

时间	组别	n	ALB(g/L)	PA(mg/L)	TFN(g/L)
治疗前	实验组	100	28.03 ± 4.42	178.85 ± 45.56	1.55 ± 0.34
	对照组	100	26.92 ± 5.51	180.11 ± 43.97	1.61 ± 0.29
	t		1.571	0.199	1.343
	P		0.118	0.843	0.181
治疗4 wk后	实验组	100	32.24 ± 5.68 ^a	236.62 ± 65.52 ^a	1.80 ± 0.42 ^a
	对照组	100	30.95 ± 6.77 ^a	234.46 ± 66.88 ^a	1.75 ± 0.55 ^a
	t		1.460	0.231	0.723
	P		0.145	0.818	0.471

ALB: 白蛋白; TFN: 转铁蛋白; PA: 前白蛋白; 与本组治疗前比较, ^aP < 0.05.

要指标, Th1可分泌INF- γ 、白细胞介素-12(interleukin-12, IL-12), Th2可分泌IL-4、白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10), 生理条件下两者呈动态平衡, 在腹泻患者出现Th1/Th2漂移, 以Th1反应增强为主^[13]. 而Th1过表达可活化细胞毒性T细胞及自然杀伤细胞, 释放大炎症因子, 刺激肠道神经元及平滑肌, 破坏肠道黏膜上皮屏障功能, 引起水钠吸收障碍, 还可破坏肠道优势菌群耐受状态, 导致肠道菌群失调, 增加腹泻发生风险^[14]. 部分研究显示, 腹腔镜胆囊切除术后患者双歧杆菌、乳酸杆菌等有益菌数量减少, 肠球菌、大肠埃希菌等致病菌数量增加, 损害肠黏膜生物学屏障, 加剧肠道免疫功能紊乱, 形成恶性循环^[15,16].

肠黏膜生物学屏障主要生物屏障、化学屏障、免疫屏障及机械屏障构成, 在维护肠道功能稳定方面意义重大. 肠道解剖层次复杂, 若想采用一个指标准确、全面反映黏膜层、黏膜下层及平滑肌肌层的黏膜损伤相对困难, 联合多指标进行综合考虑显得尤为重要. DAO位于肠腔内, 当肠道发生急性损伤时, 大量DAO释放入血. 资料显示, DAO水平升高与黏膜结构改变密切相关, 可反映肠黏膜上皮损伤情况^[17]; IFABP位于肠黏膜层, 器官特异性好, 其水平升高提示患者存在胃肠损伤^[18]; L/M主要反映肠黏膜通透性, 其在腹泻、腹泻型肠易激综合

征患者中均呈过量表达^[19]. 因此, 如何提高胆囊结石腹腔镜术后腹泻患者肠道免疫功能, 调节肠道菌群, 控制腹泻症状, 有望成为本病治疗新途径.

3.2 酪酸梭菌活菌片治疗胆囊结石腹腔镜术后腹泻作用机制 以往临床多采取盐酸洛哌丁胺胶囊, 止泻机制为激动肠壁 μ 阿片受体, 抑制前列腺素及乙酰胆碱生成, 拮抗平滑肌收缩, 减少肠蠕动, 延长肠内容物滞留时间, 但腹腔镜术后腹泻发病机制复杂, 单纯用药仅能抑制某一病理机制, 效果有限, 建议在此基础上联合用药. 酪酸梭菌活菌片是新型益生菌制剂, 多项研究证实, 其在缓解腹泻症状、改善肠道微生态环境方面具有确切效果^[20,21], 但关于其在胆囊结石腹腔镜术后腹泻中仍缺乏循证支持. 本研究显示, 酪酸梭菌活菌片结合盐酸洛哌丁胺胶囊有利于调节肠道免疫, 改善肠道微生态环境, 控制腹泻症状, 促进预后改善. 具体机制为: (1)酪酸梭菌活菌片活性成分为酪酸梭菌CGMCC0313.1, 口服给药后可合成酪酸菌素, 清除肠道内致病菌及毒性物质, 还可将多糖分解为低聚糖, 促使有益菌生成, 维持肠道菌群平衡; (2)外源性补充肠道有益菌, 减少肠内细菌及内毒素移位, 降低炎症因子表达, 刺激肠道局部免疫反应, 提高机体抵抗力; (3)酪酸梭菌可在肠道内发酵糖类, 生成短链脂肪酸, 增加肠道内酸度, 阻碍致病菌发酵产气, 减

轻腹泻、腹胀等症状. 同时本研究还发现, 治疗4 wk后两组TFN、PA、ALB高于治疗前, 可能机制与酪酸梭菌活菌片可减轻肠道免疫紊乱, 调节肠道菌群有关. 但组间比较并无显著差异, 推测原因与样本量过小、观察时间过短有关.

