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

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2022 年 9 月 28 日　　第 30 卷　　第 18 期　　(Volume 30 Number 18)



18/2022

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

ISSN 1009-3079
9 771009 307056 18>

世界华人消化杂志 https://www.wjgnet.com 二零二二年九月二十八日 第三十卷 第十八期

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2022年9月28日 第30卷 第18期 (总第710期)

述评

783 代谢相关脂肪性肝病与病毒感染疾病相关性研究进展
池肇春

基础研究

795 新型系线式磁控胶囊内镜对猪食管和胃检查的可行性和安全性分析
李燕, 闫婧爽, 闫斌, 孟科

临床研究

803 H101对胃癌细胞增殖、迁移、凋亡的调控作用及其相关机制研究
邵苏, 徐鹏飞, 占小平
810 非酒精性脂肪性肝病与冠脉斑块稳定性的关系及预后多因素分析
宣骏梅, 李刚, 马建永

文献综述

817 抗结核药物性肝损伤中肝细胞死亡方式研究新进展
郭雨晴, 张怡洁, 潘韵芝, 吴妹英, 刘佳, 杨薇
823 炎症性肠病患者心理弹性水平及影响因素的研究进展
赵豫鄂, 何细飞, 朱秀琴

消　　息

794　《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》书讯
802　《世界华人消化杂志》修回稿须知
809　《世界华人消化杂志》参考文献要求

封面故事

李德春, 主任医师, 硕士生导师, 徐州市中心医院放射科主任, 儿童生长发育中心主任. 科技部重点专项评审专家, 江苏省重点专科学科带头人, 江苏省“333工程”高层次人才, 江苏省卫生拔尖人才, 徐州市优秀专家. 获江苏省医学新技术引进奖4项; 徐州市科技进步奖5项; 徐州市医学新技术引进奖6项; 国家实用新型专利4项. 发表中华级论文26篇, SCI论文6篇, 主编专著5部. 重点研究方向为消化道影像、动力与消化道疾病介入治疗.

本期责任人

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

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平　题写封面刊名
陈可冀　题写版权刊名

(半月刊)

创　刊 1993-01-15
改　刊 1998-01-25
出　版 2022-09-28
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

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

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

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

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

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

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

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

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

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

定价
每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2022 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 30 Number 18 September 28, 2022

EDITORIAL

783 Progress in understanding of association between metabolic associated fatty liver disease and viral infectious diseases
Chi ZC

BASIC RESEARCH

795 Feasibility and safety of a novel string magnetically controlled capsule endoscopy for esophageal and gastric examination in a porcine model
Li Y, Yan JS, Yan B, Meng K

CLINICAL RESEARCH

803 Effects of H101 on proliferation, migration, and apoptosis of gastric cancer cells and underlying mechanisms
Shao S, Xu PF, Zhan XP

810 Relationship between nonalcoholic fatty liver disease and coronary plaque stability and risk factors for composite cardiovascular adverse events
Xuan JM, Li G, Ma JY

REVIEW

817 Recent advances in research of modes of hepatocyte death in anti-tuberculosis drug-induced liver injury
Guo YQ, Zhang YJ, Pan YZ, Wu MY, Liu J, Yang W

823 Progress in research of level of psychological resilience and its influencing factors in patients with inflammatory bowel disease
Zhao YE, He XF, Zhu XQ

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 30 Number 18 September 28, 2022

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, De-Chun Li, Chief Physician, Xuzhou Central Hospital, No. 199 Jiefang South Road, Quanshan District, Xuzhou 221009, Jiangsu Province, China. lidechun7878@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: *Xu Guo*
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date September 28, 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: wcjd@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

PUBLISHER

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

PRODUCTION CENTER

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

PRINT SUBSCRIPTION

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

COPYRIGHT

© 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.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2022年9月28日; 30(18): 783-794

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i18.783

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

述评 EDITORIAL

代谢相关脂肪性肝病与病毒感染疾病相关性研究进展

池肇春

池肇春, 青岛市市立医院消化内科 山东省青岛市 266011

池肇春, 教授, 主任医师, 主要从事肝病的临床研究.

作者贡献分布: 本文由池肇春单独完成.

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

收稿日期: 2022-05-26
修回日期: 2022-06-13
接受日期: 2022-08-25
在线出版日期: 2022-09-28

Progress in understanding of association between metabolic associated fatty liver disease and viral infectious diseases

Zhao-Chun Chi

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

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

Received: 2022-05-26
Revised: 2022-06-13
Accepted: 2022-08-25
Published online: 2022-09-28

Abstract

Metabolic associated fatty liver disease (MAFLD) is a chronic liver disease with the highest incidence in the world, which affects 1/4-1/3 of the world population and has a serious effect on people's health. As is a multi-systemic disease, MAFLD is closely related to the occurrence and prognosis of many diseases. Studies have shown that MAFLD is associated with viral infectious diseases, and their interaction affects the prognosis of the disease. This paper reviews the research progress in this field in recent years.

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

Key Words: Metabolic associated fatty liver disease; Viral infection; Diseases; Pathogenesis; Prognosis

Citation: Chi ZC. Progress in understanding of association between metabolic associated fatty liver disease and viral infectious diseases. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(18): 783-794
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i18/783.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i18.783

摘要

代谢相关脂肪性肝病(metabolic associated fatty liver disease, MAFLD)是当前世界上发病率最高的慢性肝病, 其发病率约占世界人口的1/4-1/3, 严重影响人民健康. MAFLD又是一种多系统疾病, 与众多疾病的发生和预后密切相关. 随着研究的深入, 研究显示MAFLD也与病毒感染疾病相关, 相互作用影响疾病预后. 本文就对这方面的近年研究进展进行评述.

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

关键词: 代谢相关脂肪性肝病; 病毒感染; 疾病; 发病机制; 预后

核心提要: 代谢相关脂肪性肝病(metabolic associated fatty liver disease, MAFLD)是一个多系统疾病, 本文介绍其与病毒感染性疾病的相关性, 由于相互影响加重了各自疾病的严重度, 也增加了治疗难度. 本文主要对COVID-19、乙肝病毒和丙肝病毒与代谢相关脂肪性肝病的相关性研究现状进行评述.

文献来源: 池肇春. 代谢相关脂肪性肝病与病毒感染疾病相关性研究进展. 世界华人消化杂志 2022; 30(18): 783-794
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i18/783.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i18.783

0 引言

代谢相关脂肪性肝病(metabolic associated fatty liver disease, MAFLD)是与肥胖、胰岛素对抗(insulin resistance, IR)和代谢综合征紧密相关的一种代谢疾病, 虽然MAFLD被认为是代谢综合征的肝脏表现, 但有多种因素可以加速疾病的进展. 这些危险因素包括饮食、生活方式、遗传特性、药物摄入、男性性别和特殊感染等.

代谢相关脂肪性肝炎(metabolic associated steatohe-patitis, MASH)患者经常表现出肠道功能失调和肠屏障通透性增加[1]. 这可能导致致病原相关分子模式(pathogen associated molecular patterns, PAMPs)易位, 其中最重要的是脂多糖(Lipopolysaccharides, LPS). 值得注意的是, 几种传染病如新型冠状病毒(corona virus disease 2019, COVID-19)、肝炎病毒感染也可直接或间接导致肝脏脂质积聚和炎症从而加重MAFLD, 并相互作用加重肝脏疾病. 据报道最多见的感染因素是幽门螺杆菌[2]、丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)、冠状病毒和人体免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)[3,4]. 本文就MAFLD与病毒感染疾病的相关性研究进行评述.

1 冠状病毒与代谢相关脂肪性肝病

与新冠肺炎相关的肝损害, 其患病率从14%-50%以上[5-7]. 在多系列病人的研究中, 检测到的主要生化改变为20%患者呈现氨基转移酶增高, 氨基转移酶的升高通常是为期短暂的. 其次是10%的病例出现胆红素略有增加. 另一方面, 胆汁淤积的其他指标, 如γ-谷氨酰基转移酶(γ-glutamyl transferase, γ-GT)和碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)的升高相对较少. 在严重新冠肺炎患者中, 低白蛋白血症通常是一种比较常见的发现; 然而, 它并没有伴随着其他显示肝衰竭的数据发生. 迄今为止, 尚无报告COVID-19感染继发严重急性肝损害的病例报告[8].

在临床上与COVID-19感染和肝损害有关的主要因素是肺受累导致缺氧、静脉充血伴肝脂肪变性、免疫细胞作用、药物性肝损害、合并凝血障碍和细胞因子风暴. MAFLD本身可能是由于持续的脂肪毒性、慢性炎症状态、代谢综合征、氧化应激反应和免疫反应所致, 也可能是其他同时存在的代谢紊乱, 这些代谢紊乱将加重新冠肺炎的临床进程. 患者也可能会因持续感染新冠肺炎造成的损害而加重先前的肝病[9].

1.1 COVID-19引起MAFLD肝损伤的发病机制 新冠肺炎患者肝损害的机制复杂, 其中病毒或免疫系统对肝细胞的作用及药物的肝毒性作用尤为突出. 包括几种损伤机制: (1)一旦COVID-19在肠道内发生可直接引起细胞损伤, 同时病毒还可通过门静脉流向肝脏, 并通过血管紧张素转化酶2受体(angiotensin converting enzyme 2 receptor, ACE2 receptor)在肝细胞内复制病毒而直接引起肝损害, 而库普弗细胞试图对抗这种损伤也会引发局部炎症而导致肝脏损伤[10]; (2)慢性肝病伴新冠肺炎患者肝细胞缺氧可能导致ACE2受体和缺氧诱导因子(hypoxia inducible factors, HIFs)表达增加, HIFs是由缺氧激活的转录因子家族. 这种改变可能进一步加重代谢疾病, 如加重MAFLD的进展[11]; (3)系统和肝脏的先天免疫失调[12]. 肠细胞中的ACE2受体易发生病毒易位到肝脏, 具有通过网状系统进行病毒循环的潜能[13]. 由于细胞因子的产生而引起炎症, 它激活先天免疫细胞, 致使严重新冠肺炎感染患者的炎症标志物升高; ⑷肝脏的脂类生成和分解可驱动天然免疫激活, 可直接触发和放大肝脏炎症[14].

最近的研究表明, COVID-19病毒可能与位于肝细胞上的ACE2受体结合, 尤其是在胆管细胞中, 后者的表达更为丰富[15]. 健康肝脏可检测到低水平的ACE2 mRNA, 而肝硬化时ACE2 mRNA水平上调34倍, ACE2蛋白水平升高97倍. 在与受体结合并进入细胞后, 产生新的病毒RNA并合成组装和释放新病毒颗粒所需的结构蛋白. 相反, ACE2受体在肝细胞中的表达很少, 这可以解释缺乏出现典型的病毒性肝炎的分析数据和组织学特征[16].

在肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)中, AngⅡ与其受体[AngⅡ1型受体(AT1R)]相连, 而Ang(1-7)与巨噬细胞活化综合征1(macrophage activation syndrome 1, MAS1)癌基因结合, 导致血管舒张, 减少炎症、细胞增殖、肥大和纤维化[17-19]. AngⅡ可激活肝细胞核苷酸结合寡聚化结构域样受体家族, 含3个嘧啶结构域(NOD-like receptor family, pyrin domain containing 3, NLRP3)炎性小体, 诱导caspase-1依赖的细胞凋亡, 促进-1β和白细胞介素-18的大量释放, 从而支持肝脏炎症、三酰甘油沉积和胰岛素对抗的过程, 触发MAFLD的进展和加重肝损害[20].

在一些严重的情况下, 过度觉醒已经发生了亲炎症的免疫系统, 其后果可能比病毒本身的细胞病变更具致命性. 然而, 在新冠肺炎的背景下, 这种免疫功能失调在肝脏上的后果还不清楚[21].

严重新冠肺炎患者常出现肝脏实验室参数改变. 感染COVID-19的患者通常也会出现肝脏脂肪变性, 而MAFLD将会加重新冠肺炎. COVID-19可诱导PAMP从肠道转移到肝脏, 启动Kupffer细胞和星状细胞活化, 从而促进急性炎症反应. 此外, 在细胞因子风暴期间, 肝脏可能会受到细胞因子的破坏或继发性打击. 直到今天, 胆管细胞是唯一已知的表达病毒进入受体ACE2的细胞, 目前认为, 新冠肺炎期间MAFLD进展的可能原因之一是与ACE2在小肠肠细胞上的高表达有关. 这可能会导致肠通透性增加和病原体相关分子模式(pathogen associated molecular patterns, PAMPs)转运到肝脏. 因此, 肝细胞因子风暴是对COVID-19和MERS-CoV感染的全身炎症反应, 包括肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、白细胞介素-1β(interleukin-1β, IL-1β)、白细胞介素2(interleukin-2, IL-2)、白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)、干扰素(interferon, IFN)-α、IFN-β、IFN-γ和趋化因子配体(chemokine ligand, CCL)2的释放, 加剧了肝脏炎症, 并促进MAFLD的进展[22].

在小鼠模型中研究指出, 肝脏脂肪变性通过核因子κB蛋白(nuclear factor kappa-B, NF-κB)活化和下游细胞因子生成引起炎症. MAFLD和MASH患者血清IL-6和C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平均明显高于健康对照组. 此外, 在MAFLD和MASH患者中, 调节单核细胞/巨噬细胞迁移和浸润的趋化因子配体2/单核细胞趋化蛋白-1(chemokine ligand 2/monocyte chemoattractant protein-1, CCL2/MCP-1)也被发现增加. 研究表明, MAFLD的特点是全身炎症程度较低, 且与健康人相比, 晚期肝纤维化患者的全身循环功能障碍指标明显增高, 促炎细胞因子如TNF-α、IL-6、IL-8、MCP-1、干扰素-γ诱导蛋白10(interferon gamma induced protein 10, IP-10)、巨噬细胞炎性蛋白(macrophage inflammatory protein, MIP)-1b水平明显增高. 另一方面, 在新冠肺炎患者中, 出现高度炎症, 被描述为高细胞分裂症或“细胞因子风暴”, 免疫亢进, 甚至在某些情况下, 已被报道出现继发性淋巴组织细胞增生症[5,23]. 据报道, 新冠肺炎患者的细胞因子之一是IL-1B, 它是下游的最终效应, 这是已知的肝细胞死亡机制[24]. 除IL-1B外, 其他细胞因子在新冠肺炎中也有增加, 包括IL-6、IP-10、 TNF、IFN-γ、血管内皮生长因子、巨噬细胞炎性蛋白(macrophage macrophage inflammatory protein, MIP)-1α和1β. 患有新冠肺炎的肥胖患者比非肥胖的COVID-19患者表现出更明显的炎症特征[25]. 地塞米松对严重新冠肺炎患者因为它能够抑制细胞因子的产生及其有害作用, 因此可降低病死率. 对于包括肝纤维化患者和新冠肺炎患者在内的MAFLD患者而言, 对“急性慢性炎症”过程的可能影响, 包括对地塞米松等皮质激素产生不同的抗炎反应的可能性值得进一步研究.

新冠肺炎与代谢疾病(如MAFLD)的另一个汇合点是内皮功能障碍. 肝脂肪变性患者的内皮功能障碍已被描述. 健康人比活检证实的MAFLD患者具有更好的内皮功能[26], 这在一定程度上解释了该人群心血管疾病风险增加的原因[27]. 内皮功能障碍引起血栓前状态导致新冠肺炎患者的血管闭塞和微血栓形成[28]. 此外, 内皮功能障碍可导致一氧化氮不足并导致血管收缩, 是致使患者血栓发生率增高的原因[29]. 最后, 参与肝纤维化的一些途径是决定MAFLD患者预后的关键事件, 在新冠肺炎患者中可能起着重要的作用. 其中重要作用的是RASS参与了肝纤维化的发展, 血管紧张素Ⅱ在星状细胞中诱导成纤维前表型, 在肝硬化的病理生理过程中起着重要的作用[30], 提示COVID-19可促进肝纤维化影响肝病预后 .

1.2 MAFLD可能促进细胞因子风暴综合征 观察研究表明[31], MAFLD合并COVID-19感染时血液中有较高水平的炎症标记物(C-反应蛋白、铁蛋白和D-二聚体)、中性粒细胞/淋巴细胞比率的增加以及炎症细胞因子和趋化因子的增加, 这些与疾病严重程度和预后不良有关.

先天免疫反应失调可能是新冠肺炎肝损伤的一个方面, 致使患者血清CRP、淋巴细胞、中性粒细胞和细胞因子水平异常等炎症标志物的激活. 暴发性和致命性高细胞分裂素血症可导致包括肝脏在内的组织和多器官损伤或衰竭. 炎症反应可引起肝肿大、血清转氨酶升高、黄疸和肝性脑病[32].

先天免疫细胞丰富的肝脏, 适应性反应的功能状态可能影响COVID-19感染的临床严重程度. 脂肪肝的存在由于功能状态降低可能影响免疫适应性反应. 此外, MASH的存在与细胞因子、氧化应激、线粒体功能障碍、内质网应激和NOD样受体家族pyrin域3(NOD like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP 3)炎症小体激活有关. 因此, 新冠肺炎患者的MASH可以促进病毒诱导的细胞因子风暴综合征(cytokine storm syndrome, Css)发生[33]. 通过肝脏释放多种炎症介质, 导致发生严重的新冠肺炎. 肝脏中含巨噬细胞数量最多, 是一种强大的细胞因子产生者. 肝巨噬细胞由不同的细胞群组成, 包括以吞噬细胞为主的常住巨噬细胞(kupffer cells, KCs)和骨髓来源的单核细胞. 巨噬细胞在肝脏疾病的发生发展中起着重要的作用. 促炎巨噬细胞促进MAFLD的进展, 并决定疾病的

严重程度. 极化过程将肝巨噬细胞分化为亚表型, 由细胞因子、生长因子、脂肪酸、前列腺素和病原体分子组成微环境的信号[34]. 巨噬细胞亚表型根据对不同的炎症信号的反应可分为M1和M2两类. 巨噬细胞被Toll样受体(toll-like receptors, TLR)配体和辅助性T淋巴细胞1(helper T lymphocyte 1, Th1)免疫因子激活和刺激, 介导宿主以防御细菌、病毒或原生动物等病原体. 因此, M1巨噬细胞通过高水平的促炎细胞因子的表达来启动炎症过程, 并产生大量的活性氧和氮物种[36]. M2巨噬细胞具有抗炎作用, 促进组织修复和重塑, 但与M1巨噬细胞相比具有吞噬活性和表达不同的趋化因子谱[34,35].

同样, 在肝损伤的不同阶段, 常驻杀伤细胞(killer cells, KCs)和募集的单核巨噬细胞在炎症、纤维化和纤维溶解过程中都有重要的调节作用[35]. 认为MAFLD患者肝巨噬细胞的极化状态可被M1型巨噬细胞扭曲, 从而促进炎症抑制M2型巨噬细胞, 最后导致新冠肺炎发生[36].

研究认为, 肠道微生物失调是肝巨噬细胞产生促炎细胞因子的一种强有力的激活剂[37]. 肠道微生物失调是微生物群的一种扰动, 它促进微生物和微生物产物进入门静脉循环(代谢性内毒素血症). 肠道微生物群在MAFLD的进展中起着关键作用, 导致MASH和肝纤维化发生. 这表明来自不同器官的分子介质, 特别是脂肪组织和肠道, 参与了触发炎症途径的过程, 炎症途径可能随后发展为纤维化, 最终发展为肝硬化和癌变[38]. 小肠中ACE 2高表达, 新冠肺炎患者粪便中存在较高的病毒载量, 提示ACE在病毒感染和炎症中起着重要作用. 它与新冠肺炎患者中常见的胃肠道症状与肝损伤标志物有关, 表明肝脏病原体相关分子模式增加, 这可能是Css扩增的一个原因. 肠道微生物群影响肺部疾病的作用已得到充分讨论, 肠道微生物群可能对冠状病毒疾病的感染具有保护作用, 这可能解释了为什么一些新冠肺炎患者是无症状的[39]. 新冠肺炎患者消化道症状的严重程度随着呼吸道症状和肝脏损害的加重而加重, 目前尚不清楚这是否会导致高水平的细胞死亡或增加肠道屏障的通透性. 然而, 肠道症状与肝损害标志物相关, 这支持了病原体相关分子模式(PAMP向肝脏传播的理论. 这一过程可以通过“触发”免疫系统的过度活动来增加新冠肺炎的严重性. MAFLD患者的危险性增加可能是由于肠道感染COVID-19, 导致严重新冠肺炎的全身免疫功能障碍有关, 这一过程也可能是肥胖、2型糖尿病(type2 diabetes mellitus, T2DM)甚至IBD发病风险增加的原因之一, 此与肠道微生物群、肠道炎症和屏障完整性紊乱有关. 由于代谢性疾病, 肠-肝轴改变可能导致严重的新冠肺炎进展[40].

研究发现MAFLD增加了严重新冠肺炎的风险, 这与以前的研究是一致的. MAFLD患者过多的游离脂肪酸进入肝脏, 然后启动Kupffer细胞. 由于MAFLD患者肝脏先天免疫紊乱, Kupffer细胞的极化状态由抗炎M2向促炎M1转变, 从而增加TNF-α、IL-6其他细胞因子的产生[41]. 研究表明白细胞介素-6参与了细胞因子“风暴”, 这种“风暴”可能是新冠肺炎病恶化的主要原因[42]. 因此, 推测这可能是MAFLD加重新冠肺炎的机制之一.

1.3 MAFLD对新冠肺炎患者预后的影响 代谢疾病是影响新冠肺炎严重程度的危险因素, COVID-19合并代谢性疾病(即肥胖和糖尿病)患者的死亡率明显高于对照组[43].

在几份报告中, 已经观察到有脂肪肝的新冠肺炎患者与无脂肪肝的患者相比, 患严重急性脂肪肝的风险增加了4倍[44]. MAFLD患者发生肝生化异常的可能性较高, 呼吸疾病进展的风险也较高, 住院期间肝损伤较多, 病毒消失时间较长[45]. 目前认为代谢相关脂肪性肝病的存在可能是出现新冠肺炎症状、严重和进展性的危险因素[44,46,47].

Sachdeva等人[48]的一项综合分析显示, 即使在对肥胖进行调整后, MAFLD与严重新冠肺炎的风险也会增加. 在MAFLD患者中, 新冠肺炎的进展似乎与年龄有关. 一项多中心的初步分析报告, 60岁以下的MAFLD患者与无MAFLD的患者相比, 严重型MAFLD的新冠肺炎的患病率高出2倍以上, 而在多变量分析中, 老年MAFLD患者与疾病的严重程度无关[49], 值得进一步研究.

MAFLD肝纤维化的存在, 会增加新冠肺炎恶化的风险(机械通气、急性肾损伤和高死亡率)[50]. 纤维化4记分(fibrosis 4 score, FIB-4)或代谢相关脂肪性肝病纤维化记分(MAFLD fibrosis score, MFS)增高的MAFLD患者更有可能患有严重的新冠肺炎. 因此, MAFLD患者可能容易发生COVID-19感染及其并发症. 目前对MAFLD和新冠肺炎之间的联系还不完全清楚, 特别是因为在大多数情况下, 缺乏有关感染前肝脏疾病病史的信息[22]. 有待进一步的研究. 到目前为止, 需要更多的研究来了解MAFLD的遗传倾向对新冠肺炎的易感性和严重程度的影响, 特别是住院风险和死亡率, 其中还包括与肥胖、血脂异常和T2DM的关系.

2 乙型肝炎与代谢相关脂肪性肝病

根据MAFLD的定义, 乙肝病毒(hepatitis B virus, HBV)与MAFLD(HBV-MAFLD)的结合将成为MAFLD的一

个重要亚型. 研究结果表明, HBV-MAFLD患者的代谢特征与单纯MAFLD相似, 可能由于HBV感染的存在致使MAFLD的脂肪变性程度较低有关, 但MAFLD的炎症和纤维化程度较高[51].

HBV-MAFLD是亚洲国家MAFLD的一种特殊亚型. 研究发现, HBV感染前后MAFLD患者的代谢成分无明显差异. 肝脂肪变性与HBV感染的关系尚不清楚. 实验结果表明, 乙肝病毒X蛋白通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体γ、甾醇调节元件结合蛋白1和肝脂肪酸结合蛋白1诱导肝脏脂肪沉积, 提示乙肝病毒本身可能导致肝脏脂肪变性. 几项大规模的样本研究显示, HBsAg与未来MAFLD的风险呈负相关[52,53]. 结果表明, 伴随HBV感染导致的脂肪变性程度较低. 提示MAFLD的新定义对HBV感染与脂肪肝的相关性影响不大, 即HBV感染与MAFLD脂肪变性程度较低有关. 但HBV感染单独增加了炎症和纤维化的风险. 乙肝病毒感染使晚期纤维化的几率增加至少3倍, 炎症增加4倍. 这一结果提示HBV感染是MAFLD纤维化的独立危险因素. 因此, 对于MAFLD合并HBV感染的患者, 需要对这两种肝病进行更密切的监测和干预, 因为两种致病风险的存在可能会加速疾病的进展.

随着MAFLD在HBV感染最常见的地区的流行率迅速上升, 大量人群有可能出现2种伴随性肝病, 这可能会对HCC、肝硬化和死亡的风险产生协同效应. 因此, 严重肝脂肪变性与慢性乙型肝炎患者导致更严重的肝纤维化和更高的肝癌风险有关[54-56].

在一大型多种族多中心队列研究中发现, 在MAFLD患者中, 伴发的脂肪性肝炎并没有增加不良结果的风险. 最近的各种研究表明, 肥胖大流行已在西方世界以外蔓延到乙型肝炎流行地区, 导致慢性乙型肝炎患者脂肪肝疾病的发病率增加[57-59]. 慢性乙型肝炎患者合并脂肪变性的临床相关性一直存在争议, 因为包括Meta分析在内的几项研究无法确定脂肪变性是不良反应的危险因素. 造成这些矛盾结果的原因之一可能是与HBV感染的脂肪效应有关. 研究发现, 乙型肝炎和脂肪变性患者的HBsAg清除率也可能增加3倍. 这种复杂的相互作用可能导致低估HBV的脂肪形成效应, 从而使对慢性乙型肝炎患者脂肪肝疾病的临床相关性研究复杂化.

另一个观察发现有14%的脂肪肝患者不符合MAFLD标准. 这可能反映出乙肝相关脂肪变性或所谓的瘦型脂肪肝病. 与无脂肪肝的慢性乙型肝炎患者相比, 这些患者的不良结果风险没有增加. 这些发现进一步证明代谢功能障碍的重要性, 而不是脂肪肝本身具有不良结果[60].

鉴于代谢健康在慢性乙型肝炎患者中的重要性, 建议对疾病管理采取多学科方法. 这包括检查和治疗代谢性共病和提供生活方式干预方案. 此外, 为了防止因慢性乙型肝炎而导致的疾病进展, 早期抗病毒治疗在这一人群中的作用值得商榷. MAFLD的回归、代谢健康的改善或早期治疗对慢性乙型肝炎患者肝脏相关的结果是否有利, 尚有待确定.

总之, 研究表明, MAFLD与CHB患者的肝受损、肝细胞癌有着独立的联系. 在MAFLD患者中, 伴发的脂肪性肝炎不影响不良结局的风险. 这些发现为新的MAFLD标准在CHB中的临床应用提供了第一证据, 并强调了代谢健康在这些患者中的重要性[61].

3 丙型肝炎

丙肝病毒进入肝细胞是由清道夫受体B类Ⅰ型(secavenger receptor class B type 1, SR-BI)、分化簇(cluster of differentiation, CD)81和连接蛋白1(claudin 1, CLDN 1)介导的[62]. 在人类和黑猩猩中CD81的细胞外大环区高度保守, 这可能与HCV感染具有种属特异性的特性有关. HCV还被证明与其核衣壳核心结合在二酰甘油酰基转移酶-1(diacylglycerol acyltransferase-1, DGAT1)上, 进一步强调了HCV感染与肝细胞脂质代谢之间的密切联系.

全世界约有2.5%的人口感染丙型肝炎病毒. 这些病例中有70%伴有肝脏脂肪变性, 约20%患有肝硬化. 同时存在的慢丙肝(chronic hepatitis C, CHC)和MAFLD被证明会导致疾病进展或阻止有效的治疗. 与无CHC的高危患者相比, 患有CHC的患者患2型糖尿病的风险高11倍. 此外, 患有CHC似乎也增加了在没有易感因素的患者中患2型糖尿病的风险. 慢性HCV感染期间的肝脂肪变性可促进坏死、炎症和纤维化. 此外, “HCV相关代谢异常综合征”的存在被认为是型肝炎患者存在代谢综合征特征的一个可能的分子基础[63].

3.1 HCV相关性脂肪变性的分子机制 各种研究表明, 肝脏中过多的脂质是维持HCV生命周期的关键. 根据一些证据, HCV可能直接导致肝细胞脂质积聚. 有几种机制与HCV相关脂肪变性的发展有关(图1).

3.1.1 HCV病毒蛋白直接参与肝细胞内三酰甘油的积累: G-3型丙肝患者脂肪变性较多见, 强调HCV核心蛋白和非结构蛋白5A(nonstructural protein5A, NS5A)在干预脂质代谢中的作用. 这些蛋白质抑制微粒体三酰甘油转移蛋白(triacylglycerol transfer protein, MTP), MTP是一种负责极低密度脂蛋白(very low-density lipoprotein, VLDL)组装的酶, 从而导致肝细胞中三酰甘油的积累, 结果导致脂肪变. 线粒体功能障碍还

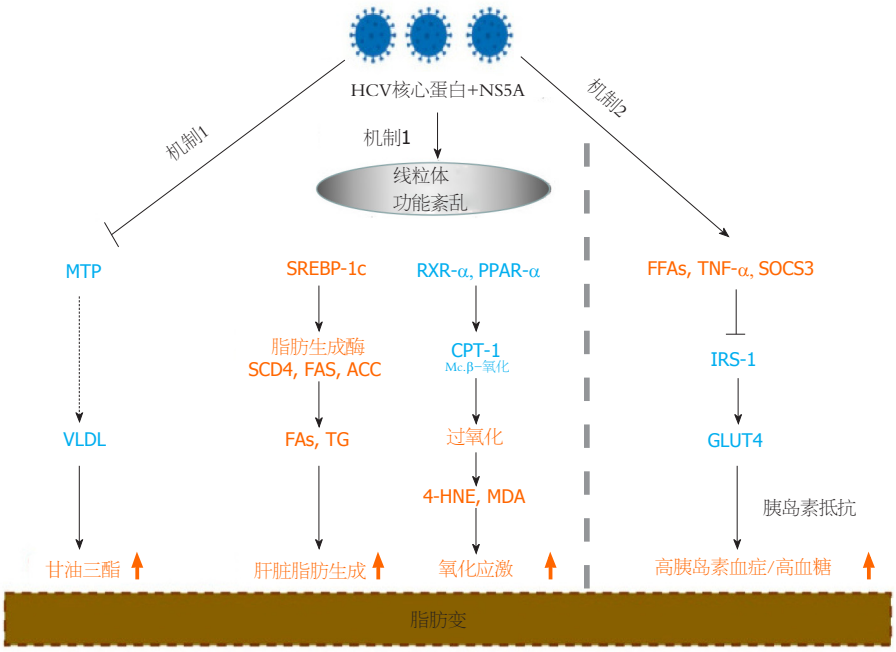


图 1　丙型肝炎病毒对肝脏脂肪变性的影响. 橘色和蓝色分别表示上调和下调. HCV: 丙型肝炎病毒; MTP: 微粒体三酰甘油转运蛋白; VLDL: 极低密度脂蛋白; SREBP−1c: 甾醇调节元件结合蛋白1c; SCD4: 甾醇辅酶4; FAS: 脂肪酸合成酶; ACC: 乙酰辅酶A羧化酶; PPAR−α: 过氧化物酶体增殖物激活受体α; CPT−1: 肉碱棕榈酸转移酶−1; 4−HNE: 4−羟基壬烯醛; MDA: 丙二醛; FFA: 游离脂肪酸; TNFα: 肿瘤坏死因子α; SOCS3: 细胞因子信号转导抑制因子3; IRS−1: 胰岛素受体; Mc.β−oxidation: 线粒体β−氧化; GLUT−4: 葡萄糖转运体4型;; NS5A: HCV非结构蛋白5A; RXR−α: 维甲酸核内受体α. Citation: Siphepho PY, Liu YT, Shabangu CS, Huang JF, Huang CF, Yeh ML, Yu ML, Wang SC. The Impact of Steatosis on Chronic Hepatitis C Progression and Response to Antiviral Treatments. *Biomedicines* 2021; 17; 9: 1491.

