

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2022 年 11 月 8 日 第 30 卷 第 21 期 (Volume 30 Number 21)



21 / 2022

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

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



文献综述

- 921 食物营养成分对炎症性肠病疾病影响的研究进展
谭艳丽, 赵豫鄂
- 928 短链脂肪酸调节肠黏膜屏障缓解炎性肠病新进展
郭雪然, 贺程威, 高晗, 华嵘暄, 梁宸, 杜奕萱, 尚宏伟, 路欣, 徐敬东
- 941 肠道菌群通过调节5-HT代谢在肠易激综合征中发挥作用
冯雅, 杭露, 周盐, 蒋凤茹, 袁建业
- 950 冷圈套器切除技术在结直肠息肉的临床应用进展
朱晓佳, 杨力

基础研究

- 956 五味子甲素增强奥沙利铂对结直肠癌细胞的杀伤作用
易弼顺, 马柏强, 李冰震, 邢永俊

临床研究

- 964 血清PG、G-17、CDH-17检测联合窄带成像放大内镜在鉴别早期胃癌及癌前病变中的价值研究
潘杰, 雷李美

消 息

- 927 《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》书讯
949 《世界华人消化杂志》正文要求
963 《世界华人消化杂志》参考文献要求
970 《世界华人消化杂志》外文字符标准

封面故事

戴二黑, 医学博士, 石家庄市第五医院副院长, 教授, 博士生导师. 兼任中国医学装备协会检验医学分会副会长、中华医学会检验医学分会委员、河北省医学会检验医学分会主任委员等职务. 从事传染病实验室诊断工作38年, 研究方向为病原微生物的实验诊断, 在慢乙肝自然史与母婴阻断、结核病与艾滋病分子流行病学、新冠肺炎发病机制与新型标志物等方面取得了大量研究成果. 主研课题50余项, 获得省部级科技进步奖5项. 发表学术论文240余篇, 其中SCI收录60余篇, 出版学术著作18部. 获得国家发明专利9项. 荣获省管优秀专家、省优秀科技工作者、市高层次人才等荣誉称号.

本期责任人

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

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2022-11-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

共同主编

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

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

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

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

田艳涛, 博士, 教授, 主任医师, 100021, 北京市, 国

家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胰胃外科

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

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

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

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

[https://www.wjgnet.com/1009-3079/
editorialboard.htm](https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm)

编辑部

王金磊, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

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

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wcjd@wjgnet.com<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

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

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com<https://www.wjgnet.com>

制作

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

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

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

特别声明

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

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2022 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.



Contents

Volume 30 Number 21 November 8, 2022

REVIEW

- 921 Advances in understanding of effects of dietary nutrients in inflammatory bowel disease patients
Tan YL, Zhao YE
- 928 Insight into role of short chain fatty acids in regulating intestinal mucosal barrier and alleviating inflammatory bowel disease
Guo XR, He CW, Gao H, Hua RX, Liang C, Du YX, Shang HW, Lu X, Xu JD
- 941 Gut microbiota plays a role in irritable bowel syndrome by regulating 5-HT metabolism
Feng Y, Hang L, Jiang FR, Yuan JY
- 950 Progress in clinical application of cold snare resection technique in colorectal polyps
Zhu XJ, Yang L

BASIC RESEARCH

- 956 Schizandrin A enhances killing effect of oxaliplatin on colorectal cancer cells
Yi BS, Ma BQ, Li BZ, Xing YJ

CLINICAL RESEARCH

- 964 Value of serum pepsinogen, gastrin, and cadherin-17 detection combined with narrowband imaging magnifying endoscopy in distinguishing early gastric cancer and precancerous lesions
Pan J, Lei LM

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 30 Number 21 November 8, 2022

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Er-Hei Dai, MD, Professor, The Fifth Hospital of Shijiazhuang, Hebei Medical University, No. 42 Tanan Road, Yuhua District, Shijiazhuang 050021, Hebei Province, China. daieh2008@126.com

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Yan-Liang Zhang*

Review Editor: *Yan-Liang Zhang*

Production Editor: *Yan-Liang Zhang*

English Language Editor: *Tian-Qi Wang*

Proof Editor: *Xiang Li*

Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date November 8, 2022

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

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

CO-EDITORS-IN-CHIEF

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

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

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

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

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

100021, China

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

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

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

EDITORIAL BOARD MEMBERS

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

EDITORIAL OFFICE

Jin-Lei Wang, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

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

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

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

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

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

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2022 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

食物营养成分对炎症性肠病疾病影响的研究进展

谭艳丽, 赵豫鄂

谭艳丽, 赵豫鄂, 华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科 湖北省武汉市 430030

谭艳丽, 主要从事炎症性肠病方向研究.

基金项目: 同济医院科学基金, No. 2019D10.

作者贡献分布: 本综述由谭艳丽完成; 赵豫鄂审校.

通讯作者: 赵豫鄂, 主管护师, 430030, 湖北省武汉市解放大道1095号, 华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科. happyzhlove@163.com

收稿日期: 2022-07-13

修回日期: 2022-08-22

接受日期: 2022-10-20

在线出版日期: 2022-11-08

Advances in understanding of effects of dietary nutrients in inflammatory bowel disease patients

Yan-Li Tan, Yu-E Zhao

Yan-Li Tan, Yu-E Zhao, Department of Gastroenterology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China

Supported by: Tongji Hospital Foundation, No. 2019D10.

Corresponding author: Yu-E Zhao, Nurse in Charge, Department of Gastroenterology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, No. 1095 Jiefang Avenue, Wuhan 430030, Hubei Province, China. happyzhlove@163.com

Received: 2022-07-13

Revised: 2022-08-22

Accepted: 2022-10-20

Published online: 2022-11-08

Abstract

The occurrence of inflammatory bowel disease (IBD) is influenced by environmental factors. Diet, as an important

environmental factor, is closely associated with intestinal ecology and plays a critical role in the pathological process of IBD. This review summarizes the role of major dietary nutrients in the pathogenesis of IBD, with an aim to provide clues for the prevention and treatment of IBD.

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

Key Words: Inflammatory bowel disease; Gut Microbiota; Diet; Nutrients

Citation: Tan YL, Zhao YE. Advances in understanding of effects of dietary nutrients in inflammatory bowel disease patients. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2022; 30(21): 921-927
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i21/921.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i21.921>

摘要

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的发生受到环境因素的影响. 饮食作为重要的环境因素, 与肠道生态的联系最为密切, 在IBD的病理过程中扮演了重要角色. 本文综述了饮食中主要营养成分在IBD发病中的作用以及目前的研究进展, 为IBD的预防和治疗提供参考.

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

关键词: 炎症性肠病; 肠道菌群; 饮食; 营养成分

核心提要: 饮食因素与炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的病理过程密切相关, 明确饮食中不同营养成分在IBD中的作用, 对于临床上IBD的预防和治疗具有重要意义. 本文综合近年来临床调查和动物基础研究的结果, 对食物营养成分在IBD发病中的作用进行了综述.