4 结论

综上, 酪酸梭菌活菌片有助于控制胆囊结石腹腔镜术后腹泻患者临床症状, 降低Th1/Th2细胞表达, 调节肠道菌群, 恢复肠黏膜屏障功能, 改善营养状况. 但本研究样本来源单一, 样本量小, 研究结果存在一定偏差, 日后需多中心、多渠道选取样本, 扩大样本量进行证实.

文章亮点

实验背景

胆囊结石在我国属于常见肝胆疾病, 尤其高发于中老年阶段. 腹腔镜手术目前是治疗的最佳手段, 但是腹腔镜术后2 d-4 d内腹泻发生率较高, 若不重视, 可持续数周以上, 易导致身体出现其他的不良症状.

实验动机

腹腔镜手术有较高的概率会发生腹泻, 长时间的腹泻对人体的营养状况、免疫抑制和疾病预后均会造成不良的影响. 因此, 通过方法降低手术造成的腹泻发生率, 或者缩短腹泻的时间均可以降低腹腔镜手术对腹泻的不良影响, 提高患者的术后恢复质量.

实验目标

酪酸梭菌活菌片能够改善和修复手术对消化道菌群的破坏, 从而影响腹泻的发生, 改善胆囊结石腹腔镜术后腹泻患者营养状况、Th1/Th2细胞及预后的影响.

实验方法

本研究通过对比实验的方法, 在基础治疗的基础上加入酪酸梭菌活菌片, 对各项指标进行观察和数据分析, 既保证了患者能得到有效的治疗, 又能够反映出酪酸梭菌活菌片对改善腹泻患者各项指标的影响.

实验结果

治疗4 wk后实验组大便性状、腹部不适评分低于对照组, 排便次数少于对照组; 实验组INF- γ 、Th1/Th2比值低于对照组, 白细胞介素-4(interleukin-4, IL-4)高于对照组; 实验组肠脂肪酸结合蛋白(intestinal fatty acid binding protein, IFABP)、二胺氧化酶(diamine oxidase, DAO)、尿乳果糖/甘露醇(lactulose/mannitol, L/M)水平低于对照组; 实验组肠球菌、大肠埃希菌低于对照组, 双歧杆菌高于

对照组.

实验结论

酪酸梭菌活菌片有助于控制胆囊结石腹腔镜术后腹泻患者临床症状, 降低Th1/Th2细胞表达, 调节肠道菌群, 恢复肠黏膜屏障功能, 改善营养状况.

展望前景

本研究证实了酪酸梭菌活菌片对胆囊结石腹腔镜术后腹泻患者的积极作用, 但是由于样本量收集渠道的限制, 会存在样本量不足带来的统计学误差. 因此, 需要增加更广渠道的病例收集, 进一步对机理方面进行研究, 以便使结论更具有科学性和说服力.