可能通过激活甾醇调节元件结合蛋白(sterol sterol regulatory element binding protein, SREBP 1c)信号通路或抑制维甲酸X受体α(retinoic acid X receptor α, RXR-α)和过氧化物酶体增殖物激活受体α(peroxisome peroxisome proliferator activated receptor α, PPAR-α), 作为脂肪酸β-氧化的关键调节因子, 与HCV患者的脂肪变性有关. HCV核心蛋白上调SREBP-1c, 从而激活甾醇辅酶A脱氢酶4(sterol sterol CoA dehydrogenase 4, SCD4)、乙酰辅酶A羧化酶(Acetyl CoA carboxylase, ACC)和脂肪酸合成酶(fatty fatty acid synthase, FAS), 从而促进肝脏中脂肪酸的产生和三酰甘油的积累. 该蛋白进一步抑制RXR-α和过氧化物酶体增殖物激活受体α(peroxisome proliferation activated receptor-α, PPAR-α), 它们是调控线粒体肉碱棕榈酰基转移酶1(carnitine carnitine palmitoyl transferase 1, CPT-1)的转录因子, CPT-1是一种催化脂肪酸进入线粒体进行β氧化的酶. 因此, 由于CPT-1被下调, 导致线粒体功能障碍和脂质氧化激活过氧化物酶体和雌激素受体(estrogen receptor, ER). 结果产生的过氧化产物4-羟基壬烯醛(4-hydroxynonenal, 4-HNE)和丙二醛(malondialdehyde, MDA), 加重了氧化应激, 导致脂肪变性发生[64].

3.1.2 *肝脏脂肪变性与胰岛素对抗的密切联系*[65]: 在肝脏胰岛素抵抗中, 肝脏葡萄糖的清除受到损害, 后来由于胰腺分泌胰岛素的增加而得到补偿; 然而, 这不仅导致高胰岛素血症, 而且导致过度刺激脂肪生成, 最终导致脂肪变性. IR可能是由于过量的游离脂肪酸(free fatty acids, FFAs)、肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor α, TNF-α)或细胞因子信号抑制因子3(Cytokine signal inhibitor 3, SOCS 3)导致胰岛素受体底物信号通路1(insulin receptor substract-1, IRS-1)的下调所致. 其中丙型肝炎病毒核心蛋白再次涉及到促进FFA吸收. 这会抑制葡萄糖转运体4型(glucose transporter type 4, GLUT-4)摄取葡萄糖, 从而增加血糖和胰岛素水平, 导致脂肪变[66]. 虽然在HCV患者中这一确切的机制仍不清楚, 但已经提出的一些观点表明, HCV核心与NS5A蛋白之间存在着相互作用, 以及参与调节脂质代谢的其他因素, 其详细机制有待进一步证实.

3.2 HCV基因型特异性脂肪发生的分子机制 脂肪变性对CHC进展的影响似乎是基因型特异性的, 脂肪变性主要与宿主因素(肥胖、糖尿病、高血压和代谢综合征)(G-1/2)[64]和病毒蛋白(G-3)感染有关. 考虑到HCV脂肪变性与MAFLD模式的相似性, HCV相关脂肪发生可能通过以下步骤发生: 脂肪底物增加, 新生脂肪生成增加, 脂肪底物氧化减少, 肝脂肪底物向血流输出减少. 此外, 这些类似MAFLD的脂肪形成机制也适用于所有HCV基因型, 其中G-3 CHC似乎通过MTP、

PPAR-α、SREBP-1c及磷酸和张力素同源物(磷酸酶-张力蛋白基因, (phosphatase and tensin homologue gene, PTEN)的显著变化, 扩增了与MAFLD相关的脂肪性分子机制所致. 与G-1/2相反, G-3CHC患者MTP和PPAR-α活性明显降低, 并分别下调了脂质生成和β-氧化的输出. 另外, G-3 CHC通过PTEN失活而比G1更有效地激活SREBP-1c, 从而导致新的脂肪生成[67]. 这些G-3CHC放大的脂肪形成机制可能是由于该基因型核心蛋白氨基酸序列的特殊差异所致. 另一方面, HCV相关脂肪变性“代谢型”的致病机制仍不明确. 然而, 最近的研究表明胰岛素对抗、肥胖和脂肪细胞因子的失调可能是其中的因素.

此外, 氧化损伤对CHC的组织学和代谢特征的影响在非G-3中更为明显, CHC感染的患者在这组中经历了更严重的脂肪变性. 因此, 胰岛素对抗和氧化应激被认为是这组脂肪变性的独立危险因素. 此外, 一项研究中的基因表达分析揭示了G-1与G-3肝脏相比, 如何诱导某些脂肪性途径增加脂肪酸降解和降低胆固醇输出[67].

事实上, 在87%的G-3和56%的G1型HCV患者中, 发现脂代谢调节因子碳水化合物反应元件结合蛋白(carbohydrate carbohydrate response element binding protein, ChREBP)在G1感染的肝脏中显著表达, 碳水化合物反应元件结合蛋白在脂类稳态中的确切作用仍存在争议, 该蛋白的过度表达维持了胰岛素信号的敏感性, 并诱导了脂肪酸调节的乙酰辅酶A羧化酶的表达, 同时, 敲除该基因可改善肥胖小鼠的肝脏脂肪变性和胰岛素对抗[67].

3.3 HCV相关性脂肪变性与肝外表现 HCV与多种肝外疾病有关, 包括代谢紊乱, 如代谢综合征、动脉粥样硬化、糖尿病和胰岛素对抗[68,69]. CHC通常与脂肪变性相关, 这反过来又与代谢综合征有关, 代谢综合征是一种宿主相关因子, 可显著加速CHC肝纤维化的进展[70,71]. 代谢综合征影响发达国家约33%的人口, 其中33%的代谢综合征患者出现MASH. 胰岛素对抗被认为是MAFLD/MASH和代谢综合征之间的关键致病因素[72], 显然, 由此可见CHC与代谢综合征, MAFLD和代谢综合征以及MAFLD和CHC之间的联系已经建立起来[73].

如上所述考虑到代谢综合征是心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)和T2DM的一个既定危险因素, MAFLD和CHC与CVD和T2D的发病率增加有关[74]. 脂肪堆积和肝纤维化可能是MAFLD、HCV或HIV患者发生T2DM和CVD的常见决定因素.

MAFLD患者的类似并发症已被进一步研究证实. Mets分析显示合并MAFLD患者的高CVD风险可能是由FFAs共同引起的纤维化分期、脂肪变性程度或氧化应激的增加所致. HCV感染同样被认为是T2DM和CVD相关并发症的潜在危险因素[74]. 丙型肝炎病毒核心蛋白上调TNF-α和细胞因子信号转导抑制因子3, 分别引起胰岛素对抗受体-1/胰岛素对抗受体-2(IRS-1/IRS-2)的磷酸化和泛素化, 阻止其与胰岛素受体的结合, 进一步阻断其激活. 胰岛素对抗时通过蛋白激酶B(protein kinase B, PKB)调节多种代谢功能作用, 包括脂解、蛋白质和糖原合成、糖异生和葡萄糖转运体-4. 最后, 胰岛素对可能通过激活胞内丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路(参与心脏和血管疾病的发病机制)而导致T2DM患者引起高血糖和CVD[75].

3.4 抗病毒治疗对HCV相关脂肪变性、肝外表现的影响 针对病毒复制机制的无干扰素的二丙酮醇直接抗病毒药(direct-acting/antiviral/agents, DAA)已经取代了丙型肝炎治疗中基于IFN的治疗, 成功地治愈了大量的患者, 包括那些高风险的肝癌患者或相关疾病, 如肾功能不全、冠心病和代谢综合征. 虽然DAAs显著提高了HCV感染患者的治疗效果[76], 但在此治疗后肝脂肪变性对持续病毒应答率(sustained virological response, SVR)影响机制尚不清楚. 然而, 已经提出的是DAAs和SVR对HCV脂肪变性的影响. 大量研究表明, HCV感染上调了甾醇调节元件结合蛋白(SREBP-1c), 同时下调了MTP和肉碱棕榈酰基转移酶1(CPT-1), 这两种元素可促进脂肪生成、VLDL-C分泌和线粒体β-氧化的调节. 因此, 根据Kawagishi等人[77]的研究, 通过DAA法疗根除HBV应成功下调SREBP 1c, 同时上调MTP和CPT-1. 因此, 脂肪生成减少, VLDL分泌增加[78]. 这就进一步论证了DAAs根除HCV是如何影响肝脏脂肪变性和动脉粥样硬化风险的. 结果表明, SVR24h受控衰减参数(controlled attenuation parameter, CAP)的总体变化显著升高, 而且这些变化与脂肪变性的基线值呈负相关, 因此, 重度脂肪变性患者的CAP值下降, 而较低的脂肪变性患者的CAP值升高. 由于降低MTP而导致VLDL分泌受损, 已被认为可导致HCV患者低胆固醇血症和三酰甘油水平下降, 结果DAA治疗成功地减少了大多数患者的脂肪变性和肝脏炎症[79].

除了脂肪变性的改善外, DAAs还与胰岛素对抗减轻有关, 从而显著减少了CHC的两种主要的肝外表现: 即T2DM和CVD. 在研究SVR对HCV患者DAA治疗后颈动脉粥样硬化程度的影响时, 报告指出获持续病毒应答率(SVR)后9-12 mo颈动脉内膜中层增厚减少. 可

见HCV感染患者的HCV清除率与心血管疾病的减轻有关[80].

总之, 虽然有人认为肝脂肪变性通过Janut酪氨酸激酶/信号传导及转录激活蛋白(janus tyrosine Kinase/Signal transducer and activator of transcription, JAK/STAT)信号传导缺陷对IFN基础治疗后的SVR产生负面影响, 但无IFN DAA治疗却明显改善了脂肪变性. 研究证实, 以G-3 HCV感染患者脂肪变性的显著变化与获得SVR最为明显, 因此, 进一步明确了HCV不同基因型的分子通路可能会提高干扰素和无干扰素DAA治疗的成功率.

4 人体免疫缺陷病毒与代谢相关脂肪性肝病

HIV是一种单链RNA病毒, 属于病毒科, 分为HIV-1和HIV-2. 每天约有14000人感染艾滋病毒[81]. HIV感染者脂肪肝发生率高达48%. 与未感染的患者相比, 伴有炎症和纤维化[82,83]. 除了代谢诱导剂外, 多个HIV特异性因素包括病毒本身、肠-肝轴和高活性抗逆转录病毒治疗, 被认为有助于HIV感染者发生MAFLD.

抗HIV治疗促进MAFLD的发展, 即摄入核苷类逆转录酶抑制剂(nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NRTIS)、非核苷类逆转录酶抑制剂和蛋白酶抑制剂, 往往伴随着脂肪营养不良, 这一过程最终导致脂肪细胞储存缺乏, 过多的脂肪酸和三酰甘油导致脂肪肝发生[83].

NRTIS, 特别是胸苷类似物, 可引起低脂联素血症、高三酰甘油血症和脂肪营养不良. 同时也具有线粒体毒性, 可导致活性氧的生成和脂肪酸的β氧化, 引起微囊状肝脂肪变性. 另一方面, 摄入蛋白酶抑制剂聚异戊二烯(polyisoprene, PIs), 会通过抑制葡萄糖转运体(glucose transporter, GLUT 4)而导致胰岛素抵抗. 利托那韦(Ritonavir)能诱导小鼠SREBP-1和SREBP-2易位, 促进脂肪生成和胆固醇生物合成的转录因子, 可能与脂肪肝的发生发展有关. 高效抗逆转录病毒治疗(highly active anti-retroviral therapy, HAART)还能改变与脂肪营养不良相关的生长激素分泌, 胰岛素抵抗以及诱导的脂肪营养不良, 可导致体脂再分布和脂肪肝发生[84,85].

5 人巨细胞病毒与代谢相关脂肪性肝病

人巨细胞病毒(human cytomegalovirus, CMV)CMV感染与发生MAFLD的代谢危险因素之间的相关性似乎与性别和体重指数(body mass index, BMI)有关. CMV感染似乎只与女性的代谢综合征有关. 正常体重的CMV免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG)血清阳性女性的血脂异常和代谢综合征的人巨细胞病毒感染患者发生MAFLD的患病率较高. CMV可通过新生脂肪生成和氧化应激促进MAFLD发生. 体外分析表明, CMV感染的人成纤维细胞乙酰辅酶A羧化酶(acetyl coenzyme A, ACC)活性增加, ACC是新生脂肪生成途径中的第一个限速酶, 受SREBP-1c的调控[86]. 表达CMV衍生调节即刻早期蛋白IE2(由基因UL122编码)的小鼠SREBP-1c基因和蛋白表达增加, 与肝脏脂肪变性有关[87]. 感染CMV的成纤维细胞表现出有增加质量和线粒体膜电位的压力增高[88], 这可能引起氧化应激, 诱发高三酰甘油和高脂肪酸血症发生, 从而导致MAFLD的进展.

6 结语

由于非酒精脂肪性肝病改名定义为《代谢相关脂肪性肝病》, 明确了其核心是脂质代谢、胰岛素抵抗、肥胖、免疫紊乱、菌群失调相关性疾病, 新的命名可以更好的定义MAFLD患者群体, 并有助于患者的疾病分型; 新的命名论证了MAFLD的高度异质性, 提出了MASH新药研发和肝纤维化无创诊断的临床研究对策. 修订后的名称的预期效益可与先前的建议相媲美. 首先, 向包容性诊断标准的转变即代谢功能障碍的存在, 而不是没有其他疾病--更好地反映了我们对主要驱动MAFLD的潜在代谢功能障碍的了解. 第二, 这个术语应该更好地定义MAFLD患者的数量, 从而改进患者的分型, 为个性化的医学和更好的临床试验铺平道路. 第三, 这个定义没有提及酒精, 避免了酒精性肝病的诊断和MAFLD之间的竞争, 减少了羞辱患者的风险[89]. 随着定义上的改变和研究的开展与深入, 将会给MAFLD及其与系统疾病的相关性带来新的认识与结果, 期待MAFLD新贡献, 为MAFLD的诊治提出更多可行的新策略, 奋斗谱新篇, 一起向未来.

7 参考文献

1 Marra F, Svegliati-Baroni G. Lipotoxicity and the gut-liver axis in NASH pathogenesis. *J Hepatol* 2018; 68: 280-295 [PMID: 29154964 DOI: 10.1016/j.jhep.2017.11.014]

2 Tang DM, Kumar S. The Association Between Helicobacter pylori Infection and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2017; 19: 5 [PMID: 28155087 DOI: 10.1007/s11894-017-0545-1]

3 van Welzen BJ, Mudrikova T, El Idrissi A, Hoepelman AIM, Arends JE. A Review of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in HIV-Infected Patients: The Next Big Thing? *Infect Dis Ther* 2019; 8: 33-50 [PMID: 30607807 DOI: 10.1007/s40121-018-0229-7]

4 Boeckmans J, Rombaut M, Demuyser T, Declerck B, Piérard D, Rogiers V, De Kock J, Waumans L, Magerman K, Cartuyvels R, Rummens JL, Rodrigues RM, Vanhaecke T. Infections at the nexus of metabolic-associated fatty liver disease. *Arch Toxicol*

2021; 95: 2235-2253 [PMID: 34027561 DOI: 10.1007/s00204-021-03069-1]
5 Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497-506 [PMID: 31986264 DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5]
6 Xu L, Liu J, Lu M, Yang D, Zheng X. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver Int* 2020; 40: 998-1004 [PMID: 32170806 DOI: 10.1111/liv.14435]
7 Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu Y, Wang J, Liu Y, Wei Y, Xia J, Yu T, Zhang X, Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395: 507-513 [PMID: 32007143 DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7]
8 Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, Shan H, Lei CL, Hui DSC, Du B, Li LJ, Zeng G, Yuen KY, Chen RC, Tang CL, Wang T, Chen PY, Xiang J, Li SY, Wang JL, Liang ZJ, Peng YX, Wei L, Liu Y, Hu YH, Peng P, Wang JM, Liu JY, Chen Z, Li G, Zheng ZJ, Qiu SQ, Luo J, Ye CJ, Zhu SY, Zhong NS; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382: 1708-1720 [PMID: 32109013 DOI: 10.1056/NEJMoa2002032]
9 Cordeiro A, Ribamar A, Ramalho A. Adipose tissue dysfunction and MAFLD in obesity on the scene of COVID-19. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2022; 46: 101807 [PMID: 34543756 DOI: 10.1016/j.clinre.2021.101807]
10 Lozano-Sepulveda SA, Galan-Huerta K, Martínez-Acuña N, Arellanos-Soto D, Rivas-Estilla AM. SARS-CoV-2 another kind of liver aggressor, how does it do that? *Ann Hepatol* 2020; 19: 592-596 [PMID: 32858226 DOI: 10.1016/j.aohep.2020.08.062]
11 Feng G, Zheng KI, Yan QQ, Rios RS, Targher G, Byrne CD, Poucke SV, Liu WY, Zheng MH. COVID-19 and Liver Dysfunction: Current Insights and Emergent Therapeutic Strategies. *J Clin Transl Hepatol* 2020; 8: 18-24 [PMID: 32274342 DOI: 10.14218/JCTH.2020.00018]
12 Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ; HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020; 395: 1033-1034 [PMID: 32192578 DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0]
13 Ji D, Xu J, Qin E, Zhang D, Cheng G, Wang Y, Lau G. Reply to: 'No evidence for an increased liver uptake of SARS-CoV-2 in metabolic-associated fatty liver disease'. *J Hepatol* 2020; 73: 718-719 [PMID: 32387073 DOI: 10.1016/j.jhep.2020.04.039]
14 Bai L, Li H. Innate immune regulatory networks in hepatic lipid metabolism. *J Mol Med (Berl)* 2019; 97: 593-604 [PMID: 30891617 DOI: 10.1007/s00109-019-01765-1]
15 Pedersen SF, Ho YC. SARS-CoV-2: a storm is raging. *J Clin Invest* 2020; 130: 2202-2205 [PMID: 32217834 DOI: 10.1172/JCI137647]
16 Tian S, Xiong Y, Liu H, Niu L, Guo J, Liao M, Xiao SY. Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) through postmortem core biopsies. *Mod Pathol* 2020; 33: 1007-1014 [PMID: 32291399 DOI: 10.1038/s41379-020-0536-x]
17 Kim KM, Roh JH, Lee S, Yoon JH. Clinical implications of renin-angiotensin system inhibitors for development and progression of non-alcoholic fatty liver disease. *Sci Rep* 2021; 11: 2884 [PMID: 33536442 DOI: 10.1038/s41598-021-81959-1]
18 Grace JA, Casey S, Burrell LM, Angus PW. Proposed mechanism for increased COVID-19 mortality in patients with decompensated cirrhosis. *Hepatol Int* 2020; 14: 884-885 [PMID: 32886332 DOI: 10.1007/s12072-020-10084-4]
19 Beyerstedt S, Casaro EB, Rangel ÉB. COVID-19: angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) expression and tissue susceptibility to SARS-CoV-2 infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2021; 40: 905-919 [PMID: 33389262 DOI: 10.1007/s10096-020-04138-6]
20 Zhang WJ, Chen SJ, Zhou SC, Wu SZ, Wang H. Inflammasomes and Fibrosis. *Front Immunol* 2021; 12: 643149 [PMID: 34177893 DOI: 10.3389/fimmu.2021.643149]
21 Cordeiro A, Ribamar A, Ramalho A. Adipose tissue dysfunction and MAFLD in obesity on the scene of COVID-19. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2022; 46:101807 [PMID: 34543756 DOI: 10.1016/j.clinre.2021.101807]
22 Assante G, Williams R, Youngson NA. Is the increased risk for MAFLD patients to develop severe COVID-19 linked to perturbation of the gut-liver axis? *J Hepatol* 2021; 74: 487-488 [PMID: 32574578 DOI: 10.1016/j.jhep.2020.05.051]
23 Kalfaoglu B, Almeida-Santos J, Tye CA, Satou Y, Ono M. T-cell dysregulation in COVID-19. *Biochem Biophys Res Commun* 2021; 538: 204-210 [PMID: 33220925 DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.10.079]
24 Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol* 2020; 20: 363-374 [PMID: 32346093 DOI: 10.1038/s41577-020-0311-8]
25 McNeill JN, Lau ES, Paniagua SM, Liu EE, Wang JK, Bassett IV, Selvaggi CA, Lubitz SA, Foulkes AS, Ho JE. The role of obesity in inflammatory markers in COVID-19 patients. *Obes Res Clin Pract* 2021; 15: 96-99 [PMID: 33390322 DOI: 10.1016/j.orcp.2020.12.004]
26 Al-Hamoudi W, Alsadoon A, Hassanian M, Alkhalidi H, Abdo A, Nour M, Halwani R, Sanai F, Alsharaabi A, Alswat K, Hersi A, Albenmousa A, Alsaif F. Endothelial dysfunction in nonalcoholic steatohepatitis with low cardiac disease risk. *Sci Rep* 2020; 10: 8825 [PMID: 32483260 DOI: 10.1038/s41598-020-65835-y]
27 Forlano R, Mullish BH, Nathwani R, Dhar A, Thursz MR, Manousou P. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Vascular Disease. *Curr Vasc Pharmacol* 2021; 19: 269-279 [PMID: 32188385 DOI: 10.2174/1570161118666200318103001]
28 Pons S, Fodil S, Azoulay E, Zafrani L. The vascular endothelium: the cornerstone of organ dysfunction in severe SARS-CoV-2 infection. *Crit Care* 2020; 24: 353 [PMID: 32546188 DOI: 10.1186/s13054-020-03062-7]
29 Ji D, Zhang M, Qin E, Zhang L, Xu J, Wang Y, Cheng G, Wang F, Lau G. Letter to the Editor: Obesity, diabetes, non-alcoholic fatty liver disease and metabolic dysfunction associated fatty liver disease are proinflammatory hypercoagulable states associated with severe disease and thrombosis in Covid-19. *Metabolism* 2021; 115: 154437 [PMID: 33220249 DOI: 10.1016/j.metabol.2020.154437]
30 Di Pascoli M, La Mura V. Renin-angiotensin-aldosterone system in cirrhosis: There's room to try!. *Dig Liver Dis* 2019; 51: 297-298 [PMID: 30220630 DOI: 10.1016/j.dld.2018.07.038]
31 Merad M, Martin JC. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nat Rev Immunol* 2020; 20: 355-362 [PMID: 32376901 DOI: 10.1038/s41577-020-0331-4]
32 Gao F, Zheng KI, Yan HD, Sun QF, Pan KH, Wang TY, Chen YP, Targher G, Byrne CD, George J, Zheng MH. Association and Interaction Between Serum Interleukin-6 Levels and Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease in Patients With Severe Coronavirus Disease 2019. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021; 12: 604100 [PMID: 33763027 DOI: 10.3389/fendo.2021.604100]
33 Vasques-Monteiro IML, Souza-Mello V. Coronavirus disease 2019 severity in obesity: Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease in the spotlight. *World J Gastroenterol* 2021; 27:

1738-1750 [PMID: 33967554 DOI: 10.3748/wjg.v27.i16.1738]
34 Alharthi J, Latchoumanin O, George J, Eslam M. Macrophages in metabolic associated fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2020; 26: 1861-1878 [PMID: 32390698 DOI: 10.3748/wjg.v26.i16.1861]
35 Lichtnekert J, Kawakami T, Parks WC, Duffield JS. Changes in macrophage phenotype as the immune response evolves. *Curr Opin Pharmacol* 2013; 13: 555-564 [PMID: 23747023 DOI: 10.1016/j.coph.2013.05.013]
36 Sharma P, Kumar A. Metabolic dysfunction associated fatty liver disease increases risk of severe Covid-19. *Diabetes Metab Syndr* 2020; 14: 825-827 [PMID: 32540736 DOI: 10.1016/j.dsx.2020.06.013]
37 Balmer ML, Slack E, de Gottardi A, Lawson MA, Hapfelmeier S, Miele L, Grieco A, Van Vlierberghe H, Fahrner R, Patuto N, Bernsmeier C, Ronchi F, Wyss M, Stroka D, Dickgreber N, Heim MH, McCoy KD, Macpherson AJ. The liver may act as a firewall mediating mutualism between the host and its gut commensal microbiota. *Sci Transl Med* 2014; 6: 237ra66 [PMID: 24848256 DOI: 10.1126/scitranslmed.3008618]
38 Tilg H, Adolph TE, Moschen AR. Multiple Parallel Hits Hypothesis in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Revisited After a Decade. *Hepatology* 2021; 73: 833-842 [PMID: 32780879 DOI: 10.1002/hep.31518]
39 Gasbarrini G, Dionisi T, Franceschi F, Gasbarrini A. Editorial - COVID-19 and the microbiota: new kids on the block. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020; 24: 5189-5191 [PMID: 32432790 DOI: 10.26355/eurrev_202005_21218]
40 Pan L, Mu M, Yang P, Sun Y, Wang R, Yan J, Li P, Hu B, Wang J, Hu C, Jin Y, Niu X, Ping R, Du Y, Li T, Xu G, Hu Q, Tu L. Clinical Characteristics of COVID-19 Patients With Digestive Symptoms in Hubei, China: A Descriptive, Cross-Sectional, Multicenter Study. *Am J Gastroenterol* 2020; 115: 766-773 [PMID: 32287140 DOI: 10.14309/ajg.0000000000000620]
41 Sharma P, Kumar A. Metabolic dysfunction associated fatty liver disease increases risk of severe Covid-19. *Diabetes Metab Syndr* 2020; 14: 825-827 [PMID: 32540736 DOI: 10.1016/j.dsx.2020.06.013]
42 Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, Pan P, Wang W, Hu D, Liu X, Zhang Q, Wu J. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol* 2020; 92: 424-432 [PMID: 31981224 DOI: 10.1002/jmv.25685]
43 Bornstein SR, Dalan R, Hopkins D, Mingrone G, Boehm BO. Endocrine and metabolic link to coronavirus infection. Nat Rev *Endocrinol* 2020; 16: 297-298 [PMID: 32242089 DOI: 10.1038/s41574-020-0353-9]
44 Gao F, Zheng KI, Wang XB, Yan HD, Sun QF, Pan KH, Wang TY, Chen YP, George J, Zheng MH. Metabolic associated fatty liver disease increases coronavirus disease 2019 disease severity in nondiabetic patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2021; 36: 204-207 [PMID: 32436622 DOI: 10.1111/jgh.15112]
45 Ji D, Qin E, Xu J, Zhang D, Cheng G, Wang Y, Lau G. Non-alcoholic fatty liver diseases in patients with COVID-19: A retrospective study. *J Hepatol* 2020; 73: 451-453 [PMID: 32278005 DOI: 10.1016/j.jhep.2020.03.044]
46 Hegyi PJ, Váncsa S, Ocskay K, Dembrovszky F, Kiss S, Farkas N, Erőss B, Szakács Z, Hegyi P, Pár G. Metabolic Associated Fatty Liver Disease Is Associated With an Increased Risk of Severe COVID-19: A Systematic Review With Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8: 626425 [PMID: 33777974 DOI: 10.3389/fmed.2021.626425]
47 Pan L, Huang P, Xie X, Xu J, Guo D, Jiang Y. Metabolic associated fatty liver disease increases the severity of COVID-19: A meta-analysis. *Dig Liver Dis* 2021; 53: 153-157 [PMID: 33011088 DOI: 10.1016/j.dld.2020.09.007]
48 Sachdeva S, Khandait H, Kopel J, Aloysius MM, Desai R, Goyal H. NAFLD and COVID-19: a Pooled Analysis. *SN Compr Clin Med* 2020; 2: 2726-2729 [PMID: 33173850 DOI: 10.1007/s42399-020-00631-3]
49 Zhou YJ, Zheng KI, Wang XB, Yan HD, Sun QF, Pan KH, Wang TY, Ma HL, Chen YP, George J, Zheng MH. Younger patients with MAFLD are at increased risk of severe COVID-19 illness: A multicenter preliminary analysis. *J Hepatol* 2020; 73: 719-721 [PMID: 32348790 DOI: 10.1016/j.jhep.2020.04.027]
50 Campos-Murguía A, Román-Calleja BM, Toledo-Coronado IV, González-Regueiro JA, Solís-Ortega AA, Kúsulas-Delint D, Cruz-Contreras M, Cruz-Yedra N, Cubero FJ, Nevzorova YA, Martínez-Cabrera CF, Moreno-Guillén P, Lozano-Cruz OA, Chapa-Ibargüengoitia M, Gulías-Herrero A, Aguilar-Salinas CA, Ruiz-Margáin A, Macías-Rodríguez RU. Liver fibrosis in patients with metabolic associated fatty liver disease is a risk factor for adverse outcomes in COVID-19. *Dig Liver Dis* 2021; 53: 525-533 [PMID: 33551355 DOI: 10.1016/j.dld.2021.01.019]
51 Wang MF, Wan B, Wu YL, Huang JF, Zhu YY, Li YB. Clinic-pathological features of metabolic associated fatty liver disease with hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol* 2021; 27: 336-344 [PMID: 33584066 DOI: 10.3748/wjg.v27.i4.336]
52 Wu YL, Peng XE, Zhu YB, Yan XL, Chen WN, Lin X. Hepatitis B Virus X Protein Induces Hepatic Steatosis by Enhancing the Expression of Liver Fatty Acid Binding Protein. *J Virol* 2016; 90: 1729-1740 [PMID: 26637457 DOI: 10.1128/JVI.02604-15]
53 Joo EJ, Chang Y, Yeom JS, Ryu S. Hepatitis B virus infection and decreased risk of nonalcoholic fatty liver disease: A cohort study. *Hepatology* 2017; 65: 828-835 [PMID: 28035771 DOI: 10.1002/hep.28917]
54 Zhu L, Jiang J, Zhai X, Baecker A, Peng H, Qian J, Zhou M, Song C, Zhou Y, Xu J, Liu H, Hang D, Hu Z, Shen H, Zhang ZF, Zhu F. Hepatitis B virus infection and risk of non-alcoholic fatty liver disease: A population-based cohort study. *Liver Int* 2019; 39: 70-80 [PMID: 30025200 DOI: 10.1111/liv.13933]
55 Mak LY, Hui RW, Fung J, Liu F, Wong DK, Cheung KS, Yuen MF, Seto WK. Diverse effects of hepatic steatosis on fibrosis progression and functional cure in virologically quiescent chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2020; 73: 800-806 [PMID: 32504663 DOI: 10.1016/j.jhep.2020.05.040]
56 Seto WK, Hui RWH, Mak LY, Fung J, Cheung KS, Liu KSH, Wong DK, Lai CL, Yuen MF. Association Between Hepatic Steatosis, Measured by Controlled Attenuation Parameter, and Fibrosis Burden in Chronic Hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16: 575-583.e2 [PMID: 28970146 DOI: 10.1016/j.cgh.2017.09.044]
57 Lee YB, Ha Y, Chon YE, Kim MN, Lee JH, Park H, Kim KI, Kim SH, Rim KS, Hwang SG. Association between hepatic steatosis and the development of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B. *Clin Mol Hepatol* 2019; 25: 52-64 [PMID: 30360031 DOI: 10.3350/cmh.2018.0040]
58 Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016; 64: 73-84 [PMID: 26707365 DOI: 10.1002/hep.28431]
59 Li J, Zou B, Yeo YH, Feng Y, Xie X, Lee DH, Fujii H, Wu Y, Kam LY, Ji F, Li X, Chien N, Wei M, Ogawa E, Zhao C, Wu X, Stave CD, Henry L, Barnett S, Takahashi H, Furusyo N, Eguchi Y, Hsu YC, Lee TY, Ren W, Qin C, Jun DW, Toyoda H, Wong VW, Cheung R, Zhu Q, Nguyen MH. Prevalence, incidence, and outcome of non-alcoholic fatty liver disease in Asia, 1999-2019: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019; 4: 389-398 [PMID: 30902670 DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30039-1]
60 Wong MCS, Huang JLW, George J, Huang J, Leung C, Eslam M, Chan HLY, Ng SC. The changing epidemiology of liver