文献来源: 谭艳丽, 赵豫鄂. 食物营养成分对炎症性肠病疾病影响的研究进展. 世界华人消化杂志 2022; 30(21): 921-927

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i21/921.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i21.921>

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种慢性的肠道炎性疾病, 包括克罗恩病(Crohn's disease, CD)和溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)两种类型. 流行病学调查显示, 2017年全球IBD患者有680万人, 发病率为84.3/10万, 且IBD的发病率在全球范围内快速增加^[1]. 最新研究认为, IBD的发病与易感宿主对肠道菌群的不适当免疫反应有关^[2]. IBD患者肠道菌群的多样性和丰富度大幅度降低, 其最佳稳态和代谢失调^[3]. 肠道菌群对维持机体正常的生理功能和新陈代谢具有重要作用, 其功能包括: 协助机体获取食物中无法消化的营养成分、合成维生素、通过调节肠道的分泌和运动功能促进肠道稳态、通过激活肠道免疫系统来诱导肠粘膜的耐受性等^[4]. 目前饮食偏好已被证明是决定肠道微生物组成的关键因素之一^[5,6]. 因此IBD患者的饮食被越来越多的临床和科研工作者所关注^[7,8]. 考虑到饮食对肠道菌群的重要影响, 笔者希望通过探讨饮食中的碳水化合物、脂肪、蛋白质、微量营养素和一些食品添加剂在IBD发病中的作用, 为预防IBD的发生或者改善IBD的症状提供参考.

1 营养成分在IBD进展中的作用

1.1 碳水化合物 碳水化合物可根据其聚合度分为: (1)单糖; (2)双糖(葡萄糖、果糖、蔗糖); (3)低聚糖(低聚果糖、低聚半乳糖); (4)多糖(淀粉、纤维素、菊粉等). 其中, 单糖、双糖和淀粉能够被小肠水解和吸收. 菊粉、低聚果糖、低聚半乳糖等, 在小肠中不能被水解吸收, 但是能够被大肠中微生物群酵解. 膳食纤维是一类复杂碳水化合物, 既包括可溶性的, 也包括不溶性的, 非水溶性纤维能够完整的通过消化道, 增加肠道内容物的体积, 具有通便作用^[9].

在IBD患者中, 大量摄入葡萄糖、蔗糖、乳糖或果糖等碳水化合物, 可能会超过肠道的吸收能力, 破坏肠道的吸收机制, 增加肠内糖含量和渗透负荷, 引起各种胃肠症状, 同时肠道内糖浓度增加, 还会导致肠道中的细菌过度生长^[10]. 在小鼠模型中, 高糖摄入已经被证实会促进肠道失调以及病原性细菌的扩增, 同时增加肠道的通透性和炎症^[11]. 临床证据表明, IBD患者通常伴有果糖吸收不良或乳糖不耐受, 这也是目前一些复杂碳水化合物限制饮食(如SCD、FODMAPs)的理论依据^[12].

此外, 通过前瞻性的调查和系统性的回顾分析发现, 较高的膳食纤维摄入能够降低CD发生的风险, 但不能降低UC发生的风险^[13,14]. 在1619例IBD患者参与的一项前瞻性研究中, 膳食纤维摄入量高的CD患者比纤维摄入量低的CD患者病情复发的机率更小, 可惜UC患者中没有发现这种现象^[15]. 主要原因可能在于, 膳食纤维等碳水化合物聚合物能被肠道微生物降解和发酵成单糖以及各种副产品, 如人体可吸收的短链脂肪酸, 如醋酸盐、丙酸盐和丁酸盐等^[16], 这些肠道微生物副产物可以调节宿主免疫系统和肠道屏障功能, 在肠道稳态中发挥重要作用^[17]. 确有调查发现^[18], IBD患者肠道内厚壁菌门和拟杆菌门的丰度大幅度降低, 而这些细菌能够将膳食纤维发酵成短链脂肪酸, 这类肠道菌群结构改变可引起抗炎产物以及免疫调节代谢产物的水平降低(尤其是丁酸盐). 因此对于症状缓解以及肠道无狭窄的IBD患者, 不需要限制膳食纤维的摄入^[19]. 在小鼠UC模型中, 在炎症发生之前摄入膳食纤维能够起到保护作用^[20], 这可能是由于膳食纤维所介导的保护作用使肠道黏液层在疾病活动性期间不被破坏^[21], 在膳食纤维缺乏的情况下, 肠道微生物群会将黏液层糖蛋白作为营养来源, 导致结肠黏液屏障的侵蚀破坏^[22].

1.2 脂类 脂类大致包括四种类型: (1)饱和脂肪(主要来自动物, 如乳制品和肉类); (2)单不饱和脂肪酸(橄榄、菜籽和花生中富含); (3)多不饱和脂肪酸(油菜、亚麻籽油和鱼类中富含); (4)反式脂肪(黄油、氢化食物中富含).

有证据指出, 过量的脂肪摄入与IBD的发病机制有关, 高脂饮食增加IBD发生的风险, 可能是由于肠道菌群的变化和肠黏膜通透性的增加所致. 事实上, 大多数健康受试者在高脂饮食一个月后血浆内毒素水平升高, 提示这些受试者可能出现肠道致病菌群以及肠黏膜通透性的增加, 即使他们没有发生炎症^[23]. 高脂饮食和IBD的关系, 最早是在欧洲的研究中发现人造黄油的大量摄入导致CD的发病率增加^[24], 后续在日本的研究中发现脂肪摄入与CD和UC的发生率密切相关^[25]. 原因可能在于, ω -3多不饱和脂肪酸具有抗炎作用, ω -6多不饱和脂肪酸具有促炎作用. 而作为人体内无法自己合成的脂肪酸, ω -3与 ω -6脂肪酸必须通过饮食摄取. 一项大型前瞻性研究表明, 高摄入量的 ω -3多不饱和脂肪酸(二十二碳六烯酸)可预防UC的发生^[26], 保持 ω -3/ ω -6多不饱和脂肪酸的比值平衡对维持肠道稳态至关重要的.