5 参考文献

- 耿国旺, 邢秀云. 胆囊结石合并轻中度胰腺炎行腹腔镜胆囊切除术的手术时机探讨. 腹腔镜外科杂志 2020; 25: 134-137, 144 [DOI: 10.13499/j.cnki.fqjwkzz.2020.02.134]
- Lyu Y, Cheng Y, Li T, Cheng B, Jin X. Laparoscopic common bile duct exploration plus cholecystectomy versus endoscopic retrograde cholangiopancreatography plus laparoscopic cholecystectomy for cholecystocholedocholithiasis: a meta-analysis. *Surg Endosc* 2019; 33: 3275-3286 [PMID: 30511313 DOI: 10.1007/s00464-018-06613-w]
- 陈佩云, 李子慧, 黄厚强, 郑思琳. 腹腔镜下胆囊切除术后腹泻非药物管理的最佳证据总结. 中国普外基础与临床杂志 2020; 27: 1121-1127 [DOI: 10.7507/1007-9424.201911111]
- 林金, 江淑萍. 盐酸洛哌丁胺胶囊联合双歧杆菌乳杆菌三联活菌片治疗老年急性感染性腹泻的疗效观察. 海峡药学 2021; 33: 173-175 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-3765.2021.04.067]
- 刘岩红, 袁凤云, 蒋立会. 酪酸梭菌活菌胶囊对行早期肠内营养支持的感染性休克患者胃肠道症状改善作用观察. 中国微生态学杂志 2021; 33: 209-213 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.202102017]
- 中国医师协会内镜医师分会, 保胆委员会. 中药在内镜微创保胆手术治疗胆囊结石中应用专家共识(2016版). 中国内镜杂志 2016; 22: 111-113 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-1989.2016.10.028]
- 葛均波, 徐永健. 内科学(8版). 北京: 人民卫生出版社, 2013: 402-405
- 贺安利. 补中益气丸干预对腹腔镜胆囊切除术后腹泻的疗效. 宁夏医科大学学报 2018; 40: 1105-1108 [DOI: 10.16050/j.cnki.issn1674-6309.2018.09.033]
- 张亮. 内镜联合腹腔镜与传统开腹手术治疗胆囊结石合并胆总管结石的临床观察. 中国药物与临床 2020; 20: 3069-3070 [DOI: 10.11655/zgywylc.2020.18.039]
- Dong Z, Min Q, Zeng Q, Liu J. Laparoscopic and choledochoscopic gallbladder-preserving cholecystolithotomy for an intrahepatic gallbladder with cholecystolithiasis: A case report. *Asian J Surg* 2021; 44: 1182-1183 [PMID: 34148745 DOI: 10.1016/j.asjsur.2021.05.049]
- 朱泽荃, 吴文忠, 郑曼, 徐道明, 李莎, 王晓秋. 基于“肝郁脾虚-气血失衡”探讨胆囊切除术后腹泻的病机及治疗进展. 辽宁中医杂志 2020; 47: 218-220 [DOI: 10.13192/j.issn.1000-1719.2020.08.063]
- 高婧雅, 谢炎, 李俊杰. 不同年龄良性胆囊疾病患者腹腔镜胆囊切除术前术后肠道菌群变化对比观察. 山东医药 2020; 60: 59-61 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2020.12.015]
- 郭苗苗, 张佳慧. 抗生素相关性腹泻患儿肠道菌群变化与血清细胞因子的关系. 中国微生态学杂志 2020; 32: 1056-1059, 1064 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.202009013]
- Li L, Yan Q, Ma N, Chen X, Li G, Liu M. Analysis of intestinal flora and inflammatory cytokine levels in children with non-infectious diarrhea. *Transl Pediatr* 2021; 10: 1340-1345 [PMID: 34189092 DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.202009013]

- 10.21037/tp-21-168]
- 15 李铁, 刘平, 及东林. 参苓白术散联合盐酸洛哌丁胺胶囊治疗腹腔镜胆囊切除术后腹泻疗效及对肠道菌群及胃肠激素的影响. 现代中西医结合杂志 2017; 26: 2097-2101 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2017.19.014]
- 16 Díaz Alcázar MDM, Martín-Lagos Maldonado A, López Hidalgo JL. Intestinal spirochetosis: normal intestinal flora or etiology of diarrhea? *Rev Esp Enferm Dig* 2021; 113: 549-550 [PMID: 33244988 DOI: 10.17235/reed.2020.7464/2020]
- 17 马建利. 四联双歧杆菌联合蒙脱石散治疗小儿急性水样腹泻的疗效分析. 现代消化及介入诊疗 2021; 26: 744-747 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2021.06.019]
- 18 肖武强, 徐敏丹, 吴先正. 脓毒症患者血清肠型脂肪酸结合蛋白、二胺氧化酶水平检测对早期肠组织损伤及预后的评估价值. 现代检验医学杂志 2021; 36: 10-13, 140 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-7414.2021.01.003]
- 19 Ługowska-Umer H, Umer A, Kuziemski K, Sein-Anand Ł, Korolkiewicz RP. The protective effect of endothelin receptor antagonists against surgically induced impairment of gastrointestinal motility in rats. *J Smooth Muscle Res* 2019; 55: 23-33 [PMID: 31527357 DOI: 10.1540/jsmr.55.23]
- 20 马明, 齐双辉, 魏兵. 蒙脱石散单药治疗与蒙脱石散合并酪酸梭菌二联活菌散剂联用治疗小儿急性腹泻有效率的荟萃分析. 内蒙古医科大学学报 2020; 42: 350-353 [DOI: 10.16343/j.cnki.issn.2095-512x.2020.04.004]
- 21 朱满连. 酪酸梭菌活菌胶囊在轻中度阿尔茨海默病中的应用. 中国医师杂志 2021; 23: 291-293 [DOI: 10.3760/cma.j.cn431274-20191226-01465]

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。

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