diseases in the Asia-Pacific region. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019; 16: 57-73 [PMID: 30158570 DOI: 10.1038/s41575-018-0055-0]
61 van Kleef LA, Choi HSJ, Brouwer WP, Hansen BE, Patel K, de Man RA, Janssen HLA, de Knegt RJ, Sonneveld MJ. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease increases risk of adverse outcomes in patients with chronic hepatitis B. *JHEP Rep* 2021; 3: 100350 [PMID: 34557660 DOI: 10.1016/j.jhepr.2021.100350]
62 Miao Z, Xie Z, Miao J, Ran J, Feng Y, Xia X. Regulated Entry of Hepatitis C Virus into Hepatocytes. *Viruses* 2017; 9 [PMID: 28486435 DOI: 10.3390/v9050100]
63 Sheikh MY, Choi J, Qadri I, Friedman JE, Sanyal AJ. Hepatitis C virus infection: molecular pathways to metabolic syndrome. *Hepatology* 2008; 47: 2127-2133 [PMID: 18446789 DOI: 10.1002/hep.22269]
64 Browning JD, Horton JD. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury. *J Clin Invest* 2004; 114: 147-152 [PMID: 15254578 DOI: 10.1172/JCI22422]
65 Ipsen DH, Lykkesfeldt J, Tveden-Nyborg P. Molecular mechanisms of hepatic lipid accumulation in non-alcoholic fatty liver disease. *Cell Mol Life Sci* 2018; 75: 3313-3327 [PMID: 29936596 DOI: 10.1007/s00018-018-2860-6]
66 Chen W, Li XM, Li AL, Yang G, Hu HN. Hepatitis C Virus Increases Free Fatty Acids Absorption and Promotes its Replication Via Down-Regulating GADD45α Expression. *Med Sci Monit* 2016; 22: 2347-2356 [PMID: 27381636 DOI: 10.12659/msm.899591]
67 d'Avigdor WMH, Budzinska MA, Lee M, Lam R, Kench J, Stapelberg M, McLennan SV, Farrell G, George J, McCaughan GW, Tu T, Shackel NA. Virus Genotype-Dependent Transcriptional Alterations in Lipid Metabolism and Inflammation Pathways in the Hepatitis C Virus-infected Liver. *Sci Rep* 2019; 9: 10596 [PMID: 31332246 DOI: 10.1038/s41598-019-46664-0]
68 Chaudhari R, Fouda S, Sainu A, Pappachan JM. Metabolic complications of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol* 2021; 27: 1267-1282 [PMID: 33833481 DOI: 10.3748/wjg.v27.i13.1267.]
69 Fabrizi F, Donato FM, Messa P. Hepatitis C and Its Metabolic Complications in Kidney Disease. *Ann Hepatol* 2017; 16: 851-861 [PMID: 29055921 DOI: 10.5604/01.3001.0010.5275]
70 Nevola R, Acierno C, Pafundi PC, Adinolfi LE. Chronic hepatitis C infection induces cardiovascular disease and type 2 diabetes: mechanisms and management. *Minerva Med* 2021; 112: 188-200 [PMID: 33205641 DOI: 10.23736/S0026-4806.20.07129-3]
71 Shyu YC, Huang TS, Chien CH, Yeh CT, Lin CL, Chien RN. Diabetes poses a higher risk of hepatocellular carcinoma and mortality in patients with chronic hepatitis B: A population-based cohort study. *J Viral Hepat* 2019; 26: 718-726 [PMID: 30739359 DOI: 10.1111/jvh.13077]
72 Rajkumar P, Dwivedi AK, Dodoo CA, Shokar NK, Salinas J, Lakshmanaswamy R. The association between metabolic syndrome and Hepatitis C virus infection in the United States. *Cancer Causes Control* 2020; 31: 569-581 [PMID: 32300943 DOI: 10.1007/s10552-020-01300-5]
73 Kim D, Touros A, Kim WR. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Metabolic Syndrome. *Clin Liver Dis* 2018; 22: 133-140 [PMID: 29128053 DOI: 10.1016/j.cld.2017.08.010]
74 Ambachew S, Eshetie S, Geremew D, Endalamaw A, Melku M. Prevalence of type 2 diabetes mellitus among hepatitis C virus-infected patients: a protocol for systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* 2019; 8: 60 [PMID: 30803444 DOI: 10.1186/s13643-019-0976-x]
75 Abdul-Ghani MA, Jayyousi A, DeFronzo RA, Asaad N, Al-Suwaidi J. Insulin Resistance the Link between T2DM and CVD: Basic Mechanisms and Clinical Implications. *Curr Vasc Pharmacol* 2019; 17: 153-163 [PMID: 29032755 DOI: 10.2174/1570161115666171010115119]
76 McGlynn EA, Adams JL, Kramer J, Sahota AK, Silverberg MJ, Shenkman E, Nelson DR. Assessing the Safety of Direct-Acting Antiviral Agents for Hepatitis C. *JAMA Netw Open* 2019; 2: e194765 [PMID: 31173117 DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.4765]
77 Kawagishi N, Suda G, Nakamura A, Kimura M, Maehara O, Suzuki K, Nakamura A, Ohara M, Izumi T, Umemura M, Nakai M, Sho T, Natsuizaka M, Morikawa K, Ogawa K, Kudo Y, Nishida M, Miyoshi H, Sakamoto N. Liver steatosis and dyslipidemia after HCV eradication by direct acting antiviral agents are synergistic risks of atherosclerosis. *PLoS One* 2018; 13: e0209615 [PMID: 30576386 DOI: 10.1371/journal.pone.0209615]
78 Petta S, Adinolfi LE, Fracanzani AL, Rini F, Caldarella R, Calvaruso V, Cammà C, Ciaccio M, Di Marco V, Grimaudo S, Licata A, Marrone A, Nevola R, Pipitone RM, Pinto A, Rinaldi L, Torres D, Tuttolomondo A, Valenti L, Fargion S, Craxì A. Hepatitis C virus eradication by direct-acting antiviral agents improves carotid atherosclerosis in patients with severe liver fibrosis. *J Hepatol* 2018; 69: 18-24 [PMID: 29505844 DOI: 10.1016/j.jhep.2018.02.015]
79 Sidorkiewicz M. Hepatitis C Virus Uses Host Lipids to Its Own Advantage. *Metabolites* 2021; 11 [PMID: 33925362 DOI: 10.3390/metabo11050273]
80 Adinolfi LE, Petta S, Fracanzani AL, Coppola C, Narciso V, Nevola R, Rinaldi L, Calvaruso V, Staiano L, Di Marco V, Marrone A, Pafundi PC, Solano A, Lombardi R, Sasso FC, Saturnino M, Rini F, Guerrera B, Troina G, Giordano M, Craxì A. Impact of hepatitis C virus clearance by direct-acting antiviral treatment on the incidence of major cardiovascular events: A prospective multicentre study. *Atherosclerosis* 2020; 296: 40-47 [PMID: 32005004 DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.01.010]
81 Eilami O, Nazari A, Dousti M, Sayehmiri F, Ghasemi M. Investigation of HIV/AIDS prevalence and associated risk factors among female sex workers from 2010 to 2017: a meta-analysis study. *HIV AIDS (Auckl)* 2019; 11: 105-117 [PMID: 31191036 DOI: 10.2147/HIV.S196085]
82 Papagianni M, Tziomalos K. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Patients with HIV Infection. *AIDS Rev* 2018; 20: 171-173 [PMID: 30264828 DOI: 10.24875/AIDSRev.18000008]
83 Polyzos SA, Perakakis N, Mantzoros CS. Fatty liver in lipodystrophy: A review with a focus on therapeutic perspectives of adiponectin and/or leptin replacement. *Metabolism* 2019; 96: 66-82 [PMID: 31071311 DOI: 10.1016/j.metabol.2019.05.001]
84 Rochira V, Guaraldi G. Growth hormone deficiency and human immunodeficiency virus. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2017; 31: 91-111 [PMID: 28477736 DOI: 10.1016/j.beem.2017.02.006]
85 Vallet-Pichard A, Mallet V, Pol S. Nonalcoholic fatty liver disease and HIV infection. *Semin Liver Dis* 2012; 32: 158-166 [PMID: 22760655 DOI: 10.1055/s-0032-1316471]
86 Boeckmans J, Natale A, Rombaut M, Buyl K, Rogiers V, De Kock J, Vanhaecke T, M Rodrigues R. Anti-NASH Drug Development Hitches a Lift on PPAR Agonism. *Cells* 2019; 9 [PMID: 31877771 DOI: 10.3390/cells9010037]
87 Zhang X, Wang Y, Qian D, Wang Z, Qin Z, Liu X, Liu T, Wang B. HCMV-encoded IE2 promotes NAFLD progression by up-regulation of SREBP1c expression in UL122 genetically modified mice. *Int J Clin Exp Pathol* 2018; 11: 4213-4220 [PMID: 31949816]
88 Combs JA, Norton EB, Saifudeen ZR, Bentrup KHZ, Katakam

PV, Morris CA, Myers L, Kaur A, Sullivan DE, Zwezdaryk KJ. Human Cytomegalovirus Alters Host Cell Mitochondrial Function during Acute Infection. *J Virol* 2020; 94 [PMID: 31694945 DOI: 10.1128JVI.01183-19]

89 The Lancet Gastroenterology Hepatology. Redefining non-alcoholic fatty liver disease: what's in a name? *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5: 419 [PMID: 32277896 DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30091-1]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2022 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

书讯



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

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

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2022年9月28日; 30(18): 795-802

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i18.795

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

基础研究 BASIC RESEARCH

新型系线式磁控胶囊内镜对猪食管和胃检查的可行性和安全性分析

李 燕, 闫婧爽, 闫 斌, 孟 科

李燕, 闫斌, 孟科, 解放军总医院第一医学中心消化内科医学部 北京市 100853

闫婧爽, 南开大学医学院 天津市 300071

李燕, 主治医师, 主要从事消化动力相关疾病和胶囊内镜方面的临床研究.

基金项目: 国家重点研发计划, No. 2019YFC0120303.

作者贡献分布: 此课题由孟科和闫斌设计; 孟科提供基金支持; 李燕和闫婧爽完成数据分析和论文写作; 孟科和闫斌完成动物实验操作.

通讯作者: 孟科, 主治医师, 100853, 北京市海淀区复兴路28号, 解放军总医院第一医学中心消化内科医学部. mengke301@126.com

收稿日期: 2022-06-29
修回日期: 2022-08-22
接受日期: 2022-09-20
在线出版日期: 2022-09-28

Feasibility and safety of a novel string magnetically controlled capsule endoscopy for esophageal and gastric examination in a porcine model

Yan Li, Jing-Shuang Yan, Bin Yan, Ke Meng

Yan Li, Bin Yan, Ke Meng, Department of Gastroenterology and Hepatology, The First Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Jing-Shuang Yan, School of Medicine, Nankai University, Tianjin 300071, China

Supported by: National Key R&D Program of China, No. 2019YFC0120303.

Corresponding author: Ke Meng, Attending Doctor, Department of Gastroenterology and Hepatology, The First Medical Center, Chinese PLA General Hospital, No. 28 Fuxing Road, Haidian District, Beijing 100853, China. mengke301@126.com

Received: 2022-06-29
Revised: 2022-08-22
Accepted: 2022-09-20
Published online: 2022-09-28

Abstract

BACKGROUND

Currently used magnetically controlled capsule gastroscope has many shortcomings, such as low resolution and frame rate, incomplete examination of the esophagus due to rapid passage, and risk of capsule retention. A novel string magnetically controlled capsule endoscopy with high frame rate and resolution can examine the esophagus comprehensively, and has no risk of capsule retention.

AIM

To verify the feasibility and safety of a novel string magnetically controlled capsule endoscopy for esophageal and gastric examination by animal experiments.

METHODS

Magnetically controlled capsule endoscopy (MCE) and traditional gastroscopy were performed on three Bama minipigs successively. The examination time for the esophagus and stomach was recorded. The MCE maneuverability and mucosal visualization in each part of the esophagus and stomach (upper, middle, and lower part of the esophagus, Z-line, and gastric cardia, fundus, body, angulus, antrum, and pylorus). Routine blood and biochemistry parameters of experimental animals before and after examination were analyzed, and adverse reactions occurring during the experiment were recorded.

RESULTS

Compared with traditional gastroscopy, MCE showed no significant difference in esophageal examination

time (104.67 s ± 7.02 s *vs* 88.33 s ± 3.51 s, P = 0.093). The gastric examination time of MCE was longer than that of traditional gastroscopy (25.67 min ± 5.69 min *vs* 6.00 min ± 1.00 min, P = 0.019). The MCE maneuverability and mucosal visualization were better in the esophagus, Z-line, and gastric body, antrum, and pylorus than in the gastric cardia and fundus. No obvious adverse reactions occurred in experimental animals.

CONCLUSION

The novel string magnetically controlled capsule endoscopy has satisfactory feasibility and safety for esophageal and gastric examination in the porcine model.

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

Key Words: Capsule endoscopy; Animal experimentation; Feasibility

Citation: Li Y, Yan JS, Yan B, Meng K. Feasibility and safety of a novel string magnetically controlled capsule endoscopy for esophageal and gastric examination in a porcine model. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(18): 795-802
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i18/795.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i18.795

摘要

背景

现有的磁控胶囊胃镜存在诸多不足, 如分辨率和拍摄帧率低, 通过食管时的速度不可控而无法全面观察食管, 且存在胶囊内镜滞留的风险. 新型系线式磁控胶囊内镜可实现高帧率、高分辨率, 能全面观察食管且无胶囊滞留风险.

目的

通过动物实验验证一种新型系线式磁控胶囊内镜对食管和胃检查的可行性和安全性.

方法

对3只巴马小型猪先后行磁控胶囊内镜和传统胃镜检查, 记录食管和胃的检查时间, 评估磁控胶囊内镜在食管和胃的各个部位(食管上、中、下段、齿状线、贲门、胃底、胃体、胃角、胃窦、幽门)的可控性和粘膜可视度.分析实验动物检查前、后的血常规和生化指标, 观察实验过程中的不良反应.

结果

与传统胃镜相比, 磁控胶囊内镜在食管检查时间上无显著差异(104.67 s±7.02 s *vs* 88.33 s±3.51 s, P = 0.093), 对胃的检查耗时较长(25.67 min±5.69 min *vs* 6.00 min±1.00 min, P = 0.019). 磁控胶囊内镜的可控性和粘膜可视度在食管、齿状线、胃体、胃窦及幽门处较好, 在贲门和胃底处稍差. 实验动物无明显不良反应发生.

结论

这一新型的系线式磁控胶囊内镜对猪食管和胃的检查具有良好的可行性和安全性.

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

关键词: 胶囊内镜; 动物实验; 可行性研究

核心提要: 本文通过动物实验验证了一款新型系线式磁控胶囊内镜具有良好的可控性和安全性, 该胶囊内镜具有高拍摄速度(30帧/秒)、高分辨率(1280 ppi×720 ppi)和可取出的特点, 能实现对食管和胃的全面观察, 并且没有胶囊滞留的风险.

文献来源: 李燕, 闫婧爽, 闫斌, 孟科. 新型系线式磁控胶囊内镜对猪食管和胃检查的可行性和安全性分析. 世界华人消化杂志 2022; 30(18): 795-802
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i18/795.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i18.795

0 引言

传统的电子胃镜检查是目前诊断和筛查上消化道疾病的主要手段, 但是作为一种侵入性检查, 其存在患者耐受度差, 合并出血、穿孔、误吸、心脑血管不良事件、交叉感染等风险的缺点. 胶囊内镜于2000年首次被批准用于临床, 由于其无痛苦、风险小、易被患者接受等特点在临床上被广泛用于小肠疾病的检查[1]. 早期的胶囊内镜是通过胃肠自身蠕动而被动地在胃肠道内推进, 其推进速度和方向不受人为控制, 无法对可疑病变或感兴趣区域反复观察, 因而不适用于推进速度特别快的食管和空间较大的胃部检查. 2006年Carpi等[2]首次提出磁控胶囊内镜的概念, 磁控胶囊内镜系统通过外部磁场控制装置操控胶囊内镜的运动, 使其能在胃内主动移动和改变方向, 同时结合患者的体位变化, 实现对胃内各个部位的充分观察, 弥补了传统胶囊内镜在胃腔内检查不可控的缺陷[3]. 目前已用于临床的磁控胶囊内镜系统有日本奥林巴斯和德国西门子公司联合开发的EndoCapsule MGCE系统, 韩国Intromedic公司的MircoCam-Navi系统、中国安翰科技公司的NaviCam系统、中国深圳资福公司的大圣磁控胶囊内镜系统和中国重庆金山公司的OMOM磁控胶囊胃镜系统[4,5]. 尽管现有的磁控胶囊内镜对胃部疾病诊断的特异性和敏感性均较高[5], 但仍存在诸多不足. 目前的磁控胶囊内镜均使用内置电池, 由于电池容量的限制导致其拍摄速度和分辨率均较低, 且现有的磁控胶囊内镜仍无法控制其在食管内的通过速度.

这些不足限制了磁控胶囊内镜探查食管和鉴别消化道黏膜微小病变的能力. 另外, 所有的无线胶囊内镜系统都存在胶囊滞留的风险, 总发生率达1.4%-2.6%[6]. 本研究的目的, 是通过动物实验验证一款新型的系线式、高帧率、高分辨率且无胶囊滞留风险的磁控胶囊内镜系统用于食管和胃检查的可行性和安全性.

1 材料与方法

1.1 材料 本研究中使用的胶囊内镜系统是由北京善行医疗科技有限公司研发的一款新型系线式磁控胶囊内镜系统, 该内窥镜系统由一次性无菌胶囊式内窥镜(图1A)、图像处理器(图1B)和磁控装置(图1C)三部分组成. 其中进入上消化道的一次性无菌胶囊式内窥镜由磁控胶囊内镜和超柔性导线两部分组成, 超柔性导线连接胶囊内镜和外置的电源系统, 为胶囊内镜提供电源, 并在完成检查后将胶囊内镜回收. 该胶囊内镜大小为25.0 mm×4.5 mm, 分辨率为1280 ppi×720 ppi, 拍摄速度为30帧/秒. 研究中使用的传统电子胃镜是由上海成运医疗器械公司生产的兽用电子胃镜(型号: GVE-68Q).

实验用巴马小型猪3只(由北京通和立泰生物科技有限公司提供), 雄性, 体重25 kg±5 kg. 动物术前禁食12 h, 禁水6 h. 手术麻醉: 舒泰50和拜特速眠新肌肉注射诱导麻醉, 采用左侧卧位将实验猪固定于操作台, 手术过程中使用异氟烷吸入麻醉, 术中常规生命体征监护. 动物实验在北京通和立泰生物科技有限公司模型动物中心开展, 动物实验伦理批号: IACUC-2021059.

1.2 方法 实验过程中的磁控胶囊内镜操作和传统胃镜操作由1名经过培训能熟练操作实验中所用的磁控胶囊内镜, 且有10年以上消化内镜操作经验的消化内科医师完成. 具体操作步骤如下: (1)将实验猪麻醉后经口插入胃管, 将祛粘液剂(链霉蛋白酶颗粒20000单位+碳酸氢钠1 g, 北京泰德制药)溶于80 mL温水中后经胃管注入胃内. 适当变换猪的体位, 使祛粘液剂与胃粘膜充分接触; (2)检查前经胃管向胃内缓慢注入清水约1000 mL, 以使胃腔充盈; (3)应用传统胃镜, 在异物钳的辅助下将系线式磁控胶囊内镜送至猪胃内, 然后通过体外磁控装置操控胶囊内镜按照贲门-胃底-胃体-胃角-胃窦-幽门的顺序观察胃粘膜, 通过超柔导线回收胶囊内镜时观察齿状线和食管粘膜(图2); (4)随后应用传统胃镜按上述步骤对实验猪食管和胃进行检查; (5)分别记录磁控胶囊内镜和传统胃镜检查胃和食管的时间.

1.3 可行性评价 对食管和胃的10个解剖部位(食管上段、中段、下段、齿状线、贲门、胃底、胃体、胃角、胃窦、幽门)进行胶囊内镜可控性和粘膜可视度评价, 可控性和可视度均按照优秀、良好、中等、较差4个等级进行评分(表1). 全面观察的定义为根据检查需要可随意旋转胶囊内镜观察方向, 且保持相对位置不变, 并能维持足够长的时间停留在目标位置, 以观察感兴趣区域.

1.4 安全性评价 术中监测试验动物的生命体征, 观察有无出血、穿孔、误吸等并发症. 在术前及术后第3天分别采血化验血常规和生化指标(肝肾功能相关指标), 记录术前及术后每天的行为活动和精神状态, 术后第3天处死动物, 解剖食管及胃, 评估有无试验相关损伤情况.

统计学处理 采用SPSS 23.0软件进行统计学分析, 检查时间、血常规及血生化指标等计量资料以mean±SD表示, 采用配对t检验进行比较. $P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 操作时间 磁控胶囊内镜和传统胃镜对实验动物食管的检查时间分别为104.67 s±7.02 s和88.33 s±3.51 s, 无显著差异($P = 0.093$). 对胃的检查时间分别为25.67 min±5.69 min和6.00 min±1.00 min, 磁控胶囊内镜对胃的检查时间要显著长于传统胃镜($P = 0.019$)(表2).

2.2 可行性评价 所有实验动物均顺利完成了磁控胶囊内镜检查和传统胃镜检查, 磁控胶囊内镜在食管、齿状线、胃窦及幽门处的可控性和粘膜可视度较高, 全部达到了优秀(图3, 视频1). 在贲门和胃底处磁控胶囊内镜的可控性和粘膜可视度稍差. 在粘膜可视度方面, 这两个部位的评分均为2分(良好, 可视度较好, 可观察到>75%的粘膜). 在可控性方面, 这两个部位均有一例仅为1分(中等, 目标部位能够出现在视野中, 但无法靠近和全面观察), 其余两例为2分(良好, 目标部位能够出现在视野中, 能靠近但无法全面观察)(表3).

2.3 安全性评价 所有实验动物在实验过程中均生命体征平稳, 均未发生出血、穿孔、误吸等并发症. 术后行为活动和精神状态无异常, 术前及术后3 d的血常规和生化指标无显著差异(表4). 解剖动物后显示食管、胃标本外观正常, 粘膜无破损、穿孔、灼伤等实验相关损伤(图4).

3 讨论

本研究通过动物实验, 初步评估了一种新型系线式磁控胶囊内镜对猪食管和胃检查的可行性和安全性. 结果显示该磁控胶囊内镜在食管、齿状线、胃窦及幽门等解剖部位具有很好的可控性和粘膜可视度. 通过外部磁控装置的引导, 能够操控胶囊内镜对上述部位进行全面观察, 能够完整显露上述部位的消化道管壁粘膜. 在贲门和胃底, 该磁控胶囊内镜的可控性和对粘膜的可视度相

表 1　磁控胶囊内镜可控性和粘膜可视度评价标准

评价指标	评价标准	等级	评分
胶囊内镜可控性	目标部位能够靠近并全面观察[a]	优秀	3
	目标部位能够出现在视野中, 能靠近但无法全面观察	良好	2
	目标部位能够出现在视野中, 但无法靠近和全面观察	中等	1
	无法操控胶囊内镜观察到目标部位	较差	0
粘膜可视度	可视度好, 可观察到目标解剖部位100%的粘膜	优秀	3
	可视度较好, 可观察到目标解剖部位 > 75%的粘膜	良好	2
	可视度一般, 可观察到目标解剖部位50%–75%的粘膜	中等	1
	可视度差, 可观察到目标解剖部位 < 50%的粘膜	较差	0

[a]: 根据检查需要可随意旋转胶囊内镜观察方向, 且保持相对位置不变, 并能维持足够长的时间停留在目标位置, 以观察感兴趣区域.

表 2　磁控胶囊内镜和传统胃镜检查食管和胃的时间

部位	胶囊内镜				传统胃镜				*t*值	*P*值
	动物1	动物2	动物3	mean ± SD	动物1	动物2	动物3	mean ± SD		
食管(s)	112	104	98	104.67 ± 7.02	88	85	92	88.33 ± 3.51	3.045	0.093
胃(min)	32	21	24	25.67 ± 5.69	7	5	6	6.00 ± 1.00	7.208	0.019

表 3　各例实验动物胶囊内镜可控性和粘膜可视性评分结果

部位	可控性评分[b]			可视度评分[b]		
	动物1	动物2	动物3	动物1	动物2	动物3
食管上段	3	3	3	3	3	3
食管中段	3	3	3	3	3	3
食管下段	3	3	3	3	3	3
齿状线	3	3	3	3	3	3
贲门	2	1	2	2	2	2
胃底	2	2	1	2	2	2
胃体	2	3	3	3	3	3
胃角	2	2	3	2	3	3
胃窦	3	3	3	3	3	3
幽门	3	3	3	3	3	3

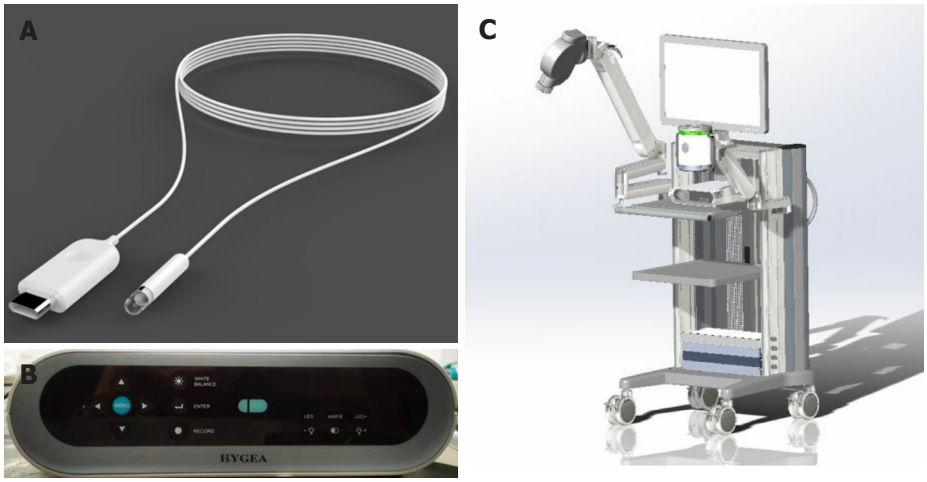
[b]: 3 = 优秀; 2 = 良好; 1 = 中等; 0 = 较差.

对较差, 仅能靠近相应部位但无法全面观察. 该磁控胶囊内镜检查食管所用的时间与传统胃镜类似, 而对胃的检查所需时间要大于传统电子胃镜, 在21 min-32 min之间. 在安全性方面, 所有实验动物在术中、术后都未出现与实验相关的并发症, 术后的采血化验显示血常规和肝肾功能相关指标与术前无明显差异.

由于重力和食管蠕动的作用, 传统的胶囊内镜在食管内的通过速度过快而无法对食管粘膜进行全面的检查. 为了克服上述不足, 提高胶囊内镜对食管检查的质量, Eliakim等[7]在2004年推出了具有双摄像头的食管胶囊内镜“PillCam ESO”, 改善了胶囊内镜对食管粘膜的可视度. 之后随着技术的改进, 拍摄速度达到35帧/秒的第三代食管胶囊内镜“PillCam UGI”于2016年被验证了用于食管检查的可行性[8]. 虽然上述食管胶囊内镜通过提高拍摄速度改善了对食管的检查质量, 但仍然无法使胶囊内镜在食管内主动运动并对可疑病变进行仔细观察. 国内廖专教授团队对现有的磁控胶囊胃镜进行了改良, 在安翰磁控胶囊胃镜上加装了一根可分离的系线, 通过系线牵拉可反复观察食管[9] . 但由于该胶囊内镜内置电池的限制, 依然存在拍摄速度慢(2帧/秒)和分辨率低(480 ppi×480 ppi)的不足, 限制了其对食管病变探查能力. 本研究中所使用的系线式磁控胶囊内镜, 通过导

表 4　各例动物实验前后血清化验指标结果

化验项目		术前				术后第3天				t值	P值
		动物1	动物2	动物3	mean ± SD	动物1	动物2	动物3	mean ± SD		
血常规	红细胞计数(×10^{12}/L)	7.24	7.35	6.75	7.11 ± 0.32	7.26	6.73	7.85	7.28 ± 0.56	−0.332	0.771
	血红蛋白(g/L)	144	138	140	140.67 ± 3.06	152	134	146	144.00 ± 9.17	−0.898	0.464
	白细胞计数(×10^{9}/L)	28.2	21.9	23.4	24.50 ± 3.29	32.0	19.8	21.3	24.37 ± 6.65	0.068	0.952
	血小板计数(×10^{9}/L)	341	359	366	355.33 ± 12.90	415	345	382	380.67 ± 35.02	−0.981	0.430
血生化	谷丙转氨酶(U/L)	48.4	38.3	40.3	42.33 ± 5.35	38.6	37.9	36.4	37.63 ± 1.12	1.714	0.229
	总蛋白(g/L)	74.3	76.2	76.9	75.80 ± 1.35	75.8	70.2	71.3	72.43 ± 2.97	1.382	0.301
	白蛋白(g/L)	37.6	37.5	40.1	38.40 ± 1.47	36.7	39.8	38.8	38.43 ± 1.58	−0.029	0.979
	肌酐(umol/L)	97.2	101	112	103.40 ± 7.69	124	152	100	125.33 ± 26.03	−1.195	0.354
	尿素氮(mmol/L)	7.5	6.5	4.8	6.27 ± 1.37	7.0	7.2	5.2	6.47 ± 1.10	−0.555	0.635



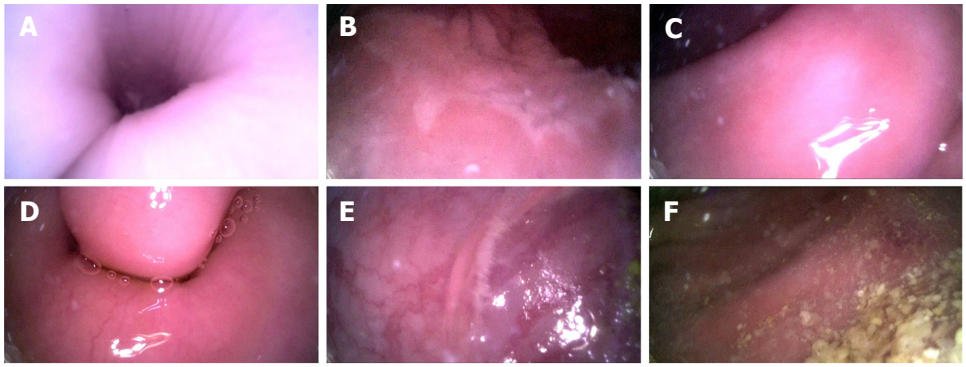
DOI: 10.11569/wcjd.v30.i18.795 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 1　新型系线式磁控胶囊内镜系统, 由一次性无菌胶囊式内窥镜、图像处理器和磁控装置三部分组成. A: 一次性无菌胶囊式内窥镜; B: 图像处理器; C: 磁控装置.