一项针对儿童群体(<20岁)的病例对照研究发现, 饮食中较高的 ω -3/ ω -6脂肪酸比值能够降低CD发生的风险^[27]. Uchiyama等^[28]建议IBD患者增加 ω -3多不饱和脂肪酸的摄入, 并减少 ω -6多不饱和脂肪酸的摄入, 在随后的12 mo中, IBD患者红细胞膜上的 ω -3/ ω -6脂肪酸比值显

著提高, 并且病情缓解的患者比病情反复的患者比值提高更加显著。尽管这些研究表明 ω -3脂肪酸在预防和治疗IBD中具有积极作用, 但是Matsunaga等^[29]的研究结果则认为 ω -3脂肪酸会加重小鼠溃疡性结肠炎症状。

Hou等^[14]对流行病学数据进行系统性分析, 发现饮食中总脂肪、总多不饱和脂肪酸以及 ω -6脂肪酸摄入量过高会增加CD和UC发生的风险。大量研究表明, 高脂肪饮食改变了肠道菌群的构成, 损害了肠道屏障功能, 导致肠道和全身炎症, 并且高脂肪/高糖饮食还会促进一种与IBD相关的侵袭性大肠杆菌的定植^[30]。其它一些脂肪, 例如, 长链甘油三酯能够促进肠道淋巴细胞增殖、上调促炎介质, 从而增加IBD发生的风险, 而中等链长的甘油三酯则通过抑制IL-8的产生在IBD中发挥保护作用^[31]。

1.3 蛋白质 有研究表明^[32], 蛋白质的摄入量(尤其是动物蛋白)与IBD的发生呈正相关。还有一项前瞻性研究的结果表明^[33], 高蛋白质摄入还会增加UC患者疾病复发的风险。然而, Spooren等^[34]通过系统性回顾分析发现, 大部分的研究中(8/10)关于高蛋白质摄入会导致IBD发生风险增加的结论并不具备显著性。

尽管蛋白质在IBD发病机制的作用仍不明确, 但考虑到其对肠道稳态的作用, 特别是对结肠微菌群和黏膜的作用, 高蛋白质摄入可能会影响IBD的发病。肠道菌群对氨基酸分解会产生多种多样的代谢产物, 这些产物对结肠黏膜上皮细胞的更新和肠道屏障功能等方面有些是有益的(如丁酸、吲哚等), 而有些是有害的(如氨、硫化氢等), 这些不利的后果可能与IBD的发病机制有关^[35]。在动物研究中, 接受高蛋白饮食的大鼠大肠中普拉梭菌的数量显著减少, 这种肠道共生菌在小鼠UC模型表现出抗炎特性, 并且在IBD患者肠道中明显减少^[36,37]。高蛋白-低纤维的减肥套餐能够减少粪便中抗癌代谢物, 增加有害代谢产物, 同时还减少了肠道中直肠杆菌的数量, 这类细菌能够产生对结肠黏膜有益的化合物丁酸盐^[38]。IBD患者肠黏膜中的丁酸盐转运不足^[39], UC患者被检测到肠道菌群结构发生改变同时伴有丁酸盐种类显著减少^[40], 此外, 高蛋白饮食还降低了猪肠黏膜上的丁酸转运体的表达^[41]。

有研究推测, 蛋白质在肠道中的降解产物能够为肠道菌群提供的底物, 从而改变肠道菌群结构, 引起IBD相关病原菌的扩增, 或改变短链脂肪酸的形成, 来调节肠上皮细胞的功能。不同来源的高蛋白质摄入量, 包括红肉、鱼、鸡蛋、牛奶、奶酪、坚果等, 也可能引起IBD发病的改变^[31], 并且高蛋白饮食对于肠道菌群和肠道屏障的影响可能在屏障功能受损的个体中被进一步放大, 这也能够解释为什么高蛋白质摄入会导致IBD患

者的复发风险增加^[33]。

1.4 微量营养素 人体必需的微量营养素包含了维生素和矿物质, 维生素与矿物质在体内发挥了重要的功能, 这些功能主要包括: 作为辅助因子或者辅酶参与代谢、控制遗传基因表达以及机体抗氧化^[42]。对IBD来说, 维生素和矿物质在控制遗传基因表达和抗氧化方面的作用, 对于预防IBD的发生或缓解IBD的症状十分重要。

1.4.1 维生素: 维生素A、B和E参与调节肠道内的免疫反应和稳态, 抑制炎症细胞因子的释放, 促进调节性T淋巴细胞(regulatory T cells, Treg)向辅助性T淋巴细胞(T helper cell 17, Th17)的分化。维生素A、C、E作为活性抗氧化物质和辅酶(需要锌、硒参与)能够清除机体产生的活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)^[43]。在IBD患者中, 一方面, 免疫失调和炎症导致ROS的产生增加, 而微量营养素具有抗炎和清除ROS的功能, 因此对于缓解IBD的进展有积极的作用; 另一方面, 部分患者在疾病进展过程表现出微量营养素匮乏(包括多种维生素和铁、锌、硒等微量元素), 但是由于难以通过饮食成分来确定个体微量营养素的水平, 因此目前尚不能确定患者体内微量营养素水平下降与IBD发生的因果关系^[44]。

维生素D在IBD中的作用涉及到多个方面, 包括调节钙稳态和骨骼代谢、调节免疫系统、保护正常菌群和维持肠道黏膜完整性^[45]。维生素D可以通过促进紧密连接蛋白的表达来保护并恢复上皮屏障功能, 它还能抑制树突状细胞的成熟, 减少共刺激分子的产生来降低效应T细胞的活化, 以及通过促进抗菌肽的分泌保护正常菌群。动物研究证实, 给小鼠喂食缺乏维生素D食物, 小鼠患溃疡性结肠炎的风险增加^[46], 并且在小鼠IBD模型中, 补充维生素D能够改善症状, 而缺乏维生素D则加重症状^[47,48]。IBD患者经常出现维生素D的缺乏, 有研究表明, 57.7%的CD患者存在维生素D的缺乏^[49]。而IBD患者维生素D的缺乏会导致疾病复发增加、病情更加严重以及住院需求的增多, 同时也会增加骨质疏松、患癌以及手术的风险^[50,51]。一项前瞻性研究显示, 较高的血浆维生素D预测水平可显著降低女性发生CD的风险, 但不能显著降低UC的风险^[52]。然而在另一项长达15.7年研究中, 血清维生素D缺乏与IBD发生并没有明显的相关性^[53]。

此外, 由于IBD患者肠道功能的紊乱以及屏障功能被破坏, 一方面使得肠道对营养成分的吸收减少, 另一方面也导致体内营养成分的流失增加, 因此, 其它一些维生素在IBD患者体内也表现出缺乏的状态; 并且一些研究也证实了补充维生素对IBD的益处, 补充维生素B、C、E和K等能够缓解IBD的症状或减轻一些IBD相关的并发症, 但是如何合理补充维生素仍需进一步的研究来确定^[44]。

1.4.2 微量元素: 锌作为辅助因子, 在免疫调节中发挥着重要的作用, 体内缺锌引起促炎细胞因子IL-6分泌增多^[54]. 编码锌指蛋白A20的基因*Tnfaip3*出现特定的突变会引起多种炎症, 增加IBD发生的风险. 在小鼠肠道上皮细胞中, *Tnfaip3*的缺失导致小鼠对葡聚糖硫酸钠(dextran sulfate sodium salt, DSS)诱导的溃疡性结肠炎的敏感性增加^[55]. 锌还通过抑制还原型辅酶II(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)氧化酶和作为超氧化物歧化酶的辅助因子发挥抗氧化作用^[56]. 对170756名女性进行的为期26年的前瞻性研究发现, 锌的摄入量增加会显著降低CD发生的风险^[57]. 约有15.2%-65%的IBD患者体内缺锌, 缺锌导致IBD患者的住院治疗、手术和并发症增加, 当锌升高到正常水平, 这些不良的后果也相应降低到正常范围^[58].