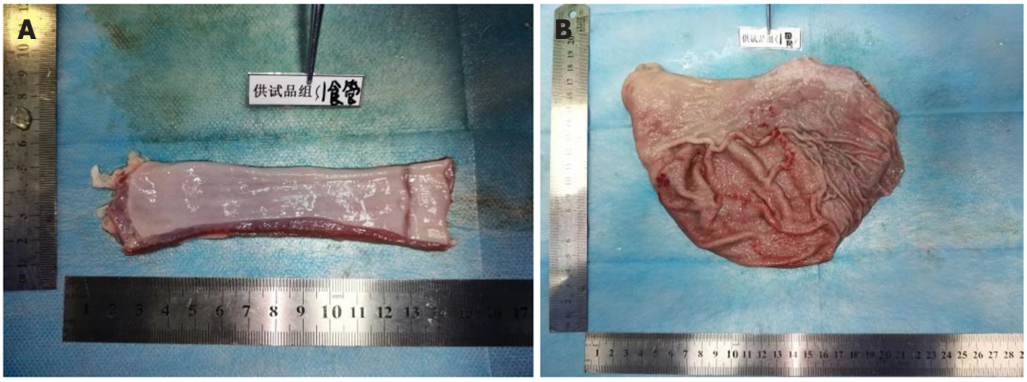
DOI: 10.11569/wcjd.v30.i18.795 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 2　系线式磁控胶囊内镜检查, 通过带有机械臂的永磁体控制胶囊内镜完成对实验动物食管和胃的检查.



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i18.795 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 3　磁控胶囊内镜在不同部位的粘膜可视情况. A: 食管; B: 贲门; C: 胃角; D:幽门; E: 胃底; F: 胃体.



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i18.795 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 4　解剖后的标本显示食管和胃粘膜无破损、穿孔、灼伤等实验相关损伤. A: 食管标本; B: 胃标本.

线提供电源从而摆脱了电池的限制, 实现了高拍摄速度(30帧/秒)和高分辨率(1280 ppi×720 ppi), 同时可以通过导线控制胶囊内镜在食管内通过的速度, 可反复观察和在局部停留仔细观察感兴趣区域, 对食管的检查达到了类似于传统胃镜检查的效果.

胃的结构与小肠相比, 空间更大且不规则, 因而传统的被动式胶囊内镜无法实现对胃腔的全面检查. 随着磁控技术应用到胶囊内镜中, 现有的多款磁控胶囊内镜可通过外部磁体对胶囊内镜进行主动控制, 从而实现对胃内各个方向的全面观察, 其对胃腔检查的安全性和有效性已经得到了充分的验证[10-13]. 国内廖专教授团队报道的一项多中心临床研究显示, 磁控胶囊胃镜对胃局灶性病变诊断的灵敏度和特异度分别达到了90.4%和94.7%, 验证了磁控胶囊胃镜诊断胃疾病的准确性[10]. 本研究中所使用的系线式磁控胶囊内镜, 通过固定于外部机械臂上的永磁体对胶囊内镜进行操控, 实现了对胃内各个解剖部位良好的可控性和粘膜可视度, 尤其是胃下部区域(胃体下部、胃角、胃窦和幽门). 既往的研究显示, 由于贲门和胃底等胃上部区域解剖位置的特殊性和粘液残留等因素, 磁控胶囊内镜在这些部位的可控性和粘膜可视度要低于胃下部[14], 本研究使用的磁控胶囊内镜在猪胃内的检查情况也是如此, 在胃下部的可控性和可视度要优于胃上部. 在人体检查中, 可通过变化受试者体位、追加饮水、加服祛泡剂等方法改善胃上部的检查效果.

胶囊内镜本身具有较高的安全性, 无创、耐受性好是其突出的特点. 本研究中使用的系线式磁控胶囊内镜显示出了良好的稳定性和安全性, 在实验中无机械故障出现, 实验动物在术中及术后均未出现明显不良反应. 胶囊滞留是目前应用于临床的各型磁控胶囊内镜的主要并发症, 一旦出现胶囊滞留, 则需要通过小肠镜或外科手术来将胶囊取出, 因而限制了合并有胃肠道梗阻、狭窄的患者接收磁控胶囊内镜检查. 本研究中的系线式磁控胶囊内镜在完成上消化道检查后, 可通过导线将胶囊内镜取出, 从而消除了胶囊滞留的风险.

4 结论

综上所述, 本研究通过动物实验, 验证了一款新型的系线式磁控胶囊内镜在对食管和胃的检查方面具有良好的可行性和安全性, 为进一步的临床试验提供了依据.

5 志谢

感谢史岩、王闯、杨菲、杨飞霞在动物试验中给予的大力支持和帮助.

文章亮点

实验背景

传统电子胃镜检查会对患者造成明显的不适感, 患者耐受度差.现有的磁控胶囊内镜安全、舒适, 对胃部病变的检出率接近传统胃镜检查, 但依然存在许多不足, 如由于受到内置电池的限制导致拍摄速度慢, 分辨率低, 由于在食管内通过速度过快而无法全面观察食管等不足, 且存在胶囊内镜滞留的风险.

实验动机

为了克服现有磁控胶囊内镜的不足, 本研究开发了一种新型的系线式磁控胶囊内镜系统.该胶囊内镜由超柔导线连接外置电源提供电力, 能实现高帧率(30帧/秒)和高分辨率(1280 ppi×720 ppi). 并能通过超柔导线控制胶囊内镜通过食管的速度, 从而实现对食管全面的观察. 检查结束后可通过导线将胶囊内镜回收, 消除了胶囊内镜滞留的风险.

实验目标

通过动物实验验证这款新型系线式磁控胶囊内镜对食管和胃检查的可行性和安全性, 为后续的临床试验提供理论基础.

实验方法

采用自身对照的动物实验, 实验动物为巴马小型猪. 对3只猪先后行磁控胶囊内镜和传统电子胃镜检查, 记录食管和胃的检查时间, 评估磁控胶囊内镜在食管和胃的各个部位(食管上、中、下段、齿状线、贲门、胃底、胃体、胃角、胃窦、幽门)的可控性和粘膜可视度. 分析实验动物检查前、后的血常规和生化指标, 观察和记录实验过程中的不良反应.

实验结果

与传统电子胃镜相比, 新型系线式磁控胶囊内镜在食管检查时间上无显著差异(108.00 s± 12.49 s *vs* 71.67 s±6.51 s, $P = 0.242$), 对胃的检查耗时较长(25.67 min±5.69 min *vs* 6.00 min± 1.00 min, $P = 0.019$). 磁控胶囊内镜的可控性和粘膜可视度在食管、齿状线、胃体、胃窦及幽门处较好, 在贲门和胃底处稍差. 实验动物在检查中和检查后无明显不良反应发生.

实验结论

这款新型系线式磁控胶囊内镜在对猪食管和胃的检查中具有良好的可控性和粘膜可视度, 能够全面观察猪食管和大部分胃粘膜, 对猪食管和胃的检查具有良好的可行性和安全性.

展望前景

本研究通过小样本动物实验验证了新型系线式磁控胶囊内镜对猪食管和胃检查的可行性和安全性, 为以后的临床试验提供了良好的理论基础. 将通过后续大样本的临床实验进一步验证该款磁控胶囊内镜诊断人食管和胃疾病的有效性和安全性, 有望为临床提供一款用于上消化道检查的高清、无痛苦和无胶囊滞留风险的磁控胶囊内镜.

6 参考文献

1 廖专, 李兆申. 胶囊内镜廿年之发展: 弱冠之年, 而立之心. 中华内科杂志 2020; 59: 89-94 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2020.02.001]
2 Carpi F, Galbiati S, Carpi A. Magnetic shells for gastrointestinal endoscopic capsules as a means to control their motion. *Biomed Pharmacother* 2006; 60: 370-374 [PMID: 16935464 DOI: 10.1016/j.biopha.2006.07.001]
3 Slawinski PR, Obstein KL, Valdastri P. Capsule endoscopy of the future: What's on the horizon? *World J Gastroenterol* 2015; 21: 10528-10541 [PMID: 26457013 DOI: 10.3748/wjg.v21.i37.10528]
4 闫婧爽, 闫斌, 孟科. 上消化道胶囊内镜现状及研究进展. 世界华人消化杂志 2021; 29: 960-965 [DOI: 10.11569/wcjd.v29.i16.960]
5 国家消化系统疾病临床医学研究中心(上海), 国家消化内镜质控中心, 中华医学会消化内镜学分会胶囊内镜协作组, 上海市医学会消化内镜专科分会胶囊内镜学组. 中国磁控胶囊胃镜临床应用指南(2021, 上海). 中华消化内镜杂志 2021; 38: 949-963 [DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20210522-00329]
6 Liao Z, Gao R, Xu C, Li ZS. Indications and detection, completion, and retention rates of small-bowel capsule endoscopy: a systematic review. *Gastrointest Endosc* 2010; 71: 280-286 [PMID: 20152309 DOI: 10.1016/j.gie.2009.09.031]
7 Eliakim R, Yassin K, Shlomi I, Suissa A, Eisen GM. A novel diagnostic tool for detecting oesophageal pathology: the PillCam oesophageal video capsule. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 1083-1089 [PMID: 15569110 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2004.02206.x]
8 Ching H-L, Phillips V, Healy A, Sidhu R, McAlindon M. PTH-022 A Novel Experience of The Pillcam® ESO 3 Capsule Endoscope In Patients Unwilling To Undergo Conventional Upper GI Endoscopy. *Gut* 2016; 65(Suppl 1): A228-A228. [DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312388.427]
9 Chen YZ, Pan J, Luo YY, Jiang X, Zou WB, Qian YY, Zhou W, Liu X, Li ZS, Liao Z. Detachable string magnetically controlled capsule endoscopy for complete viewing of the esophagus and stomach. *Endoscopy* 2019; 51: 360-364 [PMID: 30822803 DOI: 10.1055/a-0856-6845]
10 Liao Z, Hou X, Lin-Hu EQ, Sheng JQ, Ge ZZ, Jiang B, Hou XH, Liu JY, Li Z, Huang QY, Zhao XJ, Li N, Gao YJ, Zhang Y, Zhou JQ, Wang XY, Liu J, Xie XP, Yang CM, Liu HL, Sun XT, Zou WB, Li ZS. Accuracy of Magnetically Controlled Capsule Endoscopy, Compared With Conventional Gastroscopy, in Detection of Gastric Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 1266-1273.e1 [PMID: 27211503 DOI: 10.1016/j.cgh.2016.05.013]

11 Rahman I, Pioche M, Shim CS, Lee SP, Sung IK, Saurin JC, Patel P. Magnetic-assisted capsule endoscopy in the upper GI tract by using a novel navigation system (with video). *Gastrointest Endosc* 2016; 83: 889-895.e1 [PMID: 26405045 DOI: 10.1016/j.gie.2015.09.015]
12 Rauya E, Sha O, Darwazeh R, Zhang BQ. Efficacy and safety of magnetic guided capsule gastroscopy in gastric diseases. *Acta Gastroenterol Belg* 2019; 82: 507-513 [PMID: 31950806]
13 Lai HS, Wang XK, Cai JQ, Zhao XM, Han ZL, Zhang J, Chen ZY, Lin ZZ, Zhou PH, Hu B, Li AM, Liu SD. Standing-type magnetically guided capsule endoscopy versus gastroscopy for gastric examination: multicenter blinded comparative trial. *Dig Endosc* 2020; 32: 557-564 [PMID: 31483889 DOI: 10.1111/den.13520]
14 顾元婷, 朱曙光, 苏松, 杜寒, 于金, 赵朕华, 安薇, 苏晓菊, 赵安静, 廖专. 磁控胶囊内镜500例胃部检查的临床应用分析. 中华消化内镜杂志 2016; 33: 778-783 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2016.11.012]

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

2 稿件修改

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

3 版权

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2022年9月28日; 30(18): 803-809

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i18.803

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

H101对胃癌细胞增殖、迁移、凋亡的调控作用及其相关机制研究

邵 苏, 徐鹏飞, 占小平

邵苏, 浙江中医药大学(淳安县第一人民医院)普外科 浙江省杭州市 310053

徐鹏飞, 占小平, 淳安县第一人民医院普外科 浙江省杭州市 311700

邵苏, 本科, 副主任医师, 研究方向为普外科.

基金项目: 杭州市医药卫生科技项目, No. B20210327.

作者贡献分布: 邵苏负责研究设计、数据分析和文章撰写; 徐鹏飞负责实验的操作; 占小平负责提供实验仪器和试剂.

通讯作者: 占小平, 主任医师, 311700, 鸟湖镇环湖北路1869号, 淳安县第一人民医院普外科. zhanpi832165@163.com

收稿日期: 2022-04-27
修回日期: 2022-07-22
接受日期: 2022-09-20
在线出版日期: 2022-09-28

Effects of H101 on proliferation, migration, and apoptosis of gastric cancer cells and underlying mechanisms

Su Shao, Peng-Fei Xu, Xiao-Ping Zhan

Su Shao, Zhejiang Chinese Medical University (Department of General Surgery of Chun An First People's Hospital), Hangzhou 310053, Zhejiang Province, China

Peng-Fei Xu, Xiao-Ping Zhan, Department of General Surgery, Chun An First People's Hospital, Hangzhou 311700, Zhejiang Province, China

Supported by: Hangzhou Medical and Health Science and Technology Project, No. b20210327.

Corresponding author: Xiao-Ping Zhan, Chief Physician, Department of General Surgery, Chun An First People's Hospital, No. 1869 Huanhu North Road, Hudao Town, Hangzhou 311700, Zhejiang Province, China. zhanpi832165@163.com

Received: 2022-04-27
Revised: 2022-07-22
Accepted: 2022-09-20
Published online: 2022-09-28

Abstract

BACKGROUND

As a new means of cancer treatment, oncolytic virus has the characteristics of rapid efficacy, strong targeting, and no cytotoxicity. H101, as a commercially marketed oncolytic virus, has shown stable anticancer effect, which provides a possibility for the treatment of peritoneal metastasis in patients with advanced gastric cancer.

AIM

To investigate the effects of H101 on proliferation, migration, and apoptosis of gastric cancer cells and the underlying mechanisms.

METHODS

The gastric cancer cell lines BGC-823 and SGC-7901were cultured in 6-well plates, and H101 with multiplicity of infection (MOI) values of 1, 5, 10, and 15 were added, respectively. After treatment for 48 h, MTS method was used to detect the cell survival rate, and Western blot was used to detect the expression of E1A. SGC-7901 cells were then selected and cell mobility was detected by the scratch test. Hoechst33342 dye was used to observe the formation of apoptotic bodies after treatment with H101 for 48 h. The expression of apoptosis-related proteins was detected by Western blot.

RESULTS

Western blot analysis showed that EIA expression in cells treated with H101 was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). MTS assay showed that H101

with an MOI value of 15 could more significantly kill BGC-823 and SGC-79012 cells *in vitro* than in that with an MOI value of 1 ($P < 0.05$). After 48 h, the migration distance of cells in the MOI = 5, MOI = 10, and MOI = 15 groups was significantly lower than that of the control group and MOI = 1 group ($P < 0.05$). Compared with the MOI = 1 group, the MOI = 5, MOI = 10, and MOI = 15 groups had significantly more apoptotic bodies ($P < 0.05$), and the expression levels of Bcl-2, Bax, and Caspase were significantly higher in the MOI = 5, MOI = 5, and MOI = 10 groups than in the control group and MOI = 1 group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

H101 can inhibit the proliferation and migration of gastric cancer cells, increase the expression of apoptosis-related proteins, and accelerate the apoptosis of gastric cancer cells.

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

Key Words: H101; Gastric cancer; Proliferation; Migration; Apoptosis

Citation: Shao S, Xu PF, Zhan XP. Effects of H101 on proliferation, migration, and apoptosis of gastric cancer cells and underlying mechanisms. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(18): 803-809
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i18/803.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i18.803

摘要

背景

溶瘤病毒作为治疗癌症的新手段, 具有疗效快, 靶向性强, 无细胞毒性等特点, H101作为商品化上市的溶瘤病毒表现出了稳定的抗癌特效, 为中晚期胃癌患者的腹膜转移治疗提供了可能.

目的

探讨H101对胃癌细胞增殖、迁移、凋亡的调控作用及其相关机制研究.

方法

将BGC-823和SGC-7901两种胃癌细胞系培养在6孔板中, 分别加入感染复数(multiplicity of infection, MOI)值为1、5、10、15的H101, 作用48 h后, 用MTS法检测细胞的存活率, 免疫印迹法(western blot, WB)检测腺病毒早期区1(adenovirus early region 1, E1A)的表达. 选取SGC-7901细胞, 用划痕法检测各组细胞48 h的迁移率, Hoechst33342染液, 观察H101作用48 h后凋亡小体的形成情况. Western blot检测细胞凋亡相关蛋白的表达.

结果

WB结果显示, H101中的EIA表达量比对照组更高, 差异具有统计学意义($P<0.05$). MTS结果显示与MOI值为1时相比, MOI值为15的时候, H101在体外可以明显杀伤BGC-823和SGC-79012种胃癌肿瘤细胞($P<0.05$). 在增殖实验中发现相对于BGC-823细胞, SGC-7901细胞对H101的敏感性更差, 因此选取敏感性相对较差的SGC-7901细胞作为研究重点. 48 h后, 与对照组和MOI = 1组的迁移距离相比, MOI = 5组, MOI = 10组和MOI = 15组的迁移距离明显更低, (P均<0.05). 与MOI = 1组相比, MOI = 5、MOI = 10和MOI = 15组的凋亡小体数量更多(P均<0.05), 与对照组和MOI = 1组相比, MOI = 5、MOI = 5和MOI = 10组的B淋巴细胞瘤-2蛋白(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)表达量较低(P均<0.05), 而凋亡蛋白(BCL2-associated X, Bax)、半胱氨酸蛋白酶-3(cysteinyl aspartate specific proteinase-3, Caspase-3)表达量均更高(P均<0.05).

结论

H101能够抑制胃癌细胞的增殖、迁移, 提高细胞凋亡相关蛋白的表达量, 加速细胞的凋亡.

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

关键词: H101; 胃癌; 增殖; 迁移; 凋亡

核心提要: 溶瘤病毒在一定的感染复数(multiplicity of infection, MOI)值下, 通过影响Caspase信号通路的相关蛋白, 对胃癌细胞作用48 h能够有效抑制胃癌细胞的增值和转移, 并促进癌细胞的凋亡.

文献来源: 邵苏, 徐鹏飞, 占小平. H101对胃癌细胞增殖、迁移、凋亡的调控作用及其相关机制研究. 世界华人消化杂志 2022; 30(18): 803-809
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i18/803.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i18.803

0 引言

胃癌(gastric cancer, GC)是消化系统常见的恶性肿瘤. 据美国癌症学会2018年全球癌症统计数据报告, 2018年全球胃癌发病率第6位, 死亡率第2位. 据中国癌症中心2019年发布的年度报告, 在我国胃癌高居恶性肿瘤发病率第2位,死亡率第3位[1,2]. 胃癌患者由于缺乏有效筛查手段, 通常在被诊断时就是晚期阶段, 或已发生远处转移而失去手术根治的机会. 胃癌腹膜转移是晚期胃癌患者首要死亡原因之一, 也是临床胃癌治疗的难点. 对于胃癌腹膜转移的患者, 化疗药物是治疗的首要选择. 面临着毒副作用大、治愈率低、易出现药物耐受等问题[3,4]. 溶瘤病毒作为有效抗癌剂, 在治疗胃癌的腹膜转移, 加快肿瘤的消退速度中展现了不错的效果. 但是给药方式也是治疗胃癌中非常重要的环节, 相比较其他给药方式, 反复腹膜内给药更适应临床环境[5]. 在临床试验中, H101在显示了良好的抗肿瘤疗效和安全性, 其上市后临床应

用显示对头颈部肿瘤、肝癌、胰腺癌等消化道肿瘤均有良好的治疗效果[6,7]. H101是第一个在全球批准上市的溶瘤病毒类抗肿瘤新药, 但是目前尚无将其用于治疗胃癌腹膜转移模型的相关报道. 因此, 本研究通过溶瘤病毒H101对胃癌细胞的体外作用, 观察其对胃癌细胞的影响, 并探讨发生机制, 以期为胃癌腹膜转移患者的治疗提供依据.

1 材料和方法

1.1 材料 BGC-823细胞系(ATCC), SGC-7901(ATCC), MTS检测试剂盒(Abcam), Hoechst33342荧光染料(北京索莱宝), 鼠抗人E1A、B淋巴细胞瘤-2蛋白(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)、凋亡蛋白(BCL2-associated X, Bax)、半胱氨酸蛋白酶-3(cysteinyl aspartate specific proteinase, Caspase-3)的特异性抗体(Abcam), 羊抗鼠辣根过氧化物酶标记的二抗(Abcam), H101(上海三维生物技术有限公司, 规格: 5.0×10^{11}/支).

1.2 方法

1.2.1 MTS检测细胞活率: 取对数生长期的胃癌细胞, 消化收集细胞, 调整细胞浓度, 接种至96孔板, 每孔10^3个细胞, 贴壁过夜; 加入不同浓度的H101[感染复数(multiplicity of infection, MOI)值分别为1、5、10、15], 继续培养48 h, 加入MTS, 继续培养4 h后用酶标仪检测吸光值. 将不加H101的对照组看做100%, 各个浓度组的吸光度与对照组的比值, 即为细胞存活率. MOI值 = 病毒滴度×病毒体积/细胞个数.

1.2.2 细胞划痕实验: 先用marker笔在6孔板背后, 用直尺比着, 均匀地划横线, 大约每隔0.5 cm-1 cm一道, 横穿过孔. 每孔至少穿过5条线. 每孔加入约5×10^5个细胞, 培养过夜. 第二天用枪头比着直尺, 尽量垂直于背后的横线划痕. 用PBS洗细胞3次, 去除划下的细胞, 加入不同浓度的H101(MOI值分别为1、5、10、15)和无血清培养基. 放入37 ℃, 5% CO_2培养箱培养, 48 h后取样, 拍照, 每孔随机选择5处计算划痕宽度, 取平均值.

1.2.3 Hoechst33342染色检测细胞凋亡: 胃癌细胞BGC-823接种于24孔细胞板的细胞爬片上, 每孔2×10^4个细胞, 加入不同浓度的溶瘤腺病毒H101(MOI值分别为1、5、10、15)处理48 h. 向24孔板中加入Hoechst33342染液, 避光室温染色10 min, 滴加含有DAPI(4,6-diamino-2-phenyl indole)的封片剂于载玻片上, 随后放上细胞爬片进行封片操作, 荧光显微镜下观察, 结果显示H101可以有效诱导凋亡小体的形成.

1.2.4 Western blot检测细胞相关蛋白的表达: 取对数生长期的胃癌细胞, 消化收集细胞, 调整细胞浓度, 接种至6孔板, 每孔10^5个细胞, 贴壁过夜; 加入不同浓度的H101(MOI值分别为1、5、10、15)继续培养48 h; 利用RIPA(Radio Immunoprecipitation Assay)裂解液提取细胞总蛋白, 进行Western blot, 检测Bcl-2、Bax和Caspase-3通路的表达调控作用.

统计学处理 用SPSS 25.0统计学软件分析, 计量资料用mean±SD表示, 方差齐性行F检验, 符合正态分布行t检验, 其余行校正t检验. 计数资料用%表示, 行χ^2检验, P<0.05表示有统计学意义.

2 结果

2.1 H101对胃癌细胞增殖的影响 溶瘤腺病毒H101处理48 h后, 把对照组看做100%, MTS结果显示与MOI值为1时相比, MOI值为15的时候, H101在体外可以明显杀伤BGC-823和SGC-79012种胃癌肿瘤细胞, 差异具有统计学意义($P_{BGC-823}$ = 0.024, $P_{SGC-79012}$ = 0.004), 如图1. Western blot检测E1A表达情况, 进而验证H101可以在胃癌细胞中有效复制(图2). 在增殖实验中发现相对于BGC-823细胞, SGC-7901细胞对H101的敏感性更差, 因此选取敏感性较差的SGC-7901细胞作为研究重点.

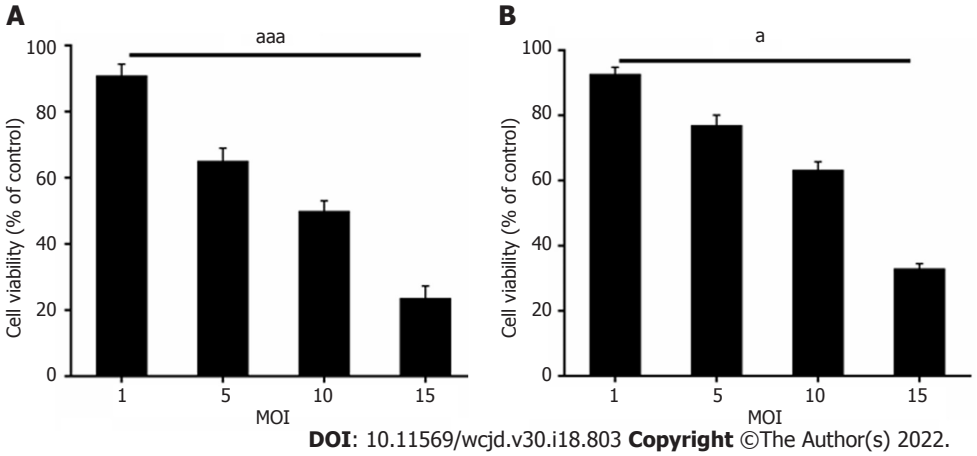
2.2 H101对胃癌细胞迁移能力的影响 48 h后, 与对照组的迁移距离(0.42±0.07) mm和MOI = 1组的迁移距离(0.38±0.08) mm相比, MOI = 5组, MOI = 10组和MOI = 15组的迁移距离(0.25±0.05) mm, (0.15±0.04) mm, (0.16±0.04) mm明显更低,, (P_{MOI5} = 0.032, P_{MOI10} = 0.022, P_{MOI15} = 0.026), 如图3.

2.3 H101对胃癌细胞凋亡的影响 48 h后, 与MOI = 1组相比, MOI = 5、MOI = 10和MOI = 15组的凋亡小体数量更多(P_{MOI5} = 0.044, P_{MOI10} = 0.035, P_{MOI15} = 0.021), 如图4.

2.4 Western blot检测细胞凋亡相关蛋白 与对照组和MOI = 1组相比, MOI = 5、MOI = 5和MOI = 10组的Bcl-2表达量较低(P_{MOI5} = 0.035, P_{MOI10} = 0.028, P_{MOI15} = 0.016); 而Bax表达量更高(P_{MOI5} = 0.036, P_{MOI10} = 0.021, P_{MOI15} = 0.019); Caspase-3表达量更高(P_{MOI5} = 0.035, P_{MOI10} = 0.027, P_{MOI15} = 0.011), 如图5.

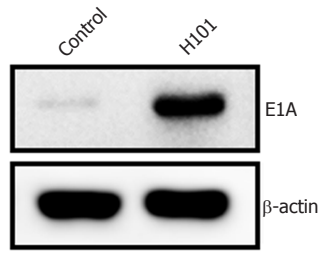
3 讨论

胃癌腹膜转移的具体机制尚未完全明确, 目前大多数学者较为认同的发病机制为“种子土壤”学说[8,9]. 早期胃癌腹膜转移无明显的症状, 很难被检测. 晚期的腹膜转移容易被检测, 但术后效果差. 常用的腹膜转移检测方法有影像学检查、腹腔冲洗液细胞学检查、标记物检测等, 但都不能作为唯一的诊断依据, 需要多种方法共同诊断做出精确的判断[10,11]. 由于胃癌患者发生腹膜转移治疗效果不佳且预后效果差, 因此腹膜转移的发生机制、诊断以及治疗方案问题亟待解决. 研究显示, 化



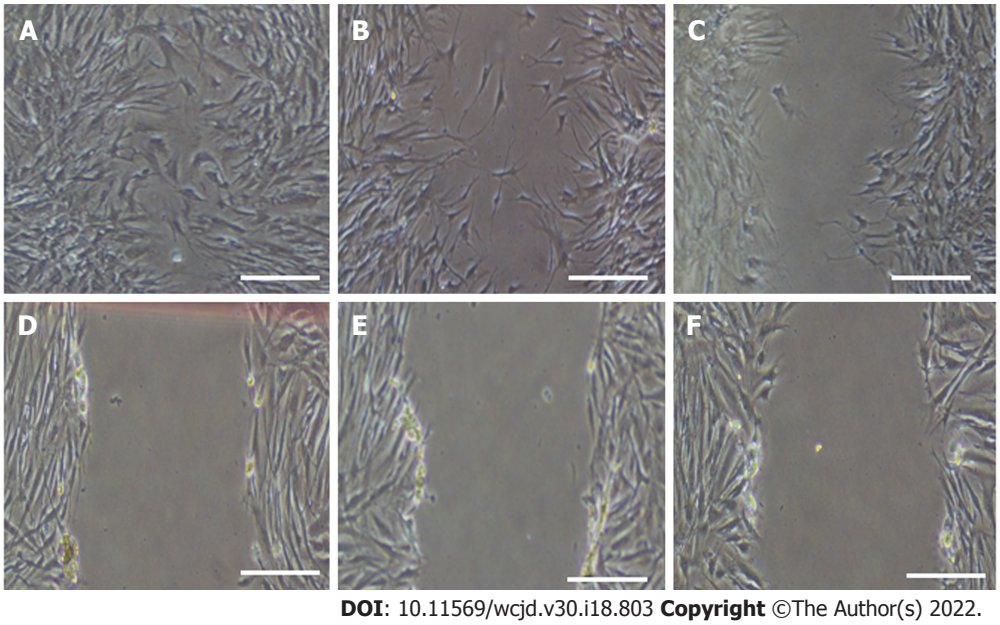
DOI: 10.11569/wcjd.v30.i18.803 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 1　四氮唑蓝颜化合物MTS检测胃癌细胞存活率. A: 人胃腺癌细胞−823; B: BGC−823; 人胃腺癌细胞−7901(SGC−7901). 与MOI = 1组相比, $^{a}P<0.05$, $^{aaa}P<0.005$. MOI: 感染复数.



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i18.803 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

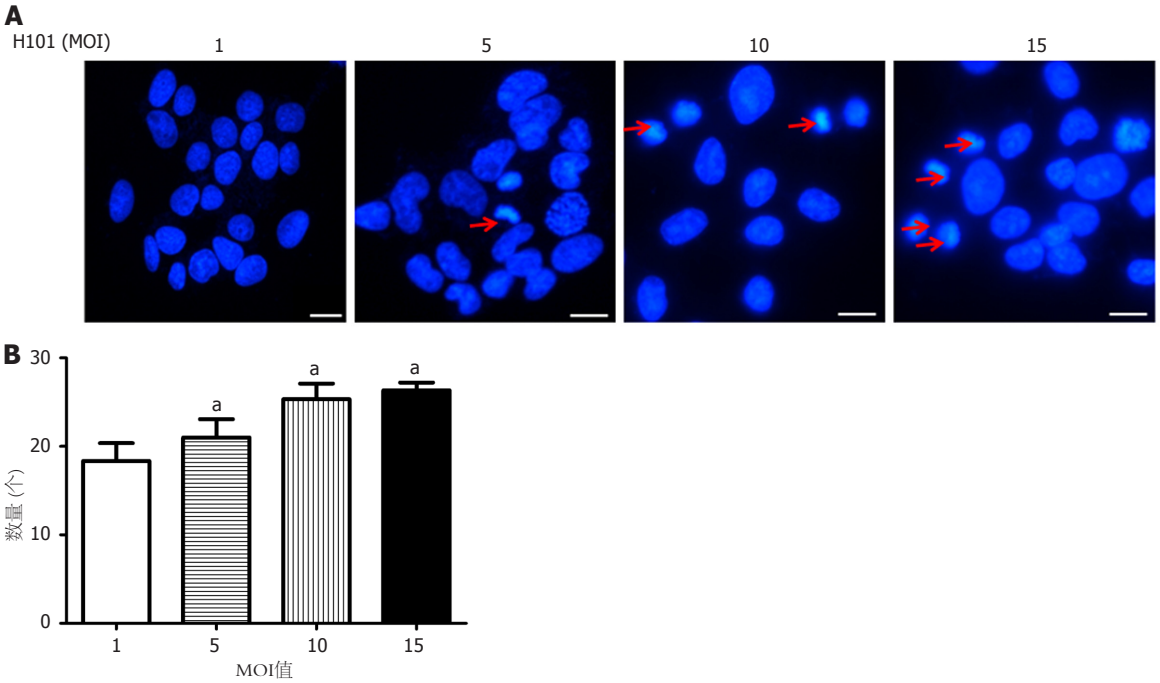
图 2　Western blot检测E1A表达.



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i18.803 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

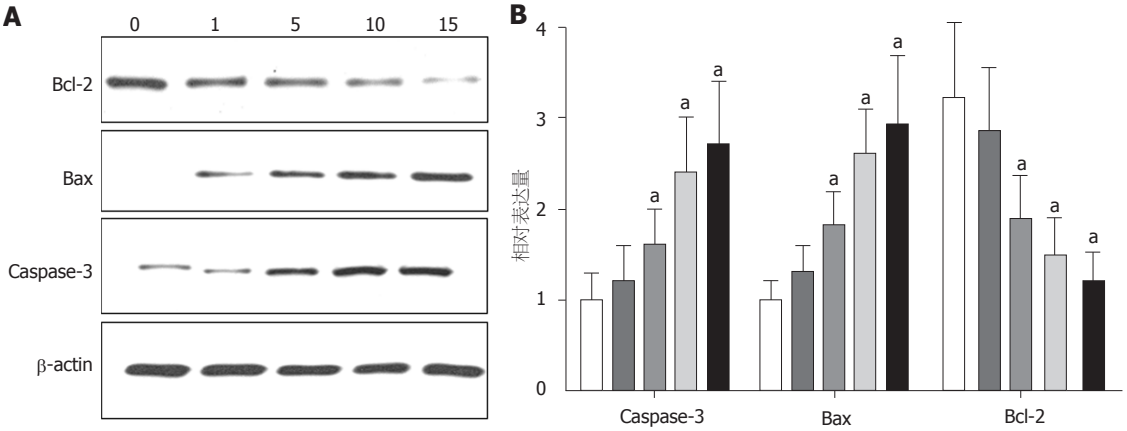
图 3　划痕实验检测细胞的迁移能力. A: 对照组; B: MOI = 1; C: MOI = 5; D: MOI = 10; E: MOI = 15; F: 0H的划痕. 图示长度为200 μm. MOI: 感染复数.

疗、腹腔灌注化疗、腹腔热灌注化疗、免疫治疗及手术等多种方法联合进行预防式治疗及治疗, 提高患者的生存质量. 溶瘤病毒(oncolytic virus, OV)是指一类天然或者经过基因改造后可以特异性靶向和杀死癌细胞的病



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i18.803 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 4　细胞凋亡情况. A: Hoechst33342染色. 图示长度为100 μm; B: 凋亡小体统计结果. 与MOI = 1组相比, $^{a}P<0.05$. MOI: 感染复数.



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i18.803 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 5　细胞相关凋亡蛋白的表达. A: Western Blot结果; B: 各组凋亡蛋白的相对表达量. 与MOI = 1组相比, $^{a}P<0.05$. MOI: 感染复数. Bcl-2: B淋巴细胞瘤-2蛋白; Bax: 凋亡蛋白; Caspase-3: 半胱氨酸蛋白酶-3.

毒, 同时它还能激发免疫反应, 吸引更多免疫细胞来继续杀死残余癌细胞[12,13]. 相较于其他肿瘤免疫疗法, 溶瘤病毒具有杀伤效率高、靶向性好、副作用小、多种肿瘤杀伤途径以避免耐药性以及成本低廉等优点[14,15]. 因此, 溶瘤病毒疗法作为一种新型癌症治疗策略, 在癌症治疗领域受到越来越多的关注. 目前已在多种体内肿瘤模型和临床试验中得到证实溶瘤病毒在肿瘤治疗中具有良好的安全性和耐受性.

H101为的线性双链DNA病毒, 删除了E1B-55KD基因和E3部分基因片段的人5型腺病毒. E1B-55KD可以抑制p53, 利于病毒复制、并协助晚期mRNA的出核转录翻译, 删除后P53将导致细胞周期停滞或诱导凋亡, 阻碍病毒复制并影响晚期mRNA出核. 肿瘤细胞由于遗传的不稳定性, 细胞核的核孔变大, 弥补E1B-55KD的作用, 即使病毒删除了E1B-55KD, 病毒晚期mRNA的出核仍不受影响, 可顺利完成复制. E3主要是破坏宿主的免疫防御机制, 删除后将会增强溶瘤反应, 提高免疫诱导能力, 杀死肿瘤细胞, 诱导全身、长期特异性抗肿瘤免疫反[16,17]. Kawaguchi等[18]将溶瘤病毒作为有效抗癌剂治疗胃癌腹膜转移, 发现肿瘤消退程度增加, 同时也验证了相比于其他给药方式, 反复腹膜内给药更适应临床环境. 在临床试验中, H101在显示了良好的抗肿瘤疗效和

安全性, 其上市后临床应用显示对头颈部肿瘤、肝癌、胰腺癌等消化道肿瘤、宫颈癌、其它肿瘤伴恶性胸腹腔积液等均有良好的治疗效果[19,20]. 本研究通过对不同浓度H101对胃癌细胞的作用发现, 在MOI值大于5的时候能明显抑制胃癌细胞的生长, 并诱导胃癌细胞凋亡, 当MOI值大于10的时候抑制胃癌细胞增殖和迁移, 促进细胞凋亡的效果达到最大化, 表现出了强烈的抗胃癌肿瘤作用. 在增殖实验中发现相对于BGC-823细胞, SGC-7901细胞对H101的敏感性更差, 因此选取敏感性较差的SGC-7901细胞作为研究重点.

Caspase-3作为caspase级联反应下游最关键的凋亡执行者, 在很大程度上依赖于cyt-c的释放, 而bcl-2和bax基因是目前已知的细胞凋亡中最重要的调节基因, 可以通过线粒体途径介导cyt-c等物质的释放. bcl-2和bax不仅可以作为Caspase-3的上游调控机制, 参与对Caspase-3的调节, 还可以作为Caspase-3的直接底物作用于Caspase-3的下游[21,22]. 本研究通过不同MOI值的H101对胃癌细胞的作用发现与对照组和MOI = 1组相比, MOI = 5、MOI = 5和MOI = 10组的Bcl-2均更低, 而Bax、Caspase-3表达量均更高. 表明高浓度的H101可以调节凋亡蛋白Bcl-2、Bax、Caspase-3的表达.

4 结论

综上所述, H101能够抑制胃癌细胞的增殖、迁移, 提高细胞凋亡相关蛋白的表达量, 加速细胞的凋亡.

文章亮点

实验背景

胃癌作为发病率较高的消化道肿瘤, 以手术治疗为主, 但是在发病的中晚期癌细胞易发生腹膜的转移, 手术无法根除, 死亡风险提升.

实验动机

胃癌患者发生腹膜转移的发生机制和治疗方案问题亟待解决. 晚期患者手术无法根除, 化疗效果不理想, 加重身体负担, 溶瘤病毒不仅可以靶向杀死癌细胞, 还能激发免疫反应.

实验目标

溶瘤病毒H101作为稳定的上市产品在治疗多种癌症方面都取得一定的疗效, 本研究旨在探讨H101对胃癌细胞的体外生存影响以及相关发生机制.

实验方法

本研究主要通过体外细胞培养, MTS检测细胞活率, 划痕检测细胞迁移, WB法检测蛋白表达等方法进行, 数据分析采用统计学软件SPSS 25.0.

实验结果

处理48 h后, 感染复数(multiplicity of infection, MOI)值为15的时候, H101在体外可以明显杀伤BGC-823和SGC-7901胃癌细胞, SGC-7901细胞对H101的敏感性更差; MOI = 5组, MOI = 10组和MOI = 15组的迁移距离更低, 凋亡小体数量更多, B淋巴细胞瘤-2蛋白(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)表达量较低, 凋亡蛋白(BCL2-associated X, Bax)和半胱氨酸蛋白酶-3(cysteinyl aspartate specific proteinase, Caspase-3)表达量更高.

实验结论

H101在抑制胃癌细胞的增殖、迁移的同时, 还能通过调节Caspase相关的凋亡蛋白的表达, 进而促进胃癌细胞的凋亡.

展望前景

本研究主要从体外细胞层面探讨研究H101对胃癌的抑制效果, 但是治疗是在体内进行, 因此为了进一步证实研究结论的正确性仍需开动物实验、临床试验等数据的支持.

5 参考文献

1 朱正纲. 预防与治疗胃癌腹膜转移的若干关键问题. 外科理论与实践 2021; 26: 1-6 [DOI: 10.16139/j.1007-9610.2021.01.001]
2 Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HI, van Grieken NC, Lordick F. Gastric cancer. *Lancet* 2020; 396: 635-648 [PMID: 32861308 DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31288-5]
3 Thrift AP, El-Serag HB. Burden of Gastric Cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18: 534-542 [PMID: 31362118 DOI: 10.1016/j.cgh.2019.07.045]
4 Tan Z. Recent Advances in the Surgical Treatment of Advanced Gastric Cancer: A Review. *Med Sci Monit* 2019; 25: 3537-3541 [PMID: 31080234 DOI: 10.12659/MSM.916475]
5 Zhang H, Li Y, Wang HB, Zhang A, Chen ML, Fang ZX, Dong XD, Li SB, Du Y, Xiong D, He JY, Li MZ, Liu YM, Zhou AJ, Zhong Q, Zeng YX, Kieff E, Zhang Z, Gewurz BE, Zhao B, Zeng MS. Ephrin receptor A2 is an epithelial cell receptor for Epstein-Barr virus entry. *Nat Microbiol* 2018; 3: 1-8 [PMID: 29292383 DOI: 10.1038/s41564-017-0080-8]
6 Wei D, Xu J, Liu XY, Chen ZN, Bian H. Fighting Cancer with Viruses: Oncolytic Virus Therapy in China. *Hum Gene Ther* 2018; 29: 151-159 [PMID: 29284308 DOI: 10.1089/hum.2017.212]
7 Duan Y, Bai H, Li X, Wang D, Wang Y, Cao M, Zhang N, Chen H, Wang Y. Oncolytic Adenovirus H101 Synergizes with Radiation in Cervical Cancer Cells. *Curr Cancer Drug Targets* 2021; 21: 619-630 [PMID: 33687882 DOI: 10.2174/1568009621666210308103541]
8 Chen D, Liu Z, Liu W, Fu M, Jiang W, Xu S, Wang G, Chen F, Lu J, Chen H, Dong X, Li G, Chen G, Zhuo S, Yan J. Predicting postoperative peritoneal metastasis in gastric cancer with serosal invasion using a collagen nomogram. *Nat Commun* 2021; 12: 179 [PMID: 33420057 DOI: 10.1038/s41467-020-20429-0]
9 Dong D, Tang L, Li ZY, Fang MJ, Gao JB, Shan XH, Ying XJ,

Sun YS, Fu J, Wang XX, Li LM, Li ZH, Zhang DF, Zhang Y, Li ZM, Shan F, Bu ZD, Tian J, Ji JF. Development and validation of an individualized nomogram to identify occult peritoneal metastasis in patients with advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 2019; 30: 431-438 [PMID: 30689702 DOI: 10.1093/annonc/mdz001]
10 Kodera Y. Gastric cancer with minimal peritoneal metastasis: is this a sign to give up or to treat more aggressively? *Nagoya J Med Sci* 2013; 75: 3-10 [PMID: 23544263]
11 Riihimäki M, Hemminki A, Sundquist K, Sundquist J, Hemminki K. Metastatic spread in patients with gastric cancer. *Oncotarget* 2016; 7: 52307-52316 [PMID: 27447571 DOI: 10.18632/oncotarget.10740]
12 Riihimäki M, Hemminki A, Sundquist K, Sundquist J, Hemminki K. Metastatic spread in patients with gastric cancer. *Oncotarget* 2016; 7: 52307-52316 [PMID: 27447571 DOI: 10.18632/oncotarget.10740]
13 Raja J, Ludwig JM, Gettinger SN, Schalper KA, Kim HS. Oncolytic virus immunotherapy: future prospects for oncology. *J Immunother Cancer* 2018; 6: 140 [PMID: 30514385 DOI: 10.1186/s40425-018-0458-z]
14 Taguchi S, Fukuhara H, Todo T. Oncolytic virus therapy in Japan: progress in clinical trials and future perspectives. *Jpn J Clin Oncol* 2019; 49: 201-209 [PMID: 30462296 DOI: 10.1093/jjco/hyy170]
15 Fu LQ, Wang SB, Cai MH, Wang XJ, Chen JY, Tong XM, Chen XY, Mou XZ. Recent advances in oncolytic virus-based cancer therapy. *Virus Res* 2019; 270: 197675 [PMID: 31351879 DOI: 10.1016/j.virusres.2019.197675]
16 Li Y, He J, Qiu C, Shang Q, Qian G, Fan X, Ge S, Jia R. The oncolytic virus H101 combined with GNAQ siRNA-mediated knockdown reduces uveal melanoma cell viability. *J Cell Biochem* 2019; 120: 5766-5776 [PMID: 30320917 DOI: 10.1002/jcb.27863]
17 Zhang R, Cui Y, Guan X, Jiang X. A Recombinant Human Adenovirus Type 5 (H101) Combined With Chemotherapy for Advanced Gastric Carcinoma: A Retrospective Cohort Study. *Front Oncol* 2021; 11: 752504 [PMID: 34956877 DOI: 10.3389/fonc.2021.752504]
18 Kawaguchi K, Etoh T, Suzuki K, Mitui MT, Nishizono A, Shiraishi N, Kitano S. Efficacy of oncolytic reovirus against human gastric cancer with peritoneal metastasis in experimental animal model. *Int J Oncol* 2010; 37: 1433-1438 [PMID: 21042711 DOI: 10.3892/ijo_00000795]
19 Ma J, Li N, Zhao J, Lu J, Ma Y, Zhu Q, Dong Z, Liu K, Ming L. Histone deacetylase inhibitor trichostatin A enhances the antitumor effect of the oncolytic adenovirus H101 on esophageal squamous cell carcinoma in vitro and in vivo. *Oncol Lett* 2017; 13: 4868-4874 [PMID: 28599488 DOI: 10.3892/ol.2017.6069]
20 Lu W, Zheng S, Li XF, Huang JJ, Zheng X, Li Z. Intra-tumor injection of H101, a recombinant adenovirus, in combination with chemotherapy in patients with advanced cancers: a pilot phase II clinical trial. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 3634-3638 [PMID: 15534920 DOI: 10.3748/wjg.v10.i24.3634]
21 Zhang Y, Yang X, Ge X, Zhang F. Puerarin attenuates neurological deficits via Bcl-2/Bax/cleaved caspase-3 and Sirt3/SOD2 apoptotic pathways in subarachnoid hemorrhage mice. *Biomed Pharmacother* 2019; 109: 726-733 [PMID: 30551525 DOI: 10.1016/j.biopha.2018.10.161]
22 Changizi Z, Moslehi A, Rohani AH, Eidi A. Chlorogenic acid induces 4T1 breast cancer tumor's apoptosis via p53, Bax, Bcl-2, and caspase-3 signaling pathways in BALB/c mice. *J Biochem Mol Toxicol* 2021; 35: e22642 [PMID: 33058431 DOI: 10.1002/jbt.22642]

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》参考文献要求

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2022年9月28日; 30(18): 810-816

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i18.810

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

非酒精性脂肪性肝病与冠脉斑块稳定性的关系及预后多因素分析

宣骏梅, 李 刚, 马建永

宣骏梅, 李刚, 马建永, 绍兴市人民医院全科医疗科 浙江省绍兴市 312000

宣骏梅, 本科, 主治医师, 研究方向为全科医学.

作者贡献分布: 宣骏梅负责文章撰写、修改; 李刚负责资料文献收集、图表制作; 马建永负责文章部分润色.

通讯作者: 宣骏梅, 本科, 主治医师, 312000, 浙江省绍兴市越城区中兴北路568号, 绍兴市人民医院全科医疗科. que012480@163.com

收稿日期: 2022-03-15
修回日期: 2022-04-08
接受日期: 2022-09-20
在线出版日期: 2022-09-28

Relationship between nonalcoholic fatty liver disease and coronary plaque stability and risk factors for composite cardiovascular adverse events

Jun-Mei Xuan, Gang Li, Jian-Yong Ma

Jun-Mei Xuan, Gang Li, Jian-Yong Ma, Department of General Medicine, Shaoxing People's Hospital, Shaoxing 312000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Jun-Mei Xuan, Attending Physician, Shaoxing People's Hospital, No. 568 Zhongxing North Road, Yuecheng District, Shaoxing 312000, Zhejiang Province, China. que012480@163.com

Received: 2022-03-15
Revised: 2022-04-08
Accepted: 2022-09-20
Published online: 2022-09-28

Abstract

BACKGROUND

Cardiovascular disease is a major disease threatening human life and health. In recent years, the relationship between cardiovascular disease and non-alcoholic fatty liver disease has become a research hotspot. Non-alcoholic fatty liver disease is closely related to the severity of coronary heart disease, which can be used for preliminary assessment of the risk of cardiovascular events in coronary heart disease.

AIM

To explore the relationship between non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and coronary plaque stability and the multivariate analysis of prognosis.

METHODS

A total of 320 patients who underwent coronary CT angiography at our hospital from January 2019 to January 2021 were selected and divided into an NAFLD group (n = 91) and a non-NAFLD group (n = 229) according to the presence or absence of NAFLD. The general data and coronary plaque presence (plaque presence rate and plaque number) were compared between the two groups, and coronary plaque stability (soft plaque, mixed plaque, and hard plaque) in NAFLD patients with different degrees of fatty liver degeneration were compared. Spearman correlation was used to analyze the correlation between the degree of fatty liver degeneration and coronary plaque stability and Gensini score. All patients were followed for 12 mo, and composite cardiovascular adverse events (coronary revascularization, myocardial infarction, all-cause death, and cardiac death) were counted. The clinical data of patients with different prognoses were compared, and the prognostic factors were analyzed by multivariate Logistic regression.

RESULTS

The proportion of patients with coronary plaques (76.92%) and the proportion of patients with ≥ 2 coronary plaques

(12.09%) in the NAFLD group were significantly higher than those in the non-NAFLD group (58.08% and 4.37%, respectively, $P < 0.05$). Patients with severe fatty liver degeneration had the highest proportion of soft plaques and Gensini score followed by those with moderate and mild fatty liver degeneration ($P < 0.05$); the degree of fatty liver degeneration in the NAFLD group was positively correlated with coronary plaque stability and Gensini score ($P < 0.05$). Body mass index, proportion of patients with diabetes, TG level, proportion of patients with NAFLD, and proportion of soft plaques in patients with composite adverse cardiovascular events were higher than those in patients without ($P < 0.05$). BMI, diabetes, TG level, NAFLD, and soft plaque were independent risk factors for compound cardiovascular adverse events ($P < 0.05$).

CONCLUSION

NAFLD is closely related to the stability of coronary plaque and the degree of coronary stenosis in CVD patients, and both NAFLD and coronary plaque instability are prognostic risk factors for composite cardiovascular adverse events.

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

Key Words: Nonalcoholic fatty liver disease; Cardiovascular disease; Coronary plaque stability; Prognosis; Influencing factors

Citation: Xuan JM, Li G, Ma JY. Relationship between nonalcoholic fatty liver disease and coronary plaque stability and risk factors for composite cardiovascular adverse events. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(18): 810-816
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i18/810.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i18.810

摘要

背景

心血管疾病是威胁人类生命健康的主要疾病, 近年来, 心血管疾病与非酒精性脂肪性肝病的关系成研究热点, 非酒精性脂肪性肝病与冠心病严重程度密切相关, 可用于初步评估冠心病心血管事件发生风险.

目的

探究非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)与冠脉斑块稳定性的关系及预后多因素分析.

方法

选取2019-01/2021-01于我院接受冠脉CT造影检查的患者320例, 根据是否存在NAFLD分为NAFLD组(n = 91)和非NAFLD组(n = 229), 统计比较两组一般资料、冠脉斑块存在情况(斑块存在率、斑块数量), 并比较NAFLD组不同脂肪肝变性程度患者冠脉斑块稳定性(软斑块、混合斑块、硬斑块)、冠脉狭窄程度(Gensini评分), 通过Spearman相关系数模型分析脂肪肝变性程度与冠脉斑块稳定性、Gensini评分的相关性, 所有患者均随访12 mo, 统计复合心血管不良事件(冠状动脉血运重建、心肌梗死、全因死亡、心源性死亡)发生情况, 比较不同预后患者临床资料, 通过Logistic多因素回归模型分析预后影响因素.

结果

NAFLD组存在冠脉斑块患者比例(76.92%)、冠脉斑块数量≥2个比例(12.09%)均高于非NAFLD组(58.08%、4.37%)(P<0.05); 脂肪肝变性程度重度患者软斑块比例、Gensini评分均>中度患者>轻度患者(P<0.05); NAFLD组脂肪肝变性程度与冠脉斑块稳定性、Gensini评分呈正相关关系(P<0.05); 发生复合心血管不良事件患者体重指数、糖尿病比例、甘油三酯(triglyceride, TG)水平、NAFLD比例、软斑块比例均高于未发生复合心血管不良事件患者(P<0.05); 体重指数、糖尿病、TG水平、NAFLD、软斑块均为复合心血管不良事件发生的独立危险因素(P<0.05).

结论

NAFLD与心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)患者冠脉斑块稳定性及冠脉狭窄程度密切相关, 且NAFLD、冠脉斑块不稳定均是预后的危险因素.

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

关键词: 非酒精性脂肪性肝病; 心血管疾病; 冠脉斑块稳定性; 预后; 影响因素

核心提要: 本研究重点探究非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)脂肪肝变性程度与冠脉斑块稳定性的相关性, 并分析NAFLD对冠心病患者预后的影响, 以明确NAFLD在冠心病进展中的作用, 积极早期控制NAFLD有助于降低心血管疾病进展的风险.

文献来源: 宣骏梅, 李刚, 马建永. 非酒精性脂肪性肝病与冠脉斑块稳定性的关系及预后多因素分析. 世界华人消化杂志 2022; 30(18): 810-816
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i18/810.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i18.810

0 引言

心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)是威胁人类生命健康的主要疾病, 2018年CVD死亡占我国城乡居民总死亡原因的首位, 城市为43.81%, 农村为46.66%[1]. 近年来, CVD与非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)的关系成研究热点[2,3]. 有报道显示[4], NAFLD是CVD发生发展的危险因素, 其促进CVD发生发展的机制可能涉及胰岛素抵抗、血管内皮损伤、炎

症反应、氧化应激、血脂异常等多方面. 且有研究指出, NAFLD与冠心病严重程度密切相关, 可用于初步评估冠心病心血管事件发生风险[5]. 既往研究[6,7]多集中在NAFLD与CVD风险之间的关系, NAFLD与CVD患者冠脉斑块稳定性及预后关系的研究较少, 本研究重点探究NAFLD与冠脉斑块稳定性的关系及预后多因素分析, 旨在明确NAFLD与CVD发生发展的关系及对预后的影响. 报告如下.

1 材料和方法

1.1 材料 经我院伦理委员会审批通过, 选取2020-01/2021-01于我院接受冠脉CT造影检查的患者320例, 其中男167例, 女153例; 年龄(18-82)岁, 平均(65.14±7.52)岁. 参照《非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018更新版)》[8]判断是否存在NAFLD, 根据是否存在NAFLD分为NAFLD组(n = 91)和非NAFLD组(n = 229).

纳入标准: (1)因怀疑冠心病在本院接受冠脉CT造影检查; (2)年龄≥18岁; (3)认知功能良好, 无沟通交流障碍; (4)无血管检查禁忌; (5)患者知晓本研究, 已签署同意书.

排除标准: (1)过量饮酒者, 饮酒折合乙醇量: 女性≥70 g/wk, 男性≥140 g/wk; (2)病毒性肝炎、肝癌等其他肝脏疾病患者; (3)有心脏手术史、肝脏手术史者; (4)妊娠期或哺乳期女性; (5)肺肾功能障碍者; (6)感染性疾病、自身免疫疾病、血液系统疾病患者.

1.2 方法 冠脉CT造影检查入院当天采用TOSHIBA, Aquilion ONE, 320排螺旋CT检查, 患者平躺, 心率控制在70 次/min以下, 经肘静脉注射(1.0-1.5) mL/kg造影剂(欧耐派克, 浓度300 mg/mL), 速度(4.5-5.0) mL/s, 采用等剂量生理盐水冲管, 扫描时嘱咐患者屏气(10-12) s, 应用对比剂示踪法进行自动触发扫描, 全剂量曝光范围为30%-80% R-R间期. 由2名高年资(5年以上工作经验)放射科医师共同阅片, 观察是否存在冠脉斑块, 并根据冠脉斑块螺旋CT值判定冠脉斑块稳定性, CT值＜60 HU为软斑块, (60-129) HU为混合斑块, ≥130 HU为硬斑块[9]. 并采用Gensini评分评估冠脉狭窄程度, Gensini评分 = 狭窄程度评分+病变部位评分, 总分≤24分为轻度狭窄, (25-49)分为中度狭窄, ≥50分为重度狭窄[10].

实验室指标检查入院次日清晨, 采集患者空腹静脉血5 mL, 采用贝克曼AU5800全自动生化分析仪检测血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、肌酐(creatinine, Cr)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、白细胞计数(white blood cell count, WBC)水平.

随访方法所有患者均通过电子病历信息系统或病历提供的联系方式, 进行电话随访, 结合门诊随访, 随访截止时间2021-12-31, 统计随访期间复合心血管不良事件发生情况, 包括冠状动脉血运重建、心肌梗死、全因死亡、心源性死亡.

1.3 观察指标 (1)两组一般资料(性别、年龄、体重指数)、冠脉斑块存在情况(斑块存在率、斑块数量); (2)NAFLD组不同脂肪肝变性程度患者冠脉斑块稳定性(软斑块、混合斑块、硬斑块)、Gensini评分; (3)所有患者均随访12 mo, 统计复合心血管不良事件(冠状动脉血运重建、心肌梗死、全因死亡、心源性死亡)发生情况, 比较不同预后患者临床资料, 包括性别、年龄、体重指数、吸烟史、冠心病家族史、高血压、糖尿病、BUN、Cr、TC、TG、WBC、NAFLD、软斑块.

统计学处理 数据处理采用SPSS 22.0软件, 计数资料以例数描述, 采用χ^2检验. 计量资料均确认具备方差齐性且服从正态分布, 以mean±SD描述, 多组间比较采用单因素方差分析, 进一步两两组间比较采用SNK-q检验, 两组间比较采用独立样本t检验. 通过Spearman相关系数模型分析脂肪肝变性程度与冠脉斑块稳定性、Gensini评分的相关性. 通过Logistic多因素回归模型分析预后影响因素. P＜0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组一般资料、冠脉斑块存在情况比较 两组性别、年龄、体重指数比较, 差异无统计学意义; NAFLD组存在冠脉斑块患者比例、冠脉斑块数量≥2比例均较非NAFLD组高(P＜0.05). 见表1.

2.2 不同脂肪肝变性程度患者冠脉斑块稳定性、Gensini评分比较 NAFLD组患者脂肪肝变性程度: 轻度46例, 中度27例, 重度18例. 脂肪肝变性程度重度患者软斑块比例、Gensini评分均较中度、轻度患者高, 中度患者均较轻度患者高(P＜0.05). 见表2.

2.3 脂肪肝变性程度与冠脉斑块稳定性、Gensini评分的相关性 经Spearman相关性分析显示, NAFLD组脂肪肝变性程度与冠脉斑块稳定性、Gensini评分呈正相关关系(r = 0.752、0.866, P＜0.05). 见图1.

2.4 不同预后患者临床资料比较 随访12 mo, 3例患者失访(均为非NAFLD组患者), 完成随访的317例患者中, 有28例患者发生复合心血管不良事件, 其中冠状动脉血运重建9例, 心肌梗死12例, 全因死亡5例, 心源性死亡2例. 发生复合心血管不良事件患者体重指数、糖尿病比例、TG水平、NAFLD比例、软斑块比例均较未发生复合心血管不良事件患者高(P＜0.05). 见表3.