与锌一样, 硒也参与到免疫功能的调节, 谷胱甘肽过氧化物酶(GPx)能够利用硒来清除ROS, 在小鼠IBD模型中, GPx蛋白的编码基因缺失导致IBD症状加重, 缺硒导致疾病的严重性增加以及促炎细胞因子TH1的上调^[59]. 有研究报道, 约30.9%的IBD患者缺硒^[60]. 在动物实验中, 补充硒能够改善环氧化酶依赖的炎症的发生^[61].

铁是血液形成的必需元素, IBD患者中缺铁性贫血和相关疲劳的发生率达到了36%-76%, 因此补充铁对IBD患者缺铁性贫血的干预具有积极意义^[62].

1.5 食品添加剂 食品添加剂常用于延长食品保存时间、提高食品质量和改善加工食品的味道, 主要包括防腐剂、膨松剂、增稠剂、着色剂、增味剂、香料等, 近年来, 人们开始关注食品添加剂在IBD中的作用.

乳化剂(如羧甲基纤维素和聚山梨醇酯-80)能够增强食物的质地和稳定性. 研究表明, 乳化剂能够破坏了宿主-微生物的相互作用, 促进了肠道炎症和结肠癌的发生. 在小鼠模型中, 乳化剂导致肠道粘液厚度的减少、细菌与黏膜层的距离的缩小、细菌种类结构的改变(如拟杆菌门的减少)以及促炎细胞因子的增加, 并且还能引起结肠炎遗传易感小鼠的易感性增加^[63]. 麦芽糖糊精, 常用作填充剂或增稠剂, 能够影响肠道微生物群, 损害肠道黏液层^[64]. 人工甜味剂会诱发肠道生态失调和黏膜炎症, 在动物模型中, 人工甜味剂的摄入促进了小鼠回肠变形菌门的扩张, 增加了细菌对回肠固有层的渗透^[65]. 食用着色剂(如二氧化钛和抗菌剂), 已被证明会诱发肠道炎症并增加小鼠的氧化应激, 破坏肠道微绒毛和肠道上皮细胞屏障^[66]. 这些研究表明, 许多食品添加剂可能会增加IBD的发生风险.

2 结论

长期以来, 遗传因素都是研究人员探讨IBD发病机制的

重点方向, 有超过200个基因位点与IBD的发生有关^[67], 但实际上仅有26%的CD病人和19%的UC病人存在遗传变异^[68], 因此IBD的发生还存在其它重要的因素. 环境因素被认为是IBD发生的另一个重要诱因, 而在肠道疾病中, 饮食作为最为重要环境因素, 被越来越多的研究者所关注. 饮食与肠道稳态之间的关系非常复杂, 它受到宿主免疫、肠道上皮细胞和肠道菌群之间相互作用的影响. 目前的研究已经证实, 饮食能够直接影响肠道菌群构成, 这可能是诱发IBD的重要原因. 因此, 探讨饮食中营养成分在IBD中的作用, 对于疾病的预防和治疗具有重要意义.

从流行病学结果来看, 膳食纤维、 ω -3多不饱和脂肪酸、维生素D和锌是IBD发病的保护因素; 而高糖、高脂肪、高蛋白以及一些食品添加剂则是IBD发生的危险因素. 但是仍有不少研究持有不同的意见, 比如: Matsunaga等^[29]认为 ω -3脂肪酸会加重小鼠溃疡性结肠炎症状; Spooren等^[34]认为大部分研究得出的高蛋白摄入会增加IBD发生风险的结论并不具备显著性. 因此, 相关的研究有必要在更严格的条件控制下做进一步的探讨. 此外, 未来的研究需要进一步阐明饮食中营养成分、易感基因、肠道菌群以及宿主免疫反应之间的整体联系, 为预防或治疗IBD的饮食精细化管理提供理论依据.

3 参考文献

- 1 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]
- 2 Khalili H, Håkansson N, Chan SS, Chen Y, Lochhead P, Ludvigsson JF, Chan AT, Hart AR, Olén O, Wolk A. Adherence to a Mediterranean diet is associated with a lower risk of later-onset Crohn's disease: results from two large prospective cohort studies. *Gut* 2020; 69: 1637-1644 [PMID: 31900290 DOI: 10.1136/gutjnl-2019-319505]
- 3 Kostic AD, Xavier RJ, Gevers D. The microbiome in inflammatory bowel disease: current status and the future ahead. *Gastroenterology* 2014; 146: 1489-1499 [PMID: 24560869 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.02.009]
- 4 Bäckhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, Peterson DA, Gordon JI. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science* 2005; 307: 1915-1920 [PMID: 15790844 DOI: 10.1126/science.1104816]
- 5 Ley RE, Hamady M, Lozupone C, Turnbaugh PJ, Ramey RR, Bircher JS, Schlegel ML, Tucker TA, Schrenzel MD, Knight R, Gordon JI. Evolution of mammals and their gut microbes. *Science* 2008; 320: 1647-1651 [PMID: 18497261 DOI: 10.1126/science.1155725]
- 6 刘娅薇, 惠华英, 谭周进. 食用油对身体健康的影响及与肠道菌群的关系. *世界华人消化杂志* 2019; 27: 583-588 [DOI: 10.11569/wjcd.v27.i9.583]
- 7 Lewis JD, Abreu MT. Diet as a Trigger or Therapy for Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology* 2017; 152: 398-414.e6 [PMID: 27793606 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.10.019]
- 8 刘畅, 吴慧, 范恒. 饮食疗法通过肠道菌群治疗溃疡性结肠炎