2.5 预后影响因素分析 以患者是否发生复合心血管不良事件为因变量(否 = 0, 是 = 1), 将体重指数、糖尿病、

表 1　两组一般资料、冠脉斑块存在情况比较[(mean ± SD)/*n*(%)]

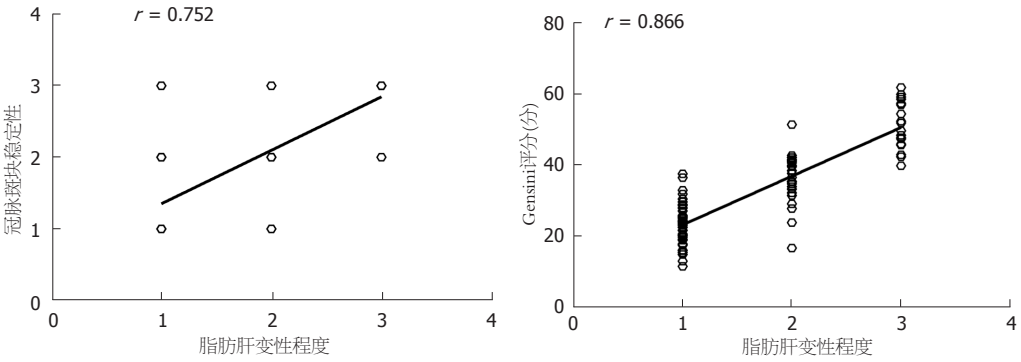
组别	*n*	性别(男/女)	年龄(岁)	体重指数(kg/m^2)	冠脉斑块存在		冠脉斑块数量≥2个
					是	否	
NAFLD组	91	42/49	66.12 ± 7.61	24.21 ± 2.20	70(76.92)[b]	21(23.08)[b]	11(12.09)[a]
非NAFLD组	229	125/104	64.75 ± 7.29	23.72 ± 2.11	133(58.08)	96(41.92)	10(4.37)
χ^2/t		1.855	1.498	1.851	9.970		6.331
P		0.173	0.135	0.065	0.002		0.012

NAFLD: 非酒精性脂肪性肝病. [a]*P*<0.05, [b]*P*<0.01与非NAFLD组相比.

表 2　不同脂肪肝变性程度患者冠脉斑块稳定性、Gensini评分比较[(mean ± SD)/*n*(%)]

脂肪肝变性程度	*n*	冠脉斑块稳定性			Gensini评分(分)
		软斑块	混合斑块	硬斑块	
轻度	46	11(23.91)	5(10.87)	15(32.61)	22.89 ± 5.42
中度	27	12(44.44)[a]	3(11.11)	7(25.93)	35.67 ± 7.18[b]
重度	18	13(72.22)[bc]	3(16.67)	1(5.56)	49.24 ± 8.35[bd]
χ^2/t		13.011	0.444	5.022	108.985
P		0.002	0.801	0.081	< 0.001

[a]*P*<0.05, [b]*P*<0.01与轻度相比; [c]*P*<0.05, [d]*P*<0.01与中度相比.



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i18.810 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 1　脂肪肝变性程度与冠脉狭窄程度、Gensini评分的相关性.

TG水平、NAFLD、软斑块作为自变量, 纳入Logistic多因素回归模型分析, 结果显示, 体重指数、糖尿病、TG水平、NAFLD、软斑块均为复合心血管不良事件发生的影响因素(*P*<0.05). 见表4.

3 讨论

NAFLD是一种与胰岛素抵抗和遗传易感性密切相关的代谢应激性肝损伤, 近年来其患病率居高不下, 已经成为危害人类身体健康的全球性公共卫生问题[11]. 研究发现, NAFLD真正的危害不仅局限于对肝脏的损害, 其对心血管的损害致使其成为了CVD发生发展的主要因素之一[12]. 本研究纳入的320例患者中, 28.44%存在NAFLD, 与既往研究报道[13]的29.6%相近, 符合我国人群的NAFLD患病率.

冠状动脉粥样硬化是冠心病的患病基础, 相关研究显示[14], NAFLD可能通过炎症反应、氧化应激等途径对动脉内膜造成损伤, 从而促进冠状动脉粥样硬化的形成和发展. 本研究结果显示, NAFLD患者存在冠脉斑块患者比例、冠脉斑块数量均明显高于非NAFLD患者, 提示NAFLD可能具有促进冠脉斑块形成、增加冠脉斑块数量的作用, 从而促进CVD的发生发展. 本研究进一步分析发现, NAFLD患者脂肪肝变性程度与冠脉斑块稳定性、Gensini评分呈正相关关系, 说明随着NAFLD患者肝脏脂肪含量的增加, 患者的冠脉斑块不稳定、冠脉狭窄

表 3　不同预后患者临床资料比较[(mean ± SD)/*n*(%)]

项目	发生复合心血管不良事件(*n* = 28)	未发生复合心血管不良事件(*n* = 289)	t/χ^2	*P*
性别			1.113	0.291
男	12(42.86)	154(53.29)		
女	16(57.14)	135(46.71)		
年龄(岁)	67.21 ± 8.13	64.93 ± 7.45	1.534	0.126
体重指数(kg/m^2)	25.12 ± 2.31[b]	23.71 ± 2.06	3.421	0.001
吸烟史			0.213	0.645
有	9(32.14)	81(28.03)		
无	19(67.86)	208(71.97)		
冠心病家族史			1.793	0.181
有	11(39.29)	79(27.34)		
无	17(60.71)	210(72.66)		
高血压			3.580	0.059
有	19(67.86)	142(49.13)		
无	9(32.14)	147(50.87)		
糖尿病			6.375	0.012
有	8(28.57)[a]	30(10.38)		
无	20(71.43)	259(89.62)		
BUN(mmol/L)	5.71 ± 1.52	5.49 ± 1.46	0.759	0.449
Cr(μmol/L)	78.20 ± 21.35	75.61 ± 20.42	0.638	0.524
TC(mmol/L)	5.23 ± 0.98	5.06 ± 0.95	0.902	0.368
TG(mmol/L)	1.86 ± 0.52[b]	1.27 ± 0.39	7.401	< 0.001
WBC	6.37 ± 1.88	5.94 ± 1.79	1.208	0.228
NAFLD			15.374	< 0.001
有	17(60.71)[b]	74(25.61)		
无	11(39.29)	215(74.39)		
软斑块			27.390	< 0.001
有	20(71.43)[b]	71(24.57)		
无	8(28.57)	218(75.43)		

NAFLD: 非酒精性脂肪性肝病; BUN: 血尿素氮; Cr: 肌酐; TC: 总胆固醇; TG: 甘油三酯; WBC: 白细胞计数. [a]*P*<0.05, [b]*P*<0.01与未发生复合心血管不良事件相比.

程度越明显, 这是因为NAFLD与冠状动脉粥样硬化存在共同高危因素, 且NAFLD会介入动脉粥样硬化的发生发展[15]. 陈敏灵等[16]研究也发现肝脏脂肪含量是NAFLD患者发生冠状动脉狭窄的独立危险因素. 支持本研究结果.

本研究还分析了NAFLD、软斑块与CVD患者预后的关系, 结果显示, 发生复合心血管不良事件患者NAFLD比例、软斑块比例均高于未发生复合心血管不良事件患者, 进一步通过多因素分析发现NAFLD、软斑块均为复合心血管不良事件发生的影响因素, 说明二者与CVD患者预后密切相关. 但李晨怡等[17]研究结果显示, NAFLD并不是冠心病患者心血管终点事件发生的独立危险因素. 与本研究结果存在一定差异, 造成此项差异的原因可能与患者年龄、基础疾病等不同有关. 而杨小艳等[13]开展的一项大样本研究, 纳入了1069例患者, 结果发现NAFLD合并冠状动脉易损斑块患者的预后更差. 支持本研究结果. 分析其原因在于, NAFLD是影响冠状动脉侧支循环形成不良的一个独立危险因素[18], 即NAFLD患者形成不良冠状动脉侧支循环的风险更高, 导致患者心肌血液供应受阻, 增加心肌缺血程度, 从而增加复合心血管不良事件发生风险. 且NAFLD的发生与胰岛素抵抗密切相关, 国外有报道指出[19], 胰岛素抵抗可导致血液中NO合酶活性降低, 引起NO含量减少, 且能抑制胰岛素诱导的血管舒张反应, 最终引起血管内皮功能障碍. 国内也有研究证实[20]NAFLD可导致血管内皮功能降低, 从而促进冠心病的发生发展. 此外, 炎症反应是NAFLD发病的核心环节, NAFLD患者血液中多种炎性因子水平明显升高, 存在不同程度血管炎症[21]. 血管炎症可导致血管及血管周围组织损伤, 促进冠状动脉受损及冠状动脉粥样硬化形成、发展[22], 从而增加CVD患者不良预后的发生风险. 而软斑块又被称为易损斑块, 是一种具有

表 4 预后影响因素分析

变量	β	S.E.	Waldχ^2	OR	95%CI	*P*
体重指数	1.089	0.416	6.858	2.973	1.159–7.624	< 0.001
糖尿病	1.185	0.429	7.627	3.270	1.227–8.715	< 0.001
TG	1.332	0.453	8.646	3.789	1.416–10.137	< 0.001
NAFLD	1.642	0.512	10.291	5.168	1.856–14.390	< 0.001
软斑块	1.813	0.426	18.109	6.128	2.013–18.654	< 0.001

变量赋值: 体重指数 < 24 kg/m^2 = 0, ≥24 kg/m^2 = 1; 糖尿病, 无 = 0, 有 = 1; TG水平 < 1.69 mmol/L = 0, > 1.69 mmol/L = 1; NAFLD, 无 = 0, 有 = 1; 软斑块, 无 = 0, 有 = 1. NAFLD: 非酒精性脂肪性肝病. NAFLD: 非酒精性脂肪性肝病; TG: 甘油三酯.

破裂倾向的粥样硬化斑块, 易发生破裂并促进血栓形成, 从而导致急性管腔严重狭窄或闭塞, 最终导致不良心血管事件风险增加[23]. 本研究还发现体重指数、糖尿病、TG水平均为复合心血管不良事件发生的独立危险因素, 这是因为肥胖、合并糖尿病以及血脂异常均是动脉粥样硬化的危险因素, 对于存在上述因素的患者应加强干预, 通过控制危险因素降低复合心血管不良事件发生风险.

4 结论

综上可知, NAFLD与CVD患者冠脉斑块的形成、发展密切相关, 且NAFLD、冠脉斑块不稳定均会增加不良预后发生风险, 早期加强对NAFLD或许有助于控制CVD病情进展.

文章亮点

实验背景

心血管疾病是威胁人类生命健康的主要疾病, 近年来,心血管疾病与非酒精性脂肪性肝病的关系成研究热点, 非酒精性脂肪性肝病与冠心病严重程度密切相关, 可用于初步评估冠心病心血管事件发生风险.

实验动机

本研究重点探究非酒精性脂肪性肝病与冠脉斑块稳定性的关系及预后多因素分析, 旨在明确非酒精性脂肪性肝病与心血管疾病发生发展的关系及对预后的影响.

实验目标

本实验探讨非酒精性脂肪性肝病与冠脉斑块稳定性的关系及预后多因素分析, 为今后治疗非酒精性脂肪性肝病提供参考方向.

实验方法

选取2019-01/2021-01于我院接受冠脉CT造影检查的患者320例, 根据是否存在非酒精性脂肪性肝病分为非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)组(*n* = 91)和非NAFLD组(*n* = 229), 统计比较两组一般资料、冠脉斑块存在情况(斑块存在率、斑块数量), 并比较NAFLD组不同脂肪肝变性程度患者冠脉斑块稳定性(软斑块、混合斑块、硬斑块)、冠脉狭窄程度(Gensini评分), 通过Spearman相关系数模型分析脂肪肝变性程度与冠脉斑块稳定性、Gensini评分的相关性, 所有患者均随访12 mo, 统计复合心血管不良事件(冠状动脉血运重建、心肌梗死、全因死亡、心源性死亡)发生情况, 比较不同预后患者临床资料, 通过Logistic多因素回归模型分析预后影响因素.

实验结果

非酒精性脂肪性肝病组存在冠脉斑块患者比例(76.92%)、冠脉斑块数量≥2个比例(12.09%)均高于非酒精性脂肪性肝病组(58.08%、4.37%)(*P*＜0.05); 脂肪肝变性程度重度患者软斑块比例、Gensini评分均＞中度患者＞轻度患者(*P*＜0.05); 非酒精性脂肪性肝病组脂肪肝变性程度与冠脉斑块稳定性、Gensini评分呈正相关关系(*P*＜0.05); 发生复合心血管不良事件患者体重指数、糖尿病比例、甘油三酯水平、非酒精性脂肪性肝病比例、软斑块比例均高于未发生复合心血管不良事件患者(*P*＜0.05); 体重指数、糖尿病、甘油三酯水平、非酒精性脂肪性肝病、软斑块均为复合心血管不良事件发生的独立危险因素(*P*＜0.05).

实验结论

非酒精性脂肪性肝病与心血管疾病患者冠脉斑块稳定性及冠脉狭窄程度密切相关, 且非酒精性脂肪性肝病、冠脉斑块不稳定均是预后的危险因素.

展望前景

本研究证实非酒精性脂肪性肝病与心血管疾病患者冠脉斑块稳定性及冠脉狭窄程度密切相关, 且体重指数、糖尿病、甘油三酯水平均为复合心血管不良事件发生

的独立危险因素, 这是因为肥胖、合并糖尿病以及血脂异常均是动脉粥样硬化的危险因素, 对于存在上述因素的患者应加强干预, 通过控制危险因素降低复合心血管不良事件发生风险. 但本研究选取样本量较少, 建议加大样本量进行进一步随机对照实验对本次研究结果加以证实.

5 参考文献

1 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告2020概要. 中国循环杂志 2021; 36: 521-545 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2021.06.001]
2 Kasper P, Martin A, Lang S, Kütting F, Goeser T, Demir M, Steffen HM. NAFLD and cardiovascular diseases: a clinical review. *Clin Res Cardiol* 2021; 110: 921-937 [PMID: 32696080 DOI: 10.1007/s00392-020-01709-7]
3 Deprince A, Haas JT, Staels B. Dysregulated lipid metabolism links NAFLD to cardiovascular disease. *Mol Metab* 2020; 42: 101092 [PMID: 33010471 DOI: 10.1016/j.molmet.2020.101092]
4 Stahl EP, Dhindsa DS, Lee SK, Sandesara PB, Chalasani NP, Sperling LS. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and the Heart: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73: 948-963 [PMID: 30819364 DOI: 10.1016/j.jacc.2018.11.050]
5 匡兆年. 老年冠心病患者非酒精性脂肪性肝病患病率调查及危险因素分析. 中华心脏与心律电子杂志 2019; 7: 99-101
6 池肇春. 非酒精性脂肪性肝病与心血管疾病相关性研究进展与现状. 世界华人消化杂志 2020; 28: 313-329 [DOI: 10.11569/wcjd.v28.i9.313]
7 Targher G, Byrne CD, Tilg H. NAFLD and increased risk of cardiovascular disease: clinical associations, pathophysiological mechanisms and pharmacological implications. *Gut* 2020; 69: 1691-1705 [PMID: 32321858 DOI: 10.1136/gutjnl-2020-320622]
8 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组, 中国医师协会脂肪性肝病专家委员会. 非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018更新版). 中华肝脏病杂志 2018; 26: 195-203 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2018.03.008]
9 巩红, 李季, 胡永刚, 陈志功. 64层螺旋CT冠状动脉粥样硬化斑块稳定性分析.医学影像学杂志 2012; 22: 1303-1305 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-9011.2012.08.019]
10 Rampidis GP, Benetos G, Benz DC, Giannopoulos AA, Buechel RR. A guide for Gensini Score calculation. *Atherosclerosis* 2019; 287: 181-183 [PMID: 31104809 DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.05.012]
11 Castera L, Friedrich-Rust M, Loomba R. Noninvasive Assessment of Liver Disease in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2019; 156: 1264-1281.e4 [PMID: 30660725 DOI: 10.1053/j.gastro.2018.12.036]
12 Lee H, Lee YH, Kim SU, Kim HC. Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease and Incident Cardiovascular Disease Risk: A Nationwide Cohort Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021; 19: 2138-2147.e10 [PMID: 33348045 DOI: 10.1016/j.cgh.2020.12.022]
13 杨小艳, 蹇贻, 钟玉全, 王康, 林德智, 唐贵超, 张旭. 非酒精性脂肪性肝病合并冠状动脉易损斑块患者的调查及预后分析. 中华内科杂志 2020; 59: 623-628 [DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20191117-00755]
14 Brouwers MCGJ, Simons N, Stehouwer CDA, Isaacs A. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease: assessing the evidence for causality. *Diabetologia* 2020; 63: 253-260 [PMID: 31713012 DOI: 10.1007/s00125-019-05024-3]
15 文洁. 血浆致动脉粥样硬化指数与非酒精性脂肪性肝病的相关性. 临床荟萃 2022; 37: 35-38 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-583X.2022.01.006]
16 陈敏灵, 杨柳清, 李亮, 衡先培, 吴韦贤, 林伟. 非酒精性脂肪性肝病患者肝脏脂肪含量与冠状动脉狭窄的相关性研究. 血管与腔内血管外科杂志 2020; 6: 283-289 [DOI: 10.19418/j.cnki.issn2096-0646.2020.04.001]
17 李晨怡, 陈佳, 施向凡. 非酒精性脂肪性肝病与冠心病患病率和严重程度以及预后的相关性.中国医学科学院学报 2019; 41: 156-161 [DOI: 10.3881/j.issn.1000-503X.10512]
18 吴慧婷, 李秀琪. 非酒精性脂肪性肝病与冠状动脉侧枝循环形成的相关性研究. 中国循证心血管医学杂志 2018; 10: 475-478 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-4055.2018.04.25]
19 Persico M, Masarone M, Damato A, Ambrosio M, Federico A, Rosato V, Bucci T, Carrizzo A, Vecchione C. "Non alcoholic fatty liver disease and eNOS dysfunction in humans". *BMC Gastroenterol* 2017; 17: 35 [PMID: 28264657 DOI: 10.1186/s12876-017-0592-y]
20 戴欣, 张俊文. 非酒精性脂肪性肝病患者Hyc及血管内皮功能与冠心病发病风险相关性. 现代临床医学 2020; 46: 27-30, 33 [DOI: 10.11851/j.issn.1673-1557.2020.01.010]
21 王子媛, 郑涛, 陈黎, 郝新才. NLRP3炎症小体在非酒精性脂肪性肝病中作用的研究进展. 山东医药 2021; 61: 84-87 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2021.10.021]
22 孙一博, 孙莉萍, 董建增. 血管炎的冠状动脉风险及手术治疗进展. 心血管病学进展 2020; 41: 821-825 [DOI: 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.08.010]
23 刘洋, 张舒媛, 司斌, 侯志辉, 杨云云, 冯聪蕊, 吕滨, 张伟丽. 冠状动脉CT血管成像检测对冠状动脉易损斑块和主要不良心血管事件风险预测的评估. 中国循环杂志 2020; 35: 894-899 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2020.09.008]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2022年9月28日; 30(18): 817-822

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i18.817

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

文献综述 REVIEW

抗结核药物性肝损伤中肝细胞死亡方式研究新进展

郭雨晴, 张怡洁, 潘韵芝, 吴妹英, 刘 佳, 杨 薇

郭雨晴, 张怡洁, 潘韵芝, 吴妹英, 刘佳, 杨薇, 苏州大学附属传染病医院药剂科 江苏省苏州市 215131

郭雨晴, 中药师, 研究方向为药物性肝损伤.

基金项目: 第五批姑苏卫生人才培养项目, No. GSWS2019069, No. GSWS2020094; 江苏省药学会-天晴医院药学基金, No. Q202027; 苏州市科技计划项目, No. SLT2021010; 苏州市医疗卫生科技创新项目, No. SKJY2021139.

作者贡献分布: 本综述由郭雨晴完成; 张怡洁, 潘韵芝, 吴妹英, 刘佳协助本文撰写; 杨薇审校.

通讯作者: 杨薇, 主任药师, 215131, 江苏省苏州市相城区广前路10号, 苏州大学附属传染病医院药剂科. xu_wei_look@163.com

收稿日期: 2022-05-19
修回日期: 2022-07-18
接受日期: 2022-09-20
在线出版日期: 2022-09-28

Recent advances in research of modes of hepatocyte death in anti-tuberculosis drug-induced liver injury

Yu-Qing Guo, Yi-Jie Zhang, Yun-Zhi Pan, Mei-Ying Wu, Jia Liu, Wei Yang

Yu-Qing Guo, Yi-Jie Zhang, Yun-Zhi Pan, Mei-Ying Wu, Jia Liu, Wei Yang, Department of Pharmacy, Hospital for Infectious Diseases, Soochow University, Suzhou 215131, Jiangsu Province, China

Supported by: The Fifth Batch of Gusu Health Talents Training Project, No. GSWS2019069 and No. GSWS2020094; Jiangsu Pharmaceutical Association-Tianqing Hospital Pharmaceutical Foundation, No. Q202027; Science and Technology Project of Suzhou, No. SLT2021010; Suzhou Medical Science and Technology Innovation Project, No. SKJY2021139.

Corresponding author: Wei Yang, Chief Pharmacist, Department of Pharmacy, Affiliated Hospital of Infectious Diseases, Soochow University, No.10 Guangqian Road, Xiangcheng District, Suzhou 215131, Jiangsu Province, China. xu_wei_look@163.com

Received: 2022-05-19
Revised: 2022-07-18
Accepted: 2022-09-20
Published online: 2022-09-28

Abstract

Antituberculosis drug-induced liver injury (ATB-DILI) is the most common and most serious side effect of antituberculous drug therapy, which brings great challenges to drug treatment of tuberculosis. Isoniazid and rifampicin as first-line anti-tuberculosis drugs produce a variety of toxic metabolites that directly cause liver cell necrosis, and a large amount of free radicals that induce oxidative stress, leading to programmed death of liver cells such as apoptosis, ferroptosis, and autophagy. Iron death is a recently discovered mode of cell death, and its role in ATB-DILI has not been fully elucidated. Blocking the pathway of hepatocyte death is an important means to treat ATB-DILI. In this paper, we discuss the mechanism and characteristics of different cell death modes in order to help identify new diagnostic markers and therapeutic drug targets.

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

Key Words: Anti-tuberculosis drug-induced liver injury; Cell death; Oxidative stress; Apoptosis; Ferroptosis

Citation: Guo YQ, Zhang YJ, Pan YZ, Wu MY, Liu J, Yang W. Recent advances in research of modes of hepatocyte death in anti-tuberculosis drug-induced liver injury. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(18): 817-822
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i18/817.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i18.817

摘要

抗结核药物性肝损伤(anti-tuberculosis drug-induced liver injury, ATB-DILI)是抗结核药物治疗中最常见也是最严重的副作用, 给结核病的药物治疗带来了巨大

的挑战. 异烟肼和利福平等一线抗结核药物在代谢过程中一方面产生多种毒性代谢产物直接造成肝细胞坏死, 另一方面产生大量自由基, 诱导细胞氧化应激, 导致肝细胞凋亡、铁死亡和自噬等程序性死亡. 铁死亡是最近发现的细胞死亡方式, 其在ATB-DILI中的作用尚未完全阐明. 阻断肝细胞死亡通路, 是治疗ATB-DILI的重要手段. 本文针对不同细胞死亡方式的机制和特点进行探讨, 以期寻找新的诊断标志物和治疗药物靶点.

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

关键词: 抗结核药物性肝损伤(ATB-DILI); 细胞死亡; 氧化应激; 凋亡; 铁死亡

核心提要: 抗结核药物性肝损伤(anti-tuberculosis drug-induced liver injury, ATB-DILI)是抗结核药物治疗中最常见也是最严重的副作用, 给结核病的药物治疗带来了巨大的挑战. 本文描述在抗结核药物代谢中肝细胞死亡方式的研究进展. 为阻断肝细胞死亡通路、针对不同细胞死亡方式寻找新的诊断标志物和治疗靶点.

文献来源: 郭雨晴, 张怡洁, 潘韵芝, 吴妹英, 刘佳, 杨薇. 抗结核药物性肝损伤中肝细胞死亡方式研究新进展. 世界华人消化杂志 2022; 30(18): 817-822
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i18/817.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i18.817

0 引言

结核病(tuberculosis, TB)是由结核分枝杆菌(mycobacterium tuberculosis, MTB)引起的慢性传染病. 我国结核病患者总量居世界第三位, 是结核病高负担国家[1]. 药物治疗是结核病最主要的治疗手段, 而抗结核药物性肝损伤(anti-tuberculosis drug-induced liver injury, ATB-DILI)是临床治疗中最常见的不良反应, 也是我国药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)的常见原因之一[2]. ATB-DILI是指在抗结核药物使用过程中, 由于药物及其代谢产物引起的肝细胞毒性损害或肝脏对药物及其代谢产物的超敏反应所致的病理过程. 轻者表现为一过性的转氨酶升高, 重者可致肝衰竭, 甚至危及生命. 部分患者不得不中止抗结核治疗, 从而影响结核病的治疗效果[3,4]. 在肝脏中 , 抗结核药物可通过诱导内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)和激活死亡受体(death receptor, DR)等方式诱导肝细胞凋亡或坏死[5]. 除凋亡和坏死外, ATB-DILI的发病过程中也伴随着自噬、焦亡和铁死亡[5]. 然而不同药物引起的肝细胞死亡方式不同, 需要阻断的死亡通路也不同, 因此急需要研究抗结核药物性肝损伤中肝细胞死亡方式并寻找针对死亡通路的治疗性药物.

1 细胞坏死与ATB-DILI

异烟肼(isoniazid, INH)和利福平(rifampicin, RFP)等一线抗结核药物在肝脏代谢时会产生一系列代谢产物, 这些产物可与细胞内蛋白质、核酸等大分子物质共价结合, 导致细胞内外环境紊乱, 最终造成肝细胞死亡. 抗结核药物性肝损伤可分为肝细胞性、胆汁淤积型和混合型肝损伤[6]. 临床上, 异烟肼引起的肝损伤主要表现为转氨酶水平升高, 提示存在肝细胞的直接死亡, 而利福平的毒性作用表现为胆红素和血清碱性磷酸酶水平升高, 提示利福平诱导的肝损伤以胆汁淤积性肝损伤为主[7].

1.1 抗结核药物诱导的肝细胞直接坏死 异烟肼通过N-乙酰基转移酶2(N-acetyltransferase2, NAT2)的乙酰化作用生成乙酰异烟肼, 进而水解为异烟酸和乙酰肼. 乙酰肼进一步乙酰化成无毒的二乙酰肼. 除此之外, 异烟肼还可直接水解为异烟酸和肼, 后者也可继续乙酰化为乙酰肼. 异烟肼的代谢产物肼及乙酰肼具有明显的细胞毒性, 可与细胞内蛋白质、核酸等大分子物质共价结合, 引起肝细胞坏死[8]. 同时药物在代谢过程中产生大量自由基, 细胞内自由基的积累导致肝细胞出现空泡化和严重的斑片状坏死[9]. 因此, 异烟肼导致的肝损伤多为急性肝细胞损伤, 病理上表现为肝细胞脂肪变性和坏死(包括桥接样坏死和多小叶性坏死). 肝损害多发生于给药6 wk内, 少部分患者在用药1年后仍然发生肝损伤[8].

目前利福平的肝损害机制尚不完全清楚. 利福平在肝脏中的主要代谢物是去乙酰利福平, 与异烟肼相比, 利福平的直接肝毒性较低. 但是利福平是孕烷X受体(pregnane X receptor, PXR)的激动剂, PXR是重要的核受体, 在肝脏中表达较高, 可诱导肝脏中多种代谢酶的表达, 加重配伍药物的肝毒性[10]. 研究表明, 利福平与异烟肼联用, 不仅肝损害发生率增高, 程度加重且发生时间更早, 肝损伤在给药10 d之内便可发生[8].

此外, 原卟啉IX(protoporphyrin IX, PPIX)的毒性作用近年来也受到明显关注. PPIX是血红素生物合成的重要中间体, 具有一定的肝脏毒性, 因此PPIX的体内表达受到多方面的调控[11]. 氨基乙酰丙酸合成酶1(delta-aminolevulinate synthase 1, ALAS1)是PPIX的合成限速酶, 亚铁螯合酶(ferrochelatase, FECH)是PPIX的代谢限速酶[12]. 在生理条件下, 肝内PPIX的转化和转运速度很快, 在肝脏中的浓度很低, 一旦PPIX动态平衡被破坏, 肝脏会受到显著损伤甚至导致急性肝功能衰竭[13]. 有研究表明[14], 异烟肼/利福平联用后一方面通过抑制FECH降低PPIX的代谢, 另一方面通过上调ALAS1增加PPIX的表

达, 引起肝脏内PPIX的积累, 导致肝毒性明显增强, 最终引起肝损伤.

1.2 抗结核药物诱导胆汁转运失调引起胆汁淤积型坏死 胆汁在肝实质细胞形成, 分泌到排列成网状的小胆管或肝实质细胞之间的胆小管中. 肝细胞是一种高度极化的上皮细胞, 它的基侧膜面向肝窦, 顶端膜形成毛细胆管腔, 基侧膜和顶端膜上分布有不同的特异性转运体, 具有促进胆汁酸盐及其他化合物的吸收和分泌的作用[15,16]. 研究表明[17], 利福平通过多种方式抑制胆汁分泌, 持续的胆汁淤积可引起肝脏大面积坏死、肝纤维化、甚至导致肝功能衰竭.

利福平诱导的胆汁淤积可能与肝胆转运蛋白的抑制有关[18]. 肝胆转运蛋白多分布在肝细胞的小管膜上, 将胆汁酸和胆红素输送到胆道以减轻胆汁酸、胆红素和有毒物质在肝脏中的积聚[19]. 利福平可以引起胆盐输出泵蛋白(bile salt export pump, BSEP)、多药耐药相关蛋白2(multidrug resistance associated protein 2, MRP2)、多药耐药蛋白1(multidrug resistant transporter 1, MDR1)、Na^+牛磺酸共转运多肽(sodium taurocholate cotransporting polypeptide, NTCP)、有机阴离子转运多肽(organic anion-transporting polypeptides, OATPS)、有机溶质转运蛋白β(organic solute transporterβ, OSTβ)等胆汁酸转运蛋白的mRNA和蛋白水平的表达下降, 引起毒性物质在肝细胞中累积[20]. 这种调控可能是利福平通过抑制转录因子NRF2实现的. 敲除NRF2后, BSEP、MDR1、MRP2、NTCP、OATPS和OSTβ的mRNA和蛋白质的表达水平均有不同程度的下降, 引起胆汁转运的失衡和有毒物质在肝脏中的积累, 导致肝损伤[20].

异烟肼也可诱导胆汁酸转运的失调. SIRT1是烟酰胺腺嘌呤二核苷酸依赖的组蛋白去乙酰化酶, 参与脂质、葡萄糖和胆汁酸的代谢. SIRT1可调控FXR的转录从而控制FXR的激活[21]. 研究表明[21-23], 异烟肼可以通过抑制SIRT1进而抑制FXR信号通路, 引起MRP2和BSEP的表达降低引起胆汁酸转运失调最终导致肝细胞损伤.

2 氧化应激与ATB-DILI

在抗结核药物代谢过程中肝细胞内会产生大量自由基, 诱导细胞活性氧(reactive oxygen species, ROS)增加, 同时消耗大量的还原性物质, 导致超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GPX)、过氧化氢酶(catalase, CAT)和葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(glucose-6-phosphate dehydrogenase, D6PD)等抗氧化物酶的活性和含量降低, 引起显著的氧化应激状态[24]. 氧化应激被认为是抗结核药物诱导引起肝损伤的核心机制之一[25]. 目前, 与氧化应激有关的细胞死亡主要包括凋亡、铁死亡和自噬.