- 的机制研究进展. 世界华人消化杂志 2021; 29: 146-151 [DOI: 10.11569/wcjd.v18.i25.2694]
- 9 Andersen V, Olsen A, Carbonnel F, Tjønneland A, Vogel U. Diet and risk of inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis* 2012; 44: 185-194 [PMID: 22055893 DOI: 10.1016/j.dld.2011.10.001]
- 10 Steinhoff-Wagner J, Zitnan R, Schönhusen U, Pfannkuche H, Hudakova M, Metges CC, Hammon HM. Diet effects on glucose absorption in the small intestine of neonatal calves: importance of intestinal mucosal growth, lactase activity, and glucose transporters. *J Dairy Sci* 2014; 97: 6358-6369 [PMID: 25108868 DOI: 10.3168/jds.2014-8391]
- 11 Kamada N, Kim YG, Sham HP, Vallance BA, Puente JL, Martens EC, Núñez G. Regulated virulence controls the ability of a pathogen to compete with the gut microbiota. *Science* 2012; 336: 1325-1329 [PMID: 22582016 DOI: 10.1126/science.1222195]
- 12 Altobelli E, Del Negro V, Angeletti PM, Latella G. Low-FODMAP Diet Improves Irritable Bowel Syndrome Symptoms: A Meta-Analysis. *Nutrients* 2017; 9 [PMID: 28846594 DOI: 10.3390/nu9090940]
- 13 Ananthakrishnan AN, Khalili H, Konijeti GG, Higuchi LM, de Silva P, Korzenik JR, Fuchs CS, Willett WC, Richter JM, Chan AT. A prospective study of long-term intake of dietary fiber and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2013; 145: 970-977 [PMID: 23912083 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.07.050]
- 14 Hou JK, Abraham B, El-Serag H. Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 563-573 [PMID: 21468064 DOI: 10.1038/ajg.2011.44]
- 15 Brotherton CS, Martin CA, Long MD, Kappelman MD, Sandler RS. Avoidance of Fiber Is Associated With Greater Risk of Crohn's Disease Flare in a 6-Month Period. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 1130-1136 [PMID: 26748217 DOI: 10.1016/j.cgh.2015.12.029]
- 16 Holscher HD. Dietary fiber and prebiotics and the gastrointestinal microbiota. *Gut Microbes* 2017; 8: 172-184 [PMID: 28165863 DOI: 10.1080/19490976.2017.1290756]
- 17 Thorburn AN, Macia L, Mackay CR. Diet, metabolites, and "western-lifestyle" inflammatory diseases. *Immunity* 2014; 40: 833-842 [PMID: 24950203 DOI: 10.1016/j.immuni.2014.05.014]
- 18 Gonçalves P, Araújo JR, Di Santo JP. A Cross-Talk Between Microbiota-Derived Short-Chain Fatty Acids and the Host Mucosal Immune System Regulates Intestinal Homeostasis and Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2018; 24: 558-572 [PMID: 29462379 DOI: 10.1093/ibd/izx029]
- 19 Wedlake L, Slack N, Andreyev HJ, Whelan K. Fiber in the treatment and maintenance of inflammatory bowel disease: a systematic review of randomized controlled trials. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 576-586 [PMID: 24445775 DOI: 10.1097/01.MIB.0000437984.92565.31]
- 20 Silveira ALM, Ferreira AVM, de Oliveira MC, Rachid MA, da Cunha Sousa LF, Dos Santos Martins F, Gomes-Santos AC, Vieira AT, Teixeira MM. Preventive rather than therapeutic treatment with high fiber diet attenuates clinical and inflammatory markers of acute and chronic DSS-induced colitis in mice. *Eur J Nutr* 2017; 56: 179-191 [PMID: 26458966 DOI: 10.1007/s00394-015-1068-x]
- 21 Johansson ME, Gustafsson JK, Holmén-Larsson J, Jabbar KS, Xia L, Xu H, Ghishan FK, Carvalho FA, Gewirtz AT, Sjövall H, Hansson GC. Bacteria penetrate the normally impenetrable inner colon mucus layer in both murine colitis models and patients with ulcerative colitis. *Gut* 2014; 63: 281-291 [PMID: 23426893 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-303207]
- 22 Lührs H, Gerke T, Müller JG, Melcher R, Schaubert J, Boxberger F, Scheppach W, Menzel T. Butyrate inhibits NF-kappaB activation in lamina propria macrophages of patients with ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 458-466 [PMID: 11989838 DOI: 10.1080/003655202317316105]
- 23 Pendyala S, Walker JM, Holt PR. A high-fat diet is associated with endotoxemia that originates from the gut. *Gastroenterology* 2012; 142: 1100-1101.e2 [PMID: 22326433 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.01.034]
- 24 Sonnenberg A. Geographic and temporal variations of sugar and margarine consumption in relation to Crohn's disease. *Digestion* 1988; 41: 161-171 [PMID: 3265683 DOI: 10.1159/000199769]
- 25 Shoda R, Matsueda K, Yamato S, Umeda N. Epidemiologic analysis of Crohn disease in Japan: increased dietary intake of n-6 polyunsaturated fatty acids and animal protein relates to the increased incidence of Crohn disease in Japan. *Am J Clin Nutr* 1996; 63: 741-745 [PMID: 8615358 DOI: 10.1093/ajcn/63.5.741]
- 26 John S, Luben R, Shrestha SS, Welch A, Khaw KT, Hart AR. Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids and the aetiology of ulcerative colitis: a UK prospective cohort study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; 22: 602-606 [PMID: 20216220 DOI: 10.1097/MEG.0b013e3283352d05]
- 27 Amre DK, D'Souza S, Morgan K, Seidman G, Lambrette P, Grimard G, Israel D, Mack D, Ghadirian P, Deslandres C, Chotard V, Budai B, Law L, Levy E, Seidman EG. Imbalances in dietary consumption of fatty acids, vegetables, and fruits are associated with risk for Crohn's disease in children. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2016-2025 [PMID: 17617201 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01411.x]
- 28 Uchiyama K, Nakamura M, Odahara S, Koido S, Katahira K, Shiraishi H, Ohkusa T, Fujise K, Tajiri H. N-3 polyunsaturated fatty acid diet therapy for patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 1696-1707 [PMID: 20222122 DOI: 10.1002/ibd.21251]
- 29 Matsunaga H, Hokari R, Kurihara C, Okada Y, Takebayashi K, Okudaira K, Watanabe C, Komoto S, Nakamura M, Tsuzuki Y, Kawaguchi A, Nagao S, Itoh K, Miura S. Omega-3 fatty acids exacerbate DSS-induced colitis through decreased adiponectin in colonic subepithelial myofibroblasts. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 1348-1357 [PMID: 18484673 DOI: 10.1002/ibd.20491]
- 30 Muhomah TA, Nishino N, Katsumata E, Haoming W, Tsuruta T. High-fat diet reduces the level of secretory immunoglobulin A coating of commensal gut microbiota. *Biosci Microbiota Food Health* 2019; 38: 55-64 [PMID: 31106108 DOI: 10.12938/bmhf.18-027]
- 31 Dixon LJ, Kabi A, Nickerson KP, McDonald C. Combinatorial effects of diet and genetics on inflammatory bowel disease pathogenesis. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21: 912-922 [PMID: 25581832 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000289]
- 32 Jantchoy P, Morois S, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Carbonnel F. Animal protein intake and risk of inflammatory bowel disease: The E3N prospective study. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2195-2201 [PMID: 20461067 DOI: 10.1038/ajg.2010.192]
- 33 Jowett SL, Seal CJ, Pearce MS, Phillips E, Gregory W, Barton JR, Welfare MR. Influence of dietary factors on the clinical course of ulcerative colitis: a prospective cohort study. *Gut* 2004; 53: 1479-1484 [PMID: 15361498 DOI: 10.1136/gut.2003.024828]
- 34 Spooren CE, Pierik MJ, Zeegers MP, Feskens EJ, Masclee AA, Jonkers DM. Review article: the association of diet with onset and relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 1172-1187 [PMID: 24118051 DOI: 10.1111/apt.12501]
- 35 Blachier F, Beaumont M, Andriamihaja M, Davila AM, Lan A, Grauso M, Armand L, Benamouzig R, Tomé D. Changes in the Luminal Environment of the Colonic Epithelial Cells and Physiopathological Consequences. *Am J Pathol* 2017; 187: 476-486 [PMID: 28082121 DOI: 10.1016/j.ajpath.2016.11.015]
- 36 Liu X, Blouin JM, Santacruz A, Lan A, Andriamihaja M, Wilkanowicz S, Benetti PH, Tomé D, Sanz Y, Blachier F, Davila AM. High-protein diet modifies colonic microbiota and luminal environment but not colonocyte metabolism in the rat model: the increased luminal bulk connection. *Am J Physiol Gastrointest Liver*