2.1 细胞凋亡与ATB-DILI 细胞凋亡(Apoptosis)是最早发现的细胞为维持内环境稳定, 由基因控制的自主性死亡[26]. 与细胞坏死不同, 细胞凋亡是一个主动过程, 它涉及一系列基因的激活、表达以及调控等作用, 具有明显的形态学特征: 细胞体积变小, 胞质浓缩, 核染色质固缩于边缘, DNA降解, 最后形成多个凋亡小体而被吞噬[26]. 研究表明[27-29]异烟肼主要通过改变线粒体膜电位诱导细胞凋亡. 在细胞模型中, 经异烟肼处理后线粒体膜电位明显降低, 抗凋亡蛋白(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)以特异性的剂量依赖方式下调, 同时促凋亡蛋白(BCL2-associated X, Bax)的表达上调, Bcl-2/Bax的比例明显下降, 最终引起细胞凋亡. 异烟肼还会诱导细胞色素C从线粒体转移到胞浆, 激活半胱氨酸蛋白酶(cysteinyl aspartate specific proteinase, Caspase)-9和Caspase-3引起线粒体功能障碍进而诱导细胞凋亡[30]. 在异烟肼和利福平诱导的小鼠模型中, 肝细胞的大量凋亡引起小鼠肝脏炎症细胞浸润增加, 引起肝星状细胞的活化最终导致小鼠肝脏纤维化[31]. 在异烟肼诱导的斑马鱼模型中, 斑马鱼的肝脏体积明显缩小, 凋亡相关因子(Bax、Cyt、Caspase-3、Caspase-8、Caspase-9、p53和Cyt)以及Nrf2信号通路相关分子(Nrf2、Ho-1、Nqo1、Gclm和Gclc)的mRNA水平显著上调[32,33], 进一步说明异烟肼可通过诱导细胞凋亡引起肝损伤.

利福平也可以通过多种方式诱导氧化应激进而导致细胞凋亡. 研究表明, 利福平可在上皮来源的多种细胞(肾、肝、肺)中积聚, 诱导上皮细胞发生上皮样形态向成纤维细胞样改变. 在上皮细胞中可见线粒体向核周区域的显著聚集, 线粒体呈圆形, 嵴的大小和数量减小, 出现单一或环状嵴的线粒体, 部分线粒体甚至发生断裂, 引起线粒体功能障碍, 诱导ROS的过度产生和内部细胞色素C从线粒体的释放, 最终引起细胞凋亡[34]. 利福平处理人正常肝细胞L02细胞可以激活 PERK-ATF4-CHOP信号通路, 引起ERS, 诱导凋亡[35]. 经异烟肼和利福平处理后, 小鼠肝脏细胞发生氧化应激, 导致线粒体通透性转变, 引起脂肪变性和肝细胞凋亡[36]. 这些研究表明凋亡有可能成为治疗ATB-DILI的重要靶点.

2.2 铁死亡与ATB-DILI 铁死亡(Ferroptosis)是近年来新发现的细胞死亡方式, 在形态、生化特征和调控机制上与其他死亡方式明显不同. 在形态学上, 铁死亡表现为细胞膜起泡但不破裂、线粒体膜密度增加、线粒体嵴减少或消失、细胞核正常且不发生染色质凝聚; 其生化特性表现为铁离子和ROS水平异常升高、半胱氨酸摄取减少、花生四烯酸介导因子释放增多等[37]. 铁死亡是铁离子依赖性的脂质过氧化导致的程序性细胞死亡新

方式, 该过程中铁离子发生胞内转运和聚集, 细胞内谷胱甘肽耗竭, GPX4功能失活, 丧失对脂质过氧化物的清除功能, 最终导致脂质过氧化和细胞死亡.

脂质过氧化在铁死亡中具有重要作用, 以亚油酸(linoleic acid, LA)和花生四烯酸(arachidonic acid, AA)为代表的多不饱和脂肪酸的积累是引起细胞铁死亡的重要原因[38]. 长链脂酰辅酶A合成酶4(acyl-coa synthetase long-chain family member 4, ACSL4)和磷脂酰胆碱酰基转移酶3(lysophosphatidylcholine acyltransferase 3, LPCAT3)参与脂质过氧化物的产生[39,40].

ACSL4是长链脂酰COA合成酶(long-chain acyl-CoA synthetase, ACSLs)家族的一员, 在体内催化合成脂酰 COA, 作为脂肪酸分解代谢的第1步反应[41]. 已发现ACSL4是铁死亡通路中关键基因, ACSL4能将花生四烯酸和肾上腺酸分别合成为花生四烯酰COA和肾上腺酰COA, 以参与膜磷脂合成[42]. 在铁死亡诱导剂RSL3等处理下, 膜上的长链多不饱和脂肪酸容易被氧化, 从而引发细胞铁死亡[41]. 研究证实敲除ACSL4后, 细胞对铁死亡的激动剂Erastin表现出很高的抗性[43,44]. ACSL4通过参与易被氧化的膜磷脂而成为铁死亡发生的必需分子. 溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶(lysophosphatidylcholine acyltransferases, LPCATs)是一组调节磷脂代谢的关键酶, 通过脱酰基-再酰化作用, 介导细胞内磷脂的合成和重构[45]. 在磷脂重塑酶中, LPCAT3 在脂质代谢中的作用是研究最为深入的. LPCAT3在肝、肠和脂肪组织等代谢组织中高表达, 参与极低密度脂蛋白(very low-density lipoprotein, VLDL)分泌和脂肪合成等脂代谢调节活动[46]. LPCAT3催化合成花生四烯酸磷脂酰胆碱和亚油酰基磷脂酰胆碱, 与 LPCAT1不同, LPCAT3催化多不饱和磷脂的生成[47]. 同时ACSL4和LPCAT3共同作用可以促进含有花生四烯酸的细胞膜磷脂酰乙醇胺(PE-AA)的合成诱导细胞铁死亡[48,49].

在抗结核药物代谢过程中, 肝细胞消耗大量谷胱甘肽(glutathione, GSH), 导致氧化应激和脂质过氧化, 符合铁死亡的相关指征. 鉴于此, 笔者课题组使用透射电镜观察发现ATB-DILI的小鼠肝细胞中存在线粒体萎缩变小, 线粒体脊减少, 膜密度增高, 而细胞核形态正常, 缺乏染色质凝集等铁死亡的形态学特征. 同时, 肝细胞中线粒体膜电位、ROS、脂质过氧化水平和铁离子浓度升高. 分子水平上, 铁死亡相关分子ACSL4的表达升高, 而GPX4表达显著降低. 笔者课题组进一步通过免疫组织化学方法检测了ATB-DILI患者的肝脏活检组织中GPX4和ACSL4的表达. 结果显示[50], GPX4在ATB-DILI区域的表达相对较低, 而ACSL4的表达相对较高. 这一系列结果表明, 在抗结核药物性肝损伤中存在铁死亡. 此外, 笔者课题组发现, 在ATB-DILI模型中, 补充外源性铁显著增加细胞脂质过氧化水平和肝损伤程度, 而谷胱甘肽的补充会逆转这一结果. 340例接受异烟肼和利福平联合治疗的结核病患者的回顾性分析结果显示, 服用铁补剂患者的肝损伤几率提高近三倍, 比服用谷胱甘肽保肝组的肝损伤几率高出七倍, 进一步说明额外补充铁会显著增强抗结核药物诱导的脂质过氧化以及铁死亡, 进而引起肝损伤[50]. 表明铁死亡有可能成为治疗ATB-DILI的重要靶点.

2.3 自噬与ATB-DILI 自噬是真核生物通过吞噬自身细胞质蛋白或细胞器并使其包被进入囊泡, 并与溶酶体融合形成自噬溶酶体, 降解其所包裹的内容物的过程, 借此实现细胞本身的代谢需要和某些细胞器的更新. 自噬发生需要经过以下几个阶段: (1)自噬前体形成; (2)自噬前体延长包裹自噬的底物, 自噬泡形成; (3)自噬泡与溶酶体融合完成底物降解[51]. 众多研究表明[52], 细胞在氧化应激状态下, 来源于线粒体的ROS是自噬的主要诱导者, ROS能通过介导自噬形成过程中的各个信号通路诱导自噬产生. mTOR是控制细胞自噬的关键蛋白, 能感受细胞的多种变化信号从而加强或降低自噬的发生. 在自噬诱导阶段中, ROS能通过调控mTOR而诱导自噬发生. 细胞自噬与许多病理过程密切相关, 如药物性肝损伤、神经退行性疾病、癌症、病原微生物感染等[51].

抗结核药物性肝损伤中自噬相关研究较少. 有研究发现异烟肼处理后细胞微管相关蛋白1轻链3-Ⅱ(microtubule associated protein 1 light chain 3-Ⅱ, LC3-Ⅱ)表达上调、GFP-LC3和单丹磺酰尸胺(monodansylcadaverine, MDC)的荧光强度升高, 说明异烟肼可以诱导肝细胞自噬[53]. 进一步的研究揭示, 在分子水平上, 异烟肼可以降低mTOR的蛋白磷酸化水平进而增强细胞自噬相关通路[53]. 在异烟肼处理后的斑马鱼模型中, 自噬相关因子(Beclin-1、LC3、Atg3和Atg12)的表达水平显著提高[54]. 自噬相关通路表明自噬有可能成为治疗ATB-DILI的重要靶点.

4 结语

ATB-DILI的发病机制复杂, 目前对其机制研究较为匮乏. 抗结核药物在代谢过程中产生的毒物直接引起细胞坏死, 同时产生大量自由基, 消耗细胞内的还原性物质, 导致肝细胞发生氧化应激, 引起线粒体功能障碍, 导致细胞凋亡、铁死亡、自噬等程序性死亡. 在ATB-DILI中不只有一种细胞死亡方式, 其必然是多靶点诱导的多种细胞死亡共同作用的结果, 针对肝细胞的不同损伤机制, 在临床上要关注不同药物的综合使用: (1)通过还原型谷

胱甘肽、甘草甜素、苦参素、五味子等药物抗氧化、清除自由基; (2)通过水飞蓟素, 异甘草酸镁、复方甘草酸苷、甘草酸二铵等药物保护肝细胞生物膜; (3)通过熊去氧胆酸等药物促进肝脏分泌和排泄胆汁酸盐. 此外, 随着技术进步和理论创新, 近年来发现了诸多新的细胞死亡方式, 其在ATB-DILI中的作用和机制有待进一步研究, 以期寻找新的诊断标志物和治疗药物靶点.

5 参考文献

1 Harding E. WHO global progress report on tuberculosis elimination. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 19 [PMID: 31706931 DOI: 10.1016/s2213-2600(19)30418-7]
2 Devarbhavi H. An Update on Drug-induced Liver Injury. *J Clin Exp Hepatol* 2012; 2: 247-259 [PMID: 25755441 DOI: 10.1016/j.jceh.2012.05.002]
3 Su Q, Liu Q, Liu J, Fu L, Liu T, Liang J, Peng H, Pan X. Study on the associations between liver damage and antituberculosis drug rifampicin and relative metabolic enzyme gene polymorphisms. *Bioengineered* 2021; 12: 11700-11708 [PMID: 34872459 DOI: 10.1080/21655979.2021.2003930]
4 王黎霞, 成诗明, 陈明亭, 赵雁林, 张慧, 姜世闻, 何广学, 吕青, 杜昕, 陈伟, 刘小秋, 阮云洲, 王胜芬, 夏愔愔, 于兰, 李峻, 李雪. 2010年全国第五次结核病流行病学抽样调查报告. 中国防痨杂志 2012; 8: 485-508 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-6621.2019.10.001]
5 Iorga A, Dara L, Kaplowitz N. Drug-Induced Liver Injury: Cascade of Events Leading to Cell Death, Apoptosis or Necrosis. *Int J Mol Sci* 2017; 18 [PMID: 28486401 DOI: 10.3390/ijms18051018]
6 陈熙. 利福平引起的肝内胆汁淤积及其分子机理. 安徽医科大学 2009 [DOI: 10.7666/d.D129004]
7 Goodman ZD. Phenotypes and Pathology of Drug-Induced Liver Disease. *Clin Liver Dis* 2017; 21: 89-101 [PMID: 27842777 DOI: 10.1016/j.cld.2016.08.006]
8 张志华. 异烟肼和利福平合用致肝细胞毒性及药物保护机制探讨. 河北医科大学 2009 [DOI: 10.7666/d.y1637685]
9 Yue J, Dong G, He C, Chen J, Liu Y, Peng R. Protective effects of thiopronin against isoniazid-induced hepatotoxicity in rats. *Toxicology* 2009; 264: 185-191 [PMID: 19683030 DOI: 10.1016/j.tox.2009.08.006]
10 Tostmann A, Boeree MJ, Aarnoutse RE, de Lange WC, van der Ven AJ, Dekhuijzen R. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: concise up-to-date review. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 192-202 [PMID: 17995946 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2007.05207.x]
11 Maitra D, Elenbaas JS, Whitesall SE, Basrur V, D'Alecy LG, Omary MB. Ambient Light Promotes Selective Subcellular Proteotoxicity after Endogenous and Exogenous Porphyrinogenic Stress. *J Biol Chem* 2015; 290: 23711-23724 [PMID: 26205816 DOI: 10.1074/jbc.M114.636001]
12 Ratajewski M, Grzelak I, Wiśniewska K, Ryba K, Gorzkiewicz M, Walczak-Drzewiecka A, Hoffmann M, Dastych J. Screening of a chemical library reveals novel PXR-activating pharmacologic compounds. *Toxicol Lett* 2015; 232: 193-202 [PMID: 25455453 DOI: 10.1016/j.toxlet.2014.10.009]
13 Casanova-González MJ, Trapero-Marugán M, Jones EA, Moreno-Otero R. Liver disease and erythropoietic protoporphyria: a concise review. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 4526-4531 [PMID: 20857522 DOI: 10.3748/wjg.v16.i36.4526]
14 Li F, Lu J, Cheng J, Wang L, Matsubara T, Csanaky IL, Klaassen CD, Gonzalez FJ, Ma X. Human PXR modulates hepatotoxicity associated with rifampicin and isoniazid co-therapy. *Nat Med* 2013; 19: 418-420 [PMID: 23475203 DOI: 10.1038/nm.3104]
15 Javitt NB. Hepatic bile formation: bile acid transport and water flow into the canalicular conduit. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2020; 319: G609-G618 [PMID: 32935994 DOI: 10.1152/ajpgi.00078.2020]
16 Eshmuminov D, Schuler MJ, Becker D, Bautista Borrego L, Mueller M, Hagedorn C, Häusler S, Steiger J, Tibbitt MW, Dutkowski P, Rudolf von Rohr P, Stieger B, Hefti M, Clavien PA. Bile formation in long-term ex situ perfused livers. *Surgery* 2021; 169: 894-902 [PMID: 33422346 DOI: 10.1016/j.surg.2020.11.042]
17 韩平, 田德安. 肝内胆汁淤积发病机制及药物治疗新进展. 胃肠病学和肝病学杂志 2016; 5: 584-588 [DOI: 10.7666/d.y1504457]
18 Alrefai WA, Gill RK. Bile acid transporters: structure, function, regulation and pathophysiological implications. *Pharm Res* 2007; 24: 1803-1823 [PMID: 17404808 DOI: 10.1007/s11095-007-9289-1]
19 Schuetz JD, Swaan PW, Tweedie DJ. The role of transporters in toxicity and disease. *Drug Metab Dispos* 2014; 42: 541-545 [PMID: 24598705 DOI: 10.1124/dmd.114.057539]
20 Zhang W, Chen L, Feng H, Wang W, Cai Y, Qi F, Tao X, Liu J, Shen Y, Ren X, Chen X, Xu J, Shen Y. Rifampicin-induced injury in HepG2 cells is alleviated by TUDCA via increasing bile acid transporters expression and enhancing the Nrf2-mediated adaptive response. *Free Radic Biol Med* 2017; 112: 24-35 [PMID: 28688954 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.07.003]
21 Cariou B. The farnesoid X receptor (FXR) as a new target in non-alcoholic steatohepatitis. *Diabetes Metab* 2008; 34: 685-691 [PMID: 19195631 DOI: 10.1016/s1262-3636(08)74605-6]
22 Yang J, Sun L, Wang L, Hassan HM, Wang X, Hylemon PB, Wang T, Zhou H, Zhang L, Jiang Z. Activation of Sirt1/FXR Signaling Pathway Attenuates Triptolide-Induced Hepatotoxicity in Rats. *Front Pharmacol* 2017; 8: 260 [PMID: 28536529 DOI: 10.3389/fphar.2017.00260]
23 Qu X, Zhang Y, Zhang S, Zhai J, Gao H, Tao L, Song Y. Dysregulation of BSEP and MRP2 May Play an Important Role in Isoniazid-Induced Liver Injury via the SIRT1/FXR Pathway in Rats and HepG2 Cells. *Biol Pharm Bull* 2018; 41: 1211-1218 [PMID: 30068870]
24 Bhadauria S, Mishra R, Kanchan R, Tripathi C, Srivastava A, Tiwari A, Sharma S. Isoniazid-induced apoptosis in HepG2 cells: generation of oxidative stress and Bcl-2 down-regulation. *Toxicol Mech Methods* 2010; 20: 242-251 [PMID: 20433247 DOI: 10.3109/15376511003793325]
25 Ramappa V, Aithal GP. Hepatotoxicity Related to Anti-tuberculosis Drugs: Mechanisms and Management. *J Clin Exp Hepatol* 2013; 3: 37-49 [PMID: 25755470 DOI: 10.1016/j.jceh.2012.12.001]
26 Su Z, Yang Z, Xu Y, Chen Y, Yu Q. Apoptosis, autophagy, necroptosis, and cancer metastasis. *Mol Cancer* 2015; 14: 48 [PMID: 25743109 DOI: 10.1186/s12943-015-0321-5]
27 Isoniazid. *Tuberculosis (Edinb)* 2008; 88: 112-116 [PMID: 18486045 DOI: 10.1016/s1472-9792(08)70011-8]
28 Fatima R, Ashraf M, Ejaz S, Rasheed MA, Altaf I, Afzal M, Batool Z, Saleem U, Anwar K. In vitro toxic action potential of anti tuberculosis drugs and their combinations. *Environ Toxicol Pharmacol* 2013; 36: 501-513 [PMID: 23806997 DOI: 10.1016/j.etap.2013.05.008]
29 Lee KK, Boelsterli UA. Bypassing the compromised mitochondrial electron transport with methylene blue alleviates efavirenz/isoniazid-induced oxidant stress and mitochondria-mediated cell death in mouse hepatocytes. *Redox Biol* 2014; 2: 599-609 [PMID: 25460728 DOI: 10.1016/j.redox.2014.03.003]
30 Zhang Y, Zhang W, Tao L, Zhai J, Gao H, Song Y, Qu X. Quercetin protected against isoniazide-induced HepG2 cell apoptosis by activating the SIRT1/ERK pathway. *J Biochem Mol Toxicol* 2019; 33: e22369 [PMID: 31332904 DOI: 10.1002/jbt.22369]
31 Biswas A, Santra S, Bishnu D, Dhali GK, Chowdhury A, Santra A. Isoniazid and Rifampicin Produce Hepatic Fibrosis through an

Oxidative Stress-Dependent Mechanism. *Int J Hepatol* 2020; 2020: 6987295 [PMID: 32373368 DOI: 10.1155/2020/6987295]
32 Jia ZL, Cen J, Wang JB, Zhang F, Xia Q, Wang X, Chen XQ, Wang RC, Hsiao CD, Liu KC, Zhang Y. Mechanism of isoniazid-induced hepatotoxicity in zebrafish larvae: Activation of ROS-mediated ERS, apoptosis and the Nrf2 pathway. *Chemosphere* 2019; 227: 541-550 [PMID: 31004821 DOI: 10.1016/j.chemosphere.2019.04.026]
33 Boelsterli UA, Lee KK. Mechanisms of isoniazid-induced idiosyncratic liver injury: emerging role of mitochondrial stress. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 678-687 [PMID: 24783247 DOI: 10.1111/jgh.12516]
34 Erokhina MV, Kurynina AV, Onishchenko GE. Mitochondria are targets for the antituberculosis drug rifampicin in cultured epithelial cells. *Biochemistry (Mosc)* 2013; 78: 1155-1163 [PMID: 24237150 DOI: 10.1134/s0006297913100106]
35 Zhang W, Chen L, Shen Y, Xu J. Rifampicin-induced injury in L02 cells is alleviated by 4-PBA via inhibition of the PERK-ATF4-CHOP pathway. *Toxicol In Vitro* 2016; 36: 186-196 [PMID: 27470132 DOI: 10.1016/j.tiv.2016.07.017]
36 Chowdhury A, Santra A, Bhattacharjee K, Ghatak S, Saha DR, Dhali GK. Mitochondrial oxidative stress and permeability transition in isoniazid and rifampicin induced liver injury in mice. *J Hepatol* 2006; 45: 117-126 [PMID: 16545483 DOI: 10.1016/j.jhep.2006.01.027]
37 Wu Y, Zhang S, Gong X, Tam S, Xiao D, Liu S, Tao Y. The epigenetic regulators and metabolic changes in ferroptosis-associated cancer progression. *Mol Cancer* 2020; 19: 39 [PMID: 32103754 DOI: 10.1186/s12943-020-01157-x]
38 Yang WS, Kim KJ, Gaschler MM, Patel M, Shchepinov MS, Stockwell BR. Peroxidation of polyunsaturated fatty acids by lipoxygenases drives ferroptosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016; 113: E4966-E4975 [PMID: 27506793 DOI: 10.1073/pnas.1603244113]
39 Liu J, Kang R, Tang D. Signaling pathways and defense mechanisms of ferroptosis. *FEBS J* 2021 [PMID: 34092035 DOI: 10.1111/febs.16059]
40 Tang D, Chen X, Kang R, Kroemer G. Ferroptosis: molecular mechanisms and health implications. *Cell Res* 2021; 31: 107-125 [PMID: 33268902 DOI: 10.1038/s41422-020-00441-1]
41 Luoqian J, Yang W, Ding X, Tuo QZ, Xiang Z, Zheng Z, Guo YJ, Li L, Guan P, Ayton S, Dong B, Zhang H, Hu H, Lei P. Ferroptosis promotes T-cell activation-induced neurodegeneration in multiple sclerosis. *Cell Mol Immunol* 2022; 19: 913-924 [PMID: 35676325 DOI: 10.1038/s41423-022-00883-0]
42 Lei G, Horbath A, Li Z, Gan B. PKCβII-ACSL4 pathway mediating ferroptosis execution and anti-tumor immunity. *Cancer Commun (Lond)* 2022; 42: 583-586 [PMID: 35674490 DOI: 10.1002/cac2.12319]
43 Doll S, Proneth B, Tyurina YY, Panzilius E, Kobayashi S, Ingold I, Irmler M, Beckers J, Aichler M, Walch A, Prokisch H, Trümbach D, Mao G, Qu F, Bayir H, Füllekrug J, Scheel CH, Wurst W, Schick JA, Kagan VE, Angeli JP, Conrad M. ACSL4 dictates ferroptosis sensitivity by shaping cellular lipid composition. *Nat Chem Biol* 2017; 13: 91-98 [PMID: 27842070 DOI: 10.1038/nchembio.2239]
44 Cui Y, Zhang Y, Zhao X, Shao L, Liu G, Sun C, Xu R, Zhang Z. ACSL4 exacerbates ischemic stroke by promoting ferroptosis-induced brain injury and neuroinflammation. *Brain Behav Immun* 2021; 93: 312-321 [PMID: 33444733 DOI: 10.1016/j.bbi.2021.01.003]
45 Liu G, Kaneko M, Yoshioka K, Obara K, Tanaka Y. Platelet-activating factor (PAF) strongly enhances contractile mechanical activities in guinea pig and mouse urinary bladder. *Sci Rep* 2022; 12: 2783 [PMID: 35177680 DOI: 10.1038/s41598-022-06535-7]
46 Reed A, Ichu TA, Milosevich N, Melillo B, Schafroth MA, Otsuka Y, Scampavia L, Spicer TP, Cravatt BF. LPCAT3 Inhibitors Remodel the Polyunsaturated Phospholipid Content of Human Cells and Protect from Ferroptosis. *ACS Chem Biol* 2022; 17: 1607-1618 [PMID: 35658397 DOI: 10.1021/acschembio.2c00317]
47 Zhang X, Zhang X, Liu K, Li W, Wang J, Liu P, Ma W. HIVEP3 cooperates with ferroptosis gene signatures to confer adverse prognosis in acute myeloid leukemia. *Cancer Med* 2022 [PMID: 35535739 DOI: 10.1002/cam4.4806]
48 Kagan VE, Mao G, Qu F, Angeli JP, Doll S, Croix CS, Dar HH, Liu B, Tyurin VA, Ritov VB, Kapralov AA, Amoscato AA, Jiang J, Anthonymuthu T, Mohammadyani D, Yang Q, Proneth B, Klein-Seetharaman J, Watkins S, Bahar I, Greenberger J, Mallampalli RK, Stockwell BR, Tyurina YY, Conrad M, Bayır H. Oxidized arachidonic and adrenic PEs navigate cells to ferroptosis. *Nat Chem Biol* 2017; 13: 81-90 [PMID: 27842066 DOI: 10.1038/nchembio.2238]
49 Stockwell BR, Friedmann Angeli JP, Bayir H, Bush AI, Conrad M, Dixon SJ, Fulda S, Gascón S, Hatzios SK, Kagan VE, Noel K, Jiang X, Linkermann A, Murphy ME, Overholtzer M, Oyagi A, Pagnussat GC, Park J, Ran Q, Rosenfeld CS, Salnikow K, Tang D, Torti FM, Torti SV, Toyokuni S, Woerpel KA, Zhang DD. Ferroptosis: A Regulated Cell Death Nexus Linking Metabolism, Redox Biology, and Disease. *Cell* 2017; 171: 273-285 [PMID: 28985560 DOI: 10.1016/j.cell.2017.09.021]
50 Pan Y, Tang P, Cao J, Song Q, Zhu L, Ma S, Zhang J. Lipid peroxidation aggravates anti-tuberculosis drug-induced liver injury: Evidence of ferroptosis induction. *Biochem Biophys Res Commun* 2020; 533: 1512-1518 [PMID: 33121683 DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.09.140]
51 Onorati AV, Dyczynski M, Ojha R, Amaravadi RK. Targeting autophagy in cancer. *Cancer* 2018; 124: 3307-3318 [PMID: 29671878 DOI: 10.1002/cncr.31335]
52 Filomeni G, De Zio D, Cecconi F. Oxidative stress and autophagy: the clash between damage and metabolic needs. *Cell Death Differ* 2015; 22: 377-388 [PMID: 25257172 DOI: 10.1038/cdd.2014.150]
53 Zhang TG, Wang YM, Zhao J, Xia MY, Peng SQ, Ikejima T. Induction of protective autophagy against apoptosis in HepG2 cells by isoniazid independent of the p38 signaling pathway. *Toxicol Res (Camb)* 2016; 5: 963-972 [PMID: 30090405 DOI: 10.1039/c5tx00470e]
54 Zhang Y, Cen J, Jia Z, Hsiao CD, Xia Q, Wang X, Chen X, Wang R, Jiang Z, Zhang L, Liu K. Hepatotoxicity Induced by Isoniazid-Lipopolysaccharide through Endoplasmic Reticulum Stress, Autophagy, and Apoptosis Pathways in Zebrafish. *Antimicrob Agents Chemother* 2019; 63 [PMID: 30858204 DOI: 10.1128/aac.01639-18]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2022年9月28日; 30(18): 823-828

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i18.823

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

文献综述 REVIEW

炎症性肠病患者心理弹性水平及影响因素的研究进展

赵豫鄂, 何细飞, 朱秀琴

赵豫鄂, 何细飞, 朱秀琴, 华中科技大学同济医学院附属同济医院护理部 湖北省武汉市 430030

赵豫鄂, 主管护师, 研究方向为消化系统疾病护理, 护理管理.

基金项目: 华中科技大学同济医学院附属同济医院中青年基金, No. 2019D10.

作者贡献分布: 本综述由赵豫鄂完成; 朱秀琴、何细飞指导及审校.

通讯作者: 朱秀琴, 主任护师, 430030, 湖北省武汉市硚口区解放大道1095号, 华中科技大学同济医学院附属同济医院护理部. 389660474@qq.com

收稿日期: 2022-07-06
修回日期: 2022-08-20
接受日期: 2022-09-20
在线出版日期: 2022-09-28

Progress in research of level of psychological resilience and its influencing factors in patients with inflammatory bowel disease

Yu-E Zhao, Xi-Fei He, Xiu-Qin Zhu

Yu-E Zhao, Xi-Fei He, Xiu-Qin Zhu, Nursing Department of Tongji Hospital Affiliated to Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China

Supported by: Youth Fund of Tongji Hospital Affiliated to Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, No. 2019D10.

Corresponding author: Xiu-Qin Zhu, Chief Nurse, Nursing Department of Tongji Hospital Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, No. 1095 Jiefang Avenue, Qiaokou District, Wuhan 430030, Hubei Province, China. 389660474@qq.com

Received: 2022-07-06
Revised: 2022-08-20
Accepted: 2022-09-20

Published online: 2022-09-28

Abstract

Patients with inflammatory bowel disease (IBD) are often accompanied by varying degrees of anxiety or depression. These negative emotions may increase the frequency and severity of IBD attacks and form a vicious cycle. Psychological resilience is a kind of ability that reflects an individual's ability to maintain a good state in the face of suffering and crisis. A higher level of psychological resilience is helpful for IBD patients to improve their psychological state, and actively adapt to and treat the disease. This article reviews the level of psychological resilience and its influencing factors in IBD patients.

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

Key Words: Inflammatory bowel disease; Psychological resilience; Influencing factors

Citation: Zhao YE, He XF, Zhu XQ. Progress in research of level of psychological resilience and its influencing factors in patients with inflammatory bowel disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(18): 823-828
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i18/823.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i18.823

摘要

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)患者常伴随不同程度焦虑或抑郁, 此类负性情绪又可能增加IBD发作频率和严重程度, 形成恶行循环. 心理弹性是一种反应个体在面对苦难和危机时, 保持良好状态的能力. 较高水平心理弹性有助于IBD患者改善心理状态, 积极适应及治疗疾病. 本文就IBD患者心理弹性水平及影响因素进行综述.

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

关键词: 炎症性肠病; 心理弹性; 影响因素

核心提要: 炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)患者的负性情绪源于疾病, 亦可增加疾病发作频率和严重程度.提升心理弹性, 有助于患者积极应对IBD. 经调查IBD患者心理弹性水平显著低于常模. 本篇旨在探究心理弹性影响因素, 为拟定IBD患者心理弹性改善策略提供支持.

文献来源: 赵豫鄂, 何细飞, 朱秀琴. 炎症性肠病患者心理弹性水平及影响因素的研究进展. 世界华人消化杂志 2022; 30(18): 823-828
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i18/823.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i18.823

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD)两种类型, 是一组病因和发病机制尚不明确的慢性非特异性肠道炎症, 青壮年多见[1,2]. 全球范围内IBD患病率仍在持续上升[3], 目前美国IBD患者人数超300万, 欧洲国家患病总人数高达250万, 我国IBD患者人数不断上升, 发病率居于亚洲第一[4], 预计到2025年我国患者数可能超过150万[5,6]. IBD患者由于腹痛、腹泻、黏液脓血便等症状, 加之长期用药, 如使用激素、免疫抑制剂、生物制剂、肠内营养等治疗及外科手术等, 极易造成身体形象的改变以及高额治疗费用, 致使该疾病患者普遍存在焦虑、抑郁等心理问题, 而负性情绪又可能增加IBD发作频率和严重程度, 形成恶性循环[7,8]. 因此医务人员有必要帮助日渐增多的IBD患者调整心态, 积极面对疾病.心理弹性也被称为心理韧性、心理复原力等, 是一种反应个体在面对苦难和危机时, 适应并积极做出改变从而应对压力, 保持良好心理状态的能力, 对帮助患者适应及治疗疾病均具有重要的作用[9,10], 有横断面调查发现心理弹性水平越高, IBD患者的焦虑、抑郁水平越低[11], 疾病的活动度、手术率越低, 生活质量越高[12], 提升患者的心理弹性已经上升为疾病潜在治疗目标之一. 截至目前, 有关卒中、糖尿病、风湿性关节炎等慢性疾病以及各类型肿瘤患者的心理弹性研究越来越多, 而关于IBD患者心理弹性的相关研究却报道较少. 本研究通过查阅文献, 综合分析IBD患者心理弹性水平及影响因素, 以及心理弹性的研究现状, 希望对今后拟定提升IBD患者心理弹性干预策略, 促进心身健康, 提高患者生活质量具有一定参考价值.

1 心理弹性概述

1.1 概念 目前, 国内外将心理弹性定义为3类: 能力性、结果性及过程性定义. 三者中, 过程性定义认为个体的心理弹性水平可伴随所处环境、个人经历等不断变化.目前, 越来越多的学者更认可这一定义. 美国心理学会对心理弹性定义是个体能正确面对和较好地适应创伤、逆境、威胁、悲剧或其他重大压力的过程, 即面对消极经历的反弹或复原能力. 心理弹性发展至今, 虽然没有明确的定义, 但可以明确的是必须具备以下2个关键要素: 以逆境、创伤、压力、疾病等为前提; 心理上的积极适应为结果[13], 且两者间相互影响.

1.2 心理弹性测量的工具

1.2.1 Connor-Davidson心理弹性量表(connor-davidson resilience scale, CD-RISC): 该量表于2003年由Connor等[14]美国杜克大学学者基于特质论的认识编制的心理弹性问卷, 该问卷以自评方式进行, 共25个项目, 量表采用从0(从来不)到4(一直如此)5级评分法, 总分越高, 则表明个体的心理弹性水平越高. Cronbach's α系数为0.89, 重测信度0.87. 到目前为止, CD-RISC已被翻译成70多种不同的语言, 是迄今为止使用最广泛的心理弹性量表. 该量表的中文版由我国学者于肖楠[15]修订, 并进一步将量表分为三个维度: 坚韧性(13个条目)、力量性(8个条目)和乐观性(4个条目), 中文版量表经检验具有较好的信效度[16]. 中文版CD-RISC的优势在于能根据患者评估得分划分为高、低心理弹性组, 识别高风险人群. 且该量表应用范围广泛, 目前已被应用于多种不同职业、多种系统疾病、不同年龄层次以及经历巨大创伤后的患者等, 具备极强的普适性.

Connor-Davidson心理弹性量表简化版10(10-item CD-RISC)是Campbell等[17]从CD-RISC的25个条目中提取10个条目, 构成了CD-RISC的简化版10, Cronbach's α系数为0.85, 有良好的结构效度. 该量表采用0(从不)到4(总是)5级评分. 总分由各条目得分相加, 满分40分, 得分越高, 表明心理弹性水平越高. 中文版由Wang等[18]翻译并进行修订, 其Cronbach's α为0.91, 同一人群2周后重测信度为0.90, 适合在我国成年人中应用, 且与CD-RISC相比更为简便. 10-item CD-RISC目前也已经被应用于IBD患者, 经验证具备良好的信效度[12]. 目前使用CD-RISC或其简化版进行IBD患者心理弹性调查较为常见[12,19-21], 在IBD患者心理弹性调查时, 两量表之间具备可替代性.

1.2.2 炎症性肠病心理弹性量表(resilience scale for inflammatory bowel Disease, RS-IBD): 2018年, 我国学者罗丹以Kumpfer心理韧性框架为指导, 经过质性研究

构建炎症性肠病疾病心理弹性模型条目池, 进而采用德尔菲专家咨询法研制适用于中国IBD患者的心理弹性量表(RS-IBD)[22]. 该量表包含6个维度: 疾病自我管理、困难主动应对、积极认知、情绪调控、家庭支持和病友支持共计25个条目, 采用5级评分法(0-4分), 总分0-100分, 该量表总Cronbach's α值为0.941, 具备良好的信度. 量表研制成功后被应用于湖南地区及南京地区IBD患者调查, 两研究均验证该量表具备良好的信度[23,24].

1.2.3 心理弹性量表(resilience scale, RS): 该量表由美国护理学家Wagnild等[25], 以24名成功适应人生重大负性事件的质性研究为基础, 后期通过810名社区老年人为样本研究编制而成的心理弹性自评量表, 共25个条目, 包含个人能力和对自我与生活的接受2个维度. 该量表采用Likert7级计分, 1分(不同意)到7分(同意), 总分25-175分, Cronbach's α系数波动在0.85-0.91[26].尽管RS量表源于对女性的访谈, 但在随后对青少年和年轻人的调查分析[27], 以及在53-95岁的成年人样本中, RS证明了足够的可靠性和结构效度[25]. RS被认为是具较强普适性的心理弹性评估工具[28]. 2019年一位韩国学者将该量表应用于IBD患者心理弹性调查中, 经检验该量表在该研究中的Cronbach's α为0.90, 可靠性较高[29].

我国学者晁粉芳[30]对该量表中文版进行翻译修订, 目前已经演变出多个版本.在一项研究中分别选取5个条目(RS-5)和11个条目(RS-11)构成简化的心理弹性量表, 并进行了验证[31]. 对RS-11的分析显示, Cronbach's α系数为0.86, 只有一个潜在因子. RS-5 Cronbach's α为0.80. 两表均具备一定的可靠程度.简化后的RS量表尚无应用于IBD患者的报道, 其信效度有待进一步验证.

1.2.4 简明弹性应对量表(brief resilient coping scale, BRCS): 简明弹性应对量表(BRCS)是一个仅有4项条目的自评量表, 最初在两个类风湿性关节炎成人样本(n = 90和n = 140)中研发[32].每个条目的得分范围为1到5, 总得分范围为4到20.合并两样本后, 心理弹性的平均值为14.81±2.95, 内部一致性为0.69, 较为可靠.一项面向362名西班牙大学生的调查研究考察了BRCS的心理测量学特性[33], 获得Cronbach's α系数为0.67, 项目间相关性为0.38至0.52, 相对偏低.该量表尚无应用于IBD患者的调查报道.

1.2.5 自我弹性量表(ER89): Block等[34]编制的自我弹性量表(ER89), 主要用于测量心理弹性内在保护性因素, 反应个体根据挫折和应激情境的需要而调整自己行为的能力.该自评量表共14个项目, 条目较少且条目内容易于理解, 采用4级评分, 从1(很不符合)到4(很符合), 总分越高反应心理弹性水平越高.该量表英文版的内部一致性系数为0.76, 间隔5年的再测信度系数是0.67(女性)和0.51(男性), 目前使用范围较广.

1.2.6 其他量表: 此外, Friborg等[35]研制有成人心理弹性量表(resilience scale for adults, RSA). RSA用37个项目测量了5个弹性领域, 即个人能力、个人结构、社会能力、社会支持和家庭凝聚力, 它最初是在精神科门诊病人的样本上进行测试的, 该量表在护士、军校大学生中验证具有良好的信效度. Smith等[36]研制的简明心理弹性量表(the brief resilience scale, BRS), 最初是在心脏康复和纤维肌痛患者的样本上进行测试的.两量表均以自评的方式进行评估.

上述量表中, CD-RISC以及其简化量表普适性最强, 目前应用最为广泛, 在面向IBD患者心理弹性调查中经验证具备良好的信效度, 是IBD患者心理弹性调查使用最频繁的量表. 且经过该量表完成了常模的检测, 能够完成指定调查人群与常模的对比分析. 罗丹等研制的RS-IBD量表面向中国IBD患者, 具有极大的独创性与实用性, 该量表目前需要在更大样本的人群中进行评估.心理弹性量表(RS)在IBD患者中也有使用, 相对少见. 在IBD患者中可进行不同量表间的调查对比, 发现适合IBD患者心理弹性的量表.

2 IBD患者心理弹性现状

2012年, 韩国一项研究选择使用Wagnild等研制的心理弹性量表(RS)进行心理弹性调查[29], 该研究招募了接受造口的24名UC患者和66名CD患者.调查发现UC患者的心理弹性总平均分为123.75±22.43, CD患者行造口术的恢复力总平均分为119.18±18.70.该量表暂无常模调查结果进行参照对比.

2015年, 李莎等使用CD-RISC评估量表开展对IBD患者心理弹性水平的调查[19], 调查结果显示, IBD患者心理弹性水平得分为64.87±14.84, 其中坚韧性维度平均分为32.45±8.63, 力量维度平均分为22.50±4.96, 乐观维度平均分为9.93±2.78, 均低于常模水平. 2019年, 国内有学者再次使用CD-RISC评估量表调查了2019-02/2020-02在江苏省人民医院消化科就诊的135位IBD患者心理弹性水平, 调查结果显示, IBD患者心理弹性平均分为58.37分±19.32分[20]. 其中坚韧、力量、乐观三个维度的得分分别为28.89±10.25, 20.77±8.39, 8.71±3.10. 在假设两次调查对象在人口学资料无显著性差异的前提下, 两次心理弹性结果无显著性差异(P<0.05), 且均显著低于普通人群的均分80.4分[14], 与其他人群相比, IBD患者心理弹性水平处于偏低的状态[37-39].

2016年, Sehgal等[12]对92位UC患者和137位CD患者进行心理弹性(10-item CD-RISC)、焦虑、抑郁及生活质

量调查分析发现, UC患者的心理弹性水平为28.27±8.05, CD患者的心理弹性水平为27.96±8.08. 根据患者心理弹性评分是否≥35分, 分为高心理弹性组与低心理弹性组. 比较分析发现, UC患者中, 低心理弹性组患者Mayo评分4.31±2.74显著高于高心理弹性组1.54±1.29, $P<0.001$; CD患者中, 低心理弹性组患者HBI评分3.95±3.86显著高于高心理弹性组2.31±3.26, $P=0.035$. 整体而言, 高心理弹性组患者疾病活动度、焦虑水平、抑郁水平、手术率都偏低, 生活质量较高, 临床缓解和粘膜愈合作为IBD疾病预后的关键指标并未进行比较, 但通过患者的疾病活动度可以推测, 较高的心理弹性对IBD患者疾病预后具有积极作用.

2021年, 由中国学者使用适用于中国人群的炎症性肠病心理弹性量表(RS-IBD)面向湖南省湘雅医院就诊的249位IBD患者开展调查, 获得心理弹性得分为67.39±14.44[23], 疾病自我管理、困难主动应对、积极认知、情绪调控、家庭支持和病友支持等6个维度的得分分别为11.37±2.76, 14.73±4.24, 13.49±3.99, 10.22±2.92, 9.84±2.49, 7.74±2.20. 使用同一量表, 南京某三甲医院2019年面向200位IBD患者开展调查[24], 获得心理弹性的评分为95.00分±14.93分. 两调查结果存在较大差异的原因可能与调查对象存在地区及疾病严重程度差异等有关.

尽管关于IBD患者心理弹性的调查, 尚无大样本数据支持, 但就目前的调查结果均显示IBD患者整体心理弹性水平显著低于普通人群, 但IBD患者中不同区域, 或处于不同疾病阶段等心理弹性是否存在差异尚未见报道. 大量研究属于横断面调查, 建议进行多中心联合, 完成较大数据库的建立及动态分析, 明确心理弹性是否根据患者年龄、疾病活动度、人生不同阶段等发生波动, 分析发生波动的影响因素, 明确心理弹性是否具备可塑性等, 为进一步探索IBD患者心理弹性干预策略提供客观数据支持.

3 IBD患者心理弹性影响因素

3.1 社会人口学因素 韩国[29]64位CD造口患者与24位UC造口患者的心理弹性的调查分析显示: UC患者行造口术后的心理弹性与一般特征无关.但行造口术的CD患者的心理弹性与宗教信仰($t=2.47$, $P=0.016$)、婚姻状况($t=-3.61$, $P=1.001$)、经济状况($F=4.06$, $P=2.011$)和睡眠障碍($t=-3.11$, $P=3.003$)相关. Acciari等[40]面向104名CD患者的调查分析显示: 对于没有孩子, 不信教, 离婚、分居或丧偶, 每月有一定收入, 并有补充活动的男性患者来说, 心理弹性水平更高.且该研究结果提示: 与临床因素相比, 社会人口学因素对CD患者的心理健康、心理弹性和应对方式的影响更大.

郑州大学第一医院面向188位UC患者开展心理弹性调查[21]. 单变量分析表明: 外向性、收入水平、大学教育与心理弹性呈正相关. 然而多因素分析却显示, 社会人口学因素中, 仅收入水平(OR = 6.411, 95%CI: 2.136-9.244)与心理弹性显著相关. 此外, 江苏省人民医院的一项调查分析显示[19]: 不同居住地、受教育程度的IBD患者心理弹性水平有显著差异. 湖南省湘雅医院的调查结果显示, 在性别、年龄、疾病类型、医疗费用、支付方式、教育程度、婚姻状况、居住地、家庭年收入、既往手术史、吸烟状况、酒精状况和既往住院频率等因素中, 居住地处于农村地区的患者心理弹性水平更低[23].

3.2 疾病因素 Acciari等[40]调查分析也显示30岁后出现首发症状, 未接受过手术的男性心理弹性水平更高. 发病年龄这一因素对心理弹性具备一定程度的影响, 发病年龄较晚的患者具备更高的心理弹性水平. 此外, 郑州大学针对UC患者心理弹性调查的多因素分析[21]提示: Mayo评分(OR = 0.856, 95%CI: 0.742-0.988)与患者的心理弹性水平负相关. 需要补充说明的是: 造口适应能力较高的受访者比造口适应能力较低的受访者具有更高的心理弹性($r=0.65$, $P\leqslant0.01$)[41]. 笔者认为对于造口适应能力较高即为心理弹性水平较高的一种表现, 反映出患者对疾病带来的系列并发症的适应水平.

与疾病相关的因素除Mayo评分与发病年龄外, 疾病发病频次及严重程度、手术次数等因素是否对IBD患者的心理弹性产生影响尚无数据支持, 有待进一步研究调查分析.

3.3 家庭韧性 李莎等[42]经过调查分析发现, 家庭韧性(family hardiness index, FHI)为IBD患者心理弹性的影响因素, 家庭韧性越高, 患者的心理弹性水平越高. 相关分析显示患者心理弹性总分及各维度得分均与家庭坚韧性得分正相关($P<0.05$). 家庭韧性(FHI)包含三个维度, 分别为责任、控制、挑战. 多因素分析显示家庭韧性中的责任和挑战两个维度是IBD患者心理弹性的显著预测因子($P<0.05$).

3.4 正念水平 Wang[20]等使用五维心智觉知度量表(five facet mindfulness questionnaire, FFMQ)对135位成年IBD患者调查发现其正念水平得分为(119.95±8.64)分. 正念水平与心理弹性(CD-RISC)总分的相关系数为$r=0.390$($P<0.01$), 与坚韧性($r=0.366$, $P<0.01$)、力量性($r=0.312$, $P<0.01$)、乐观性($r=0.379$, $P<0.01$)三个维度的得分均存在正相关. 正念水平越高则IBD患者的心理弹性水平越高.

3.5 社会支持水平 李莎等[19]使用社会支持量表(social support rating scale, SSRS)调查数据进行回归分析发现,

主观支持与客观支持两维度是IBD患者心理弹性的显著预测因子.我国另一项涉及249例IBD患者的调查分析显示, 心理弹性与社会支持利用呈正相关[23], 进一步证实社会支持对IBD患者心理弹性的具有正向影响作用.

3.6 其他 郑州大学针对UC患者心理弹性调查的多因素分析[21]提示: 感知压力(OR = 0.901, 95%CI: 0.833-0.975)、外向性人格特质(OR = 1.257, 95%CI: 1.087-1.454)、神经质人格特质(OR = 0.818, 95%CI: 0.679-0.985)与心理弹性显著相关. 李莎等研究发现, IBD患者的心理弹性水平与积极应对方式(r = 0.403-0.540, P < 0.01)正相关[19].

心理弹性的影响因素可根据是否有益于心理弹性提升划分为危险性因素和保护性因素两类.综上, 心理弹性的保护性因素有: 较高的教育与收入水平, 较晚的发病年龄, 较低的疾病活动度, 较高的家庭韧性、正念水平、社会支持水平等. 影响IBD患者心理弹性的因素较多, 大量学者研究尝试寻找更多更有效的保护性因素从而帮助提升IBD患者的心理弹性, 以期为提升IBD患者心理弹性提供参考. 而关于危险性因素的研究在文献中则较少体现.但笔者结合临床观察发现, 患者既往是否发生重大应激心理创伤事件、个人心理特质, 甚至遗传因素等等是否可能对IBD患者心理弹性产生不利影响仍未可知, 目前对危险因素的探寻也需纳入研究范围.

4 结论

循证研究显示, IBD作为一种与心理状态紧密联系的躯体性疾病, 调整IBD患者的心理状态, 缓解其心理压力对于改善健康结果具有显著积极意义[43], 提升IBD患者心理弹性对促进患者调节自身心理状态上升至治疗层面. 国内外面向IBD患者心理弹性影响因素的研究仍需深入进行, 有必要加强对IBD患者心理弹性的持续关注并致力于探索改善策略.

目前关于心理弹性评估的量表种类较多, 目前使用较多的是CD-RISC及其简化量表, RS-IBD以及RS量表, 上述量表均具备良好的信效度. 各项IBD心理弹性调查均显示: IBD患者的心理弹性整体处于较低水平, IBD患者适应不良这一论点已然明确. 然而, 为什么一些IBD患者能够积极适应或具备较强心理弹性, 而另一些患者却难以适应的分析很少[44]. 有必要通过对比, 深入发掘导致差异的根本原因.

尽管文献综述发现: 较高的经济水平、正念水平、家庭韧性及社会支持是IBD患者的心理弹性的保护性因素, 较高的疾病活动度为IBD患者心理弹性的危险性因素, 但是否存在更多的保护性或者危险性因素, 如何科学激发保护性因素的积极作用, 如何规避危险性因素的出现或避免其产生负面影响或降低影响的程度等均有待进一步探索.

5 参考文献

1 Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *Lancet* 2017; 389: 1741-1755 [PMID: 27914655 DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31711-1]
2 Ordás I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. Ulcerative colitis. *Lancet* 2012; 380: 1606-1619 [PMID: 22914296 DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60150-0]
3 GBD 2017 Inflammatory Bowel Disease Collaborators.. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5: 17-30 [PMID: 31648971 DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30333-4]
4 Ng SC. Epidemiology of inflammatory bowel disease: focus on Asia. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2014; 28: 363-372 [PMID: 24913377 DOI: 10.1016/j.bpg.2014.04.003]
5 Coward S, Clement F, Benchimol EI, Bernstein CN, Avina-Zubieta JA, Bitton A, Carroll MW, Hazlewood G, Jacobson K, Jelinski S, Deardon R, Jones JL, Kuenzig ME, Leddin D, McBrien KA, Murthy SK, Nguyen GC, Otley AR, Panaccione R, Rezaie A, Rosenfeld G, Peña-Sánchez JN, Singh H, Targownik LE, Kaplan GG. Past and Future Burden of Inflammatory Bowel Diseases Based on Modeling of Population-Based Data. *Gastroenterology* 2019; 156: 1345-1353.e4 [PMID: 30639677 DOI: 10.1053/j.gastro.2019.01.002]
6 Kaplan GG. The global burden of IBD: from 2015 to 2025. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12: 720-727 [PMID: 26323879 DOI: 10.1038/nrgastro.2015.150]
7 Tribbick D, Salzberg M, Connell W, Macrae F, Kamm M, Bates G, Cunningham G, Austin D, Knowles S. Differences Across Illness Perceptions in Inflammatory Bowel Disease and Their Relationships to Psychological Distress and Quality of Life. *Gastroenterol Nurs* 2017; 40: 291-299 [PMID: 28746114 DOI: 10.1097/SGA.0000000000000225]
8 李梦琳, 范一宏. 炎症性肠病常见心理问题及管理. 世界华人消化杂志 2022; 30: 370-374 [DOI: 10.11569/wcjd.v30.i8.370]
9 Iacoviello BM, Charney DS. Psychosocial facets of resilience: implications for preventing posttrauma psychopathology, treating trauma survivors, and enhancing community resilience. *Eur J Psychotraumatol* 2014; 5 [PMID: 25317258 DOI: 10.3402/ejpt.v5.23970]
10 American Psychology Association. The road to resilience: what is resilience? [EB/OL]. (2002-10-03) [2018-12-18]. http://www.apa.org/help-center/road-resilience.aspx
11 Philippou A, Sehgal P, Ungaro RC, Wang K, Bagiella E, Dubinsky MC, Keefer L. High Levels of Psychological Resilience Are Associated With Decreased Anxiety in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2022; 28: 888-894 [PMID: 34448855 DOI: 10.1093/ibd/izab200]
12 Sehgal P, Ungaro RC, Foltz C, Iacoviello B, Dubinsky MC, Keefer L. High Levels of Psychological Resilience Associated With Less Disease Activity, Better Quality of Life, and Fewer Surgeries in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2021; 27: 791-796 [PMID: 32696966 DOI: 10.1093/ibd/izaa196]
13 Arabaci LB, Dikec G, Buyukbayram A, Uzunoglu G, Ozan E. Traumatic growth and psychological resilience status of female victims of violence inpatients in a district psychiatric hospital. *Arch Psychiatr Nurs* 2018; 32: 568-573 [PMID: 30029749 DOI: 10.1016/j.apnu.2018.03.017]
14 Connor KM, Davidson JR. Development of a new resilience scale: the Connor-Davidson Resilience Scale (CD-RISC). *Depress Anxiety* 2003; 18: 76-82 [PMID: 12964174 DOI: 10.1002/da.10113]

15 Yu X, Zhang J , Yu XN. Factor analysis and psychometric evaluation of the Connor-Davidson Resilience Scale(CD-RISC) with Chinese people. *Social Behavior & Personality: an international journal* 2007; 35: 19-30 [DOI: 10.2224/sbp.2007.35.1.19]
16 Yu XN, Lau JT, Mak WW, Zhang J, Lui WW, Zhang J. Factor structure and psychometric properties of the Connor-Davidson Resilience Scale among Chinese adolescents. *Compr Psychiatry* 2011; 52: 218-224 [PMID: 21295229 DOI: 10.1016/j.comppsych.2010.05.010]
17 Campbell-Sills L, Stein MB. Psychometric analysis and refinement of the Connor-davidson Resilience Scale (CD-RISC): Validation of a 10-item measure of resilience. *J Trauma Stress* 2007; 20: 1019-1028 [PMID: 18157881 DOI: 10.1002/jts.20271]
18 Wang L, Shi Z, Zhang Y, Zhang Z. Psychometric properties of the 10-item Connor-Davidson Resilience Scale in Chinese earthquake victims. *Psychiatry Clin Neurosci* 2010; 64: 499-504 [PMID: 20923429 DOI: 10.1111/j.1440-1819.2010.02130.x]
19 李莎. 炎症性肠病患者心理弹性及影响因素研究. 南京医科大学 2017
20 Wang M, Lu X, Liu M. The mediating effect of psychological resilience on the level of mindfulness and general well-being in patients with inflammatory bowel disease. *Ann Palliat Med* 2021; 10: 9215-9222 [PMID: 34488407 DOI: 10.21037/apm-21-2053]
21 Liu W, Wang J, Wang H, Chen XY, Li JS. The impact of stress and personality on resilience of patients with ulcerative colitis. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2018; 57: 107-111 [PMID: 29397595 DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2018.02.005]
22 罗丹. 炎症性肠病心理韧性量表的编制及信效度检验. 南京医科大学 2018
23 Dai W, Zeng Y, Liang E, Zhou Q, Zhang L, Peng J. The actuality of resilience, social support and quality of life among patients with inflammatory bowel disease in China. *Nurs Open* 2022; 9: 2190-2198 [PMID: 34037332 DOI: 10.1002/nop2.946]
24 周美景, 罗丹, 林征, 张红杰, 卞秋桂, 刘梅红, 任树荣, 顾子君, 孙彩云, 王咪. 炎症性肠病患者自我管理行为的影响因素分析. 中华护理杂志 2021; 56: 550-555 [DOI: 10.3761/j.issn.0254-1769.2021.04.012]
25 Wagnild GM, Young HM. Development and psychometric evaluation of the Resilience Scale. *J Nurs Meas* 1993; 1: 165-178 [PMID: 7850498]
26 Girtler N, Casari EF, Brugnolo A, Cutolo M, Dessi B, Guasco S, Olmi C, De Carli F. Italian validation of the Wagnild and Young Resilience Scale: a perspective to rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatol* 2010; 28: 669-678 [PMID: 20822709]
27 Las Hayas C, Calvete E, Gómez del Barrio A, Beato L, Muñoz P, Padierna JÁ. Resilience Scale-25 Spanish version: validation and assessment in eating disorders. *Eat Behav* 2014; 15: 460-463 [PMID: 25064300 DOI: 10.1016/j.eatbeh.2014.06.010]
28 Ahern NR, Kiehl EM, Sole ML, Byers J. A review of instruments measuring resilience. *Issues Compr Pediatr Nurs* 2006; 29: 103-125 [PMID: 16772239 DOI: 10.1080/01460860600677643]
29 Hwang JH, Yu CS. Depression and resilience in ulcerative colitis and Crohn's disease patients with ostomy. *Int Wound J* 2019; 16 Suppl 1: 62-70 [PMID: 30793856 DOI: 10.1111/iwj.13076]
30 晁粉芳. 大学生心理韧性与人格、社会支持的关系. 长春: 东北师范大学 2010
31 von Eisenhart Rothe A, Zenger M, Lacruz ME, Emeny R, Baumert J, Haefner S, Ladwig KH. Validation and development of a shorter version of the resilience scale RS-11: results from the population-based KORA-age study. *BMC Psychol* 2013; 1: 25 [PMID: 25566373 DOI: 10.1186/2050-7283-1-25]
32 Sinclair VG, Wallston KA. The development and psychometric evaluation of the Brief Resilient Coping Scale. *Assessment* 2004; 11: 94-101 [PMID: 14994958 DOI: 10.1177/1073191103258144]
33 Limonero JT, Tomás-Sábado J, Gómez-Romero MJ, Maté-Méndez J, Sinclair VG, Wallston KA, Gómez-Benito J. Evidence for validity of the brief resilient coping scale in a young Spanish sample. *Span J Psychol* 2014; 17: E34 [PMID: 25012574 DOI: 10.1017/sjp.2014.35]
34 Block J, Kremen AM. IQ and ego-resiliency: conceptual and empirical connections and separateness. *J Pers Soc Psychol* 1996; 70: 349-361 [PMID: 8636887 DOI: 10.1037//0022-3514.70.2.349]
35 Friborg O, Hjemdal O, Rosenvinge JH, Martinussen M. A new rating scale for adult resilience: what are the central protective resources behind healthy adjustment? *Int J Methods Psychiatr Res* 2003; 12: 65-76 [PMID: 12830300 DOI: 10.1002/mpr.143]
36 Smith BW, Dalen J, Wiggins K, Tooley E, Christopher P, Bernard J. The brief resilience scale: assessing the ability to bounce back. *Int J Behav Med* 2008; 15: 194-200 [PMID: 18696313 DOI: 10.1080/10705500802222972]
37 钟婕, 周英凤, 李丽, 章孟星, 丁焱, 潘秀红, 赵杏珍. 妊娠期糖尿病孕妇心理弹性现况及影响因素研究. 护理学杂志 2019; 34: 74-78 [DOI: 10.3870/j.issn.1001-4152.2019.04.074]
38 吕扬, 贾燕瑞, 高凤莉. 参与救治新发急性呼吸道传染病医护人员心理健康影响因素及应对策略. 中国护理管理 2019; 19: 83-86 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-1756.2019.01.019]
39 Jalloh MF, Li W, Bunnell RE, Ethier KA, O'Leary A, Hageman KM, Sengeh P, Jalloh MB, Morgan O, Hersey S, Marston BJ, Dafae F, Redd JT. Impact of Ebola experiences and risk perceptions on mental health in Sierra Leone, July 2015. *BMJ Glob Health* 2018; 3: e000471 [PMID: 29607096 DOI: 10.1136/bmjgh-2017-000471]
40 Acciari AS, Leal RF, Coy CSR, Dias CC, Ayrizono MLS. RELATIONSHIP AMONG PSYCHOLOGICAL WELL-BEING, RESILIENCE AND COPING WITH SOCIAL AND CLINICAL FEATURES IN CROHN'S DISEASE PATIENTS. *Arq Gastroenterol* 2019; 56: 131-140 [PMID: 31460575 DOI: 10.1590/S0004-2803.201900000-27]
41 Scardillo J, Dunn KS, Piscotty R Jr. Exploring the Relationship Between Resilience and Ostomy Adjustment in Adults With a Permanent Ostomy. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 2016; 43: 274-279 [PMID: 26963023 DOI: 10.1097/WON.0000000000000222]
42 李莎, 林征, 卞秋桂, 王美峰, 林琳, 张红杰. 炎症性肠病患者生活质量与心理弹性的相关性研究. 中华行为医学与脑科学杂志 2017; 26: 271-275 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-6554.2017.03.016]
43 Kredentser MS, Graff LA, Bernstein CN. Psychological Comorbidity and Intervention in Inflammatory Bowel Disease. *J Clin Gastroenterol* 2021; 55: 30-35 [PMID: 33116068 DOI: 10.1097/MCG.0000000000001463]
44 Sirois FM, Hirsch JK. A longitudinal study of the profiles of psychological thriving, resilience, and loss in people with inflammatory bowel disease. *Br J Health Psychol* 2017; 22: 920-939 [PMID: 28804983 DOI: 10.1111/bjhp.12262]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com
www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2022年9月28日; 30(18): I-V
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

1 投稿总则

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

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

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

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

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

1.6 出版 《世界华人消化杂志》由Baishideng Publishing Group (BPG)编辑和出版. BPG联系地址如下:
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
E-mail: wcjd@wjgnet.com
Help Desk: https://www.baishideng.com/helpdesk
https://www.wjgnet.com
Telephone: +1-925-3991568

1.7 生产 《世界华人消化杂志》由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作. 公司联系地址如下:
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
E-mail: wcjd@wjgnet.com
Help Desk: https://www.baishideng.com/helpdesk
https://www.wjgnet.com

1.8 编辑部 《世界华人消化杂志》编辑部主任王金磊, 联系地址如下:
《世界华人消化杂志》编辑部
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
E-mail: j.l.wang@wjgnet.com
Help Desk: https://www.baishideng.com/helpdesk
http://www.wjgnet.com

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

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

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

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

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

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

2 手稿要求

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3 手稿全文中文格式

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法

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

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论

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

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

志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献

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

4 手稿英文摘要书写要求

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

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

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

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

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

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

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

5 手稿写作格式实例

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

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

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

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

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

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

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

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

ISSN 1009-3079

© 2022 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.