- Physiol* 2014; 307: G459-G470 [PMID: 24970777 DOI: 10.1152/ajpgi.00400.2013]
- 37 Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, Lakhdari O, Bermúdez-Humarán LG, Gratadoux JJ, Blugeon S, Bridonneau C, Furet JP, Cortier G, Grangeon C, Vasquez N, Pochart P, Trugnan G, Thomas G, Blottière HM, Doré J, Marteau P, Seksik P, Langella P. Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 16731-16736 [PMID: 18936492 DOI: 10.1073/pnas.0804812105]
- 38 Russell WR, Gratz SW, Duncan SH, Holtrop G, Ince J, Scobbie L, Duncan G, Johnstone AM, Lobley GE, Wallace RJ, Duthie GG, Flint HJ. High-protein, reduced-carbohydrate weight-loss diets promote metabolite profiles likely to be detrimental to colonic health. *Am J Clin Nutr* 2011; 93: 1062-1072 [PMID: 21389180 DOI: 10.3945/ajcn.110.002188]
- 39 Thibault R, Blachier F, Darcy-Vrillon B, de Coppel P, Bourreille A, Segain JP. Butyrate utilization by the colonic mucosa in inflammatory bowel diseases: a transport deficiency. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 684-695 [PMID: 19774643 DOI: 10.1002/ibd.21108]
- 40 Machiels K, Joossens M, Sabino J, De Preter V, Arijis I, Eeckhaut V, Ballet V, Claes K, Van Immerseel F, Verbeke K, Ferrante M, Verhaegen J, Rutgeerts P, Vermeire S. A decrease of the butyrate-producing species Roseburia hominis and Faecalibacterium prausnitzii defines dysbiosis in patients with ulcerative colitis. *Gut* 2014; 63: 1275-1283 [PMID: 24021287 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-304833]
- 41 Villodre Tudela C, Boudry C, Stumpf F, Aschenbach JR, Vahjen W, Zentek J, Pieper R. Down-regulation of monocarboxylate transporter 1 (MCT1) gene expression in the colon of piglets is linked to bacterial protein fermentation and pro-inflammatory cytokine-mediated signalling. *Br J Nutr* 2015; 113: 610-617 [PMID: 25656974 DOI: 10.1017/S0007114514004231]
- 42 Shenkin A. Micronutrients in health and disease. *Postgrad Med J* 2006; 82: 559-567 [PMID: 16954450 DOI: 10.1136/pgmj.2006.047670]
- 43 Hosomi K, Kunisawa J. The Specific Roles of Vitamins in the Regulation of Immunosurveillance and Maintenance of Immunologic Homeostasis in the Gut. *Immune Netw* 2017; 17: 13-19 [PMID: 28261016 DOI: 10.4110/in.2017.17.1.13]
- 44 Kilby K, Mathias H, Boisvenue L, Heisler C, Jones JL. Micronutrient Absorption and Related Outcomes in People with Inflammatory Bowel Disease: A Review. *Nutrients* 2019; 11 [PMID: 31226828 DOI: 10.3390/nu11061388]
- 45 Meza-Meza MR, Ruiz-Ballesteros AI, de la Cruz-Mosso U. Functional effects of vitamin D: From nutrient to immunomodulator. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2022; 62: 3042-3062 [PMID: 33354999 DOI: 10.1080/10408398.2020.1862753]
- 46 Ooi JH, Li Y, Rogers CJ, Cantorna MT. Vitamin D regulates the gut microbiome and protects mice from dextran sodium sulfate-induced colitis. *J Nutr* 2013; 143: 1679-1686 [PMID: 23966330 DOI: 10.3945/jn.113.180794]
- 47 Lagishetty V, Misharin AV, Liu NQ, Lisse TS, Chun RF, Ouyang Y, McLachlan SM, Adams JS, Hewison M. Vitamin D deficiency in mice impairs colonic antibacterial activity and predisposes to colitis. *Endocrinology* 2010; 151: 2423-2432 [PMID: 20392825 DOI: 10.1210/en.2010-0089]
- 48 Cantorna MT, Munsick C, Bemiss C, Mahon BD. 1,25-Dihydroxycholecalciferol prevents and ameliorates symptoms of experimental murine inflammatory bowel disease. *J Nutr* 2000; 130: 2648-2652 [PMID: 11053501 DOI: 10.1093/jn/130.11.2648]
- 49 Sadeghian M, Saneei P, Siassi F, Esmailzadeh A. Vitamin D status in relation to Crohn's disease: Meta-analysis of observational studies. *Nutrition* 2016; 32: 505-514 [PMID: 26837598 DOI: 10.1016/j.nut.2015.11.008]
- 50 Gubatan J, Mitsuhashi S, Zenlea T, Rosenberg L, Robson S, Moss AC. Low Serum Vitamin D During Remission Increases Risk of Clinical Relapse in Patients With Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15: 240-246.e1 [PMID: 27266980 DOI: 10.1016/j.cgh.2016.05.035]
- 51 Kabbani TA, Koutroubakis IE, Schoen RE, Ramos-Rivers C, Shah N, Swoger J, Regueiro M, Barrie A, Schwartz M, Hashash JG, Baidoo L, Dunn MA, Binion DG. Association of Vitamin D Level With Clinical Status in Inflammatory Bowel Disease: A 5-Year Longitudinal Study. *Am J Gastroenterol* 2016; 111: 712-719 [PMID: 26952579 DOI: 10.1038/ajg.2016.53]
- 52 Ananthakrishnan AN, Khalili H, Higuchi LM, Bao Y, Korzenik JR, Giovannucci EL, Richter JM, Fuchs CS, Chan AT. Higher predicted vitamin D status is associated with reduced risk of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2012; 142: 482-489 [PMID: 22155183 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.11.040]
- 53 Opstelten JL, Chan SSM, Hart AR, van Schaik FDM, Siersema PD, Lentjes EGWM, Khaw KT, Luben R, Key TJ, Boeing H, Bergmann MM, Overvad K, Palli D, Masala G, Racine A, Carbonnel F, Boutron-Ruault MC, Tjønneland A, Olsen A, Andersen V, Kaaks R, Kühn T, Tumino R, Trichopoulos A, Peeters PHM, Verschuren WMM, Witteman BJM, Oldenburg B. Prediagnostic Serum Vitamin D Levels and the Risk of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in European Populations: A Nested Case-Control Study. *Inflamm Bowel Dis* 2018; 24: 633-640 [PMID: 29462382 DOI: 10.1093/ibd/izz050]
- 54 Gammoh NZ, Rink L. Zinc in Infection and Inflammation. *Nutrients* 2017; 9 [PMID: 28629136 DOI: 10.3390/nu9060624]
- 55 Wong CP, Rinaldi NA, Ho E. Zinc deficiency enhanced inflammatory response by increasing immune cell activation and inducing IL6 promoter demethylation. *Mol Nutr Food Res* 2015; 59: 991-999 [PMID: 25656040 DOI: 10.1002/mnfr.201400761]
- 56 Mohammadi E, Quej D, Taheri H, Hajian-Tilaki K. Evaluation of Serum Trace Element Levels and Superoxide Dismutase Activity in Patients with Inflammatory Bowel Disease: Translating Basic Research into Clinical Application. *Biol Trace Elem Res* 2017; 177: 235-240 [PMID: 27864666 DOI: 10.1007/s12011-016-0891-0]
- 57 Ananthakrishnan AN, Khalili H, Song M, Higuchi LM, Richter JM, Chan AT. Zinc intake and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis: a prospective cohort study. *Int J Epidemiol* 2015; 44: 1995-2005 [PMID: 26546032 DOI: 10.1093/ije/dyv301]
- 58 Siva S, Rubin DT, Gulotta G, Wroblewski K, Pekow J. Zinc Deficiency is Associated with Poor Clinical Outcomes in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2017; 23: 152-157 [PMID: 27930412 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000989]
- 59 Sun Z, Xu Z, Wang D, Yao H, Li S. Selenium deficiency inhibits differentiation and immune function and imbalances the Th1/Th2 of dendritic cells. *Metallomics* 2018; 10: 759-767 [PMID: 29766201 DOI: 10.1039/c8mt00039e]
- 60 Castro Aguilar-Tablada T, Navarro-Alarcón M, Quesada Granados J, Samaniego Sánchez C, Rufián-Henares JA, Noguera-Lopez F. Ulcerative Colitis and Crohn's Disease Are Associated with Decreased Serum Selenium Concentrations and Increased Cardiovascular Risk. *Nutrients* 2016; 8 [PMID: 27916926 DOI: 10.3390/nu8120780]
- 61 Kaur R, Thakur S, Rastogi P, Kaushal N. Resolution of Cox mediated inflammation by Se supplementation in mouse experimental model of colitis. *PLoS One* 2018; 13: e0201356 [PMID: 30063735 DOI: 10.1371/journal.pone.0201356]
- 62 Stein J, Hartmann F, Dignass AU. Diagnosis and management of iron deficiency anemia in patients with IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7: 599-610 [PMID: 20924367 DOI: 10.1038/nrgastro.2010.151]
- 63 Viennois E, Merlin D, Gewirtz AT, Chassaing B. Dietary Emulsifier-Induced Low-Grade Inflammation Promotes Colon Carcinogenesis. *Cancer Res* 2017; 77: 27-40 [PMID: 27821485 DOI: 10.1158/0008-5472.CCR-16-2000]

- 10.1158/0008-5472.CAN-16-1359]
- 64 Nickerson KP, Homer CR, Kessler SP, Dixon LJ, Kabi A, Gordon IO, Johnson EE, de la Motte CA, McDonald C. The dietary polysaccharide maltodextrin promotes *Salmonella* survival and mucosal colonization in mice. *PLoS One* 2014; 9: e101789 [PMID: 25000398 DOI: 10.1371/journal.pone.0101789]
 - 65 Rodriguez-Palacios A, Harding A, Menghini P, Himmelman C, Retuerto M, Nickerson KP, Lam M, Croniger CM, McLean MH, Durum SK, Pizarro TT, Ghannoum MA, Ilic S, McDonald C, Cominelli F. The Artificial Sweetener Splenda Promotes Gut Proteobacteria, Dysbiosis, and Myeloperoxidase Reactivity in Crohn's Disease-Like Ileitis. *Inflamm Bowel Dis* 2018; 24: 1005-1020 [PMID: 29554272 DOI: 10.1093/ibd/izy060]
 - 66 Ruiz PA, Morón B, Becker HM, Lang S, Atrott K, Spalinger MR, Scharl M, Wojtal KA, Fischbeck-Terhalle A, Frey-Wagner I, Hausmann M, Kraemer T, Rogler G. Titanium dioxide nanoparticles exacerbate DSS-induced colitis: role of the NLRP3 inflammasome. *Gut* 2017; 66: 1216-1224 [PMID: 26848183 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310297]
 - 67 Huang H, Fang M, Jostins L, Umićević Mirkov M, Boucher G, Anderson CA, Andersen V, Cleyneen I, Cortes A, Crins F, D'Amato M, Deffontaine V, Dmitrieva J, Docampo E, Elansary M, Farh KK, Franke A, Gori AS, Goyette P, Halfvarson J, Haritunians T, Knight J, Lawrance IC, Lees CW, Louis E, Mariman R, Meuwissen T, Mni M, Momozawa Y, Parkes M, Spain SL, Théâtre E, Trynka G, Satsangi J, van Sommeren S, Vermeire S, Xavier RJ; International Inflammatory Bowel Disease Genetics Consortium, Weersma RK, Duerr RH, Mathew CG, Rioux JD, McGovern DPB, Cho JH, Georges M, Daly MJ, Barrett JC. Fine-mapping inflammatory bowel disease loci to single-variant resolution. *Nature* 2017; 547: 173-178 [PMID: 28658209 DOI: 10.1038/nature22969]
 - 68 Peters LA, Perrigoue J, Mortha A, Iuga A, Song WM, Neiman EM, Llewellyn SR, Di Narzo A, Kidd BA, Telesco SE, Zhao Y, Stojmirovic A, Sendekci J, Shameer K, Miotto R, Losic B, Shah H, Lee E, Wang M, Faith JJ, Kasarskis A, Brodmerkel C, Curran M, Das A, Friedman JR, Fukui Y, Humphrey MB, Iritani BM, Sibinga N, Tarrant TK, Argmann C, Hao K, Roussos P, Zhu J, Zhang B, Dobrin R, Mayer LF, Schadt EE. A functional genomics predictive network model identifies regulators of inflammatory bowel disease. *Nat Genet* 2017; 49: 1437-1449 [PMID: 28892060 DOI: 10.1038/ng.3947]

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症免疫学; 肠道微生物生态失衡与代谢相关脂肪性肝病肝外并发症。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)。

短链脂肪酸调节肠黏膜屏障缓解炎症性肠病新进展

郭雪然, 贺程威, 高 晗, 华嵘喧, 梁 宸, 杜奕萱, 尚宏伟, 路 欣, 徐敬东

郭雪然, 梁宸, 首都医科大学2019级临床医学专业 北京市 100069

贺程威, 高晗, 徐敬东, 首都医科大学基础医学院生理学与病理生理学系 北京市 100069

华嵘喧, 首都医科大学2020级临床医学“5+3一体化” 北京市 100069

杜奕萱, 首都医科大学2020级口腔医学专业“5+3一体化” 北京市 100069

尚宏伟, 路欣, 首都医科大学基础医学院形态学教学实验室 北京市 100069

郭雪然, 北京市首都医科大学2019级临床医学专业学生, 研究方向为消化生理学与临床医学.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 82174056和No. 81673671; 国家重点研发计划“重大慢性非传染性疾病防控研究”重点专项课题, No. 2016YFC1306305.

作者贡献分布: 本文综述由郭雪然和徐敬东完成; 图片由郭雪然、华嵘喧、梁宸绘制; 文献搜集与整理由杜奕萱、尚宏伟、路欣负责; 审校由贺程威、高晗和徐敬东完成.

通讯作者: 徐敬东, 博士, 研究生导师, 100069, 北京市丰台区右安门外西头条10号, 首都医科大学基础医学院生理学与病理生理学系. xujingdong@163.com

收稿日期: 2022-04-29

修回日期: 2022-05-24

接受日期: 2022-10-20

在线出版日期: 2022-11-08

Insight into role of short chain fatty acids in regulating intestinal mucosal barrier and alleviating inflammatory bowel disease

Xue-Ran Guo, Cheng-Wei He, Han Gao, Rong-Xuan Hua, Chen Liang, Yi-Xuan Du, Hong-Wei Shang, Xin Lu, Jing-Dong Xu

Xue-Ran Guo, Chen Liang, 2019 Clinical Medicine, School of Basic Medical Sciences, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Cheng-Wei He, Han Gao, Jing-Dong Xu, Department of Physiology and Pathophysiology, School of Basic Medical Sciences,

Capital Medical University, Beijing 100069, China

Rong-Xuan Hua, 2020 Clinical Medicine of “5+3” Program, School of Basic Medical Sciences, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Yi-Xuan Du, 2020 Oral Medicine of “5+3” Program, School of Basic Medical Sciences, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Hong-Wei Shang, Xin Lu, Teaching Laboratory of Morphology, School of Basic Medical Sciences, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 82174056 and No. 81673671; National Key Research and Development Plan “Major Chronic Noncommunicable Disease Prevention and Control Research” Key Special Project, No. 2016YFC1306305.

Corresponding author: Jing-Dong Xu, Doctor, Graduate Supervisor, Department of Physiology and Pathophysiology, School of Basic Medical Sciences, Capital Medical University, No. 10 Xitoutiao, Youanmenwai, Fengtai District, Beijing 100069, China. xujingdong@163.com

Received: 2022-04-29

Revised: 2022-05-24

Accepted: 2022-10-20

Published online: 2022-11-08

Abstract

In recent years, the importance of intestinal microbiota and its metabolites in maintaining the human intestinal environment has been gradually revealed. Therefore, short chain fatty acids (SCFAs), as the metabolites produced by the intestinal microbiota, play a momentous part in regulating the balance between the function and morphology of the mucosal barrier, regulating the proliferation and differentiation of mucosal cells, protecting the integrity and permeability of the mucosal barrier, and maintaining the stability of tight junctions. Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic, inflammatory condition of the gastrointestinal tract, associated with a disturbance of intestinal barrier function and dysregulation of the intestinal immune responses, the etiology and pathogenesis of which, however, are not yet fully uncovered. Animal

models and human studies have corroborated the contribution of SCFAs in enhancing the barrier function through protective effects. This review will summarize the potential role of SCFAs in IBD with regard to regulating intestinal function, hoping to provide a new target for clinical treatment of IBD.

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

Key Words: Short chain fatty acids; Intestinal mucosal barrier; Intestinal epithelial cells; Gut microbiota; Inflammatory bowel disease

Citation: Guo XR, He CW, Gao H, Hua RX, Liang C, Du YX, Shang HW, Lu X, Xu JD. Insight into role of short chain fatty acids in regulating intestinal mucosal barrier and alleviating inflammatory bowel disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2022; 30(21): 928-940
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i21/928.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i21.928>

摘要

肠道微生物群在维持人体肠道内环境中的重要性被逐渐揭示, 其代谢产物参与调节肠道多种生理学功能. 短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)是肠道微生物群的代谢产物, 不仅是肠上皮细胞(intestinal epithelial cells, IECs)的重要能量来源之一, 而且通过不同机制调节肠上皮细胞增殖、分化, 保护肠黏膜屏障的完整性和通透性, 促进肠道粘液分泌的平衡与紧密连接表达的稳定性. 炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种特发性肠道炎症性疾病, 发病率高引起广泛关注, 以黏膜炎症与通透性改变为主要表现, 但其病因和发病机制尚未完全明确. 大量研究表明SCFAs对维持结肠的正常功能和结肠上皮细胞的形态和功能具有重要作用. 本文就SCFAs通过调节肠黏膜屏障缓解IBD的作用最新研究进行综述, 以期为临床治疗IBD提供新靶点.

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

关键词: 短链脂肪酸; 肠黏膜屏障; 肠上皮细胞; 肠道菌群; 炎症性肠病

核心提要: 宿主、肠道菌群及其代谢产物的相互作用维持肠道的稳态. 短链脂肪酸是肠道菌群代谢产物之一, 可通过多种方式进入肠上皮细胞中, 参与肠上皮细胞增殖、分化的调节, 维持肠黏膜屏障的完整性, 成为缓解炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)最具潜力的靶点.

文献来源: 郭雪然, 贺程威, 高晗, 华嵘, 梁辰, 杜奕萱, 尚宏伟, 路欣, 徐晓东. 短链脂肪酸调节肠黏膜屏障缓解炎症性肠病新进展. *世界华人消化杂志* 2022; 30(21): 928-940

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i21/928.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i21.928>

0 引言

随着人类对肠道黏膜免疫系统以及炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)易感性的研究的不断完善, 越来越多的证据表明肠道微生物在调节人体健康中发挥着关键作用. 宿主和肠道菌群相互作用, 共同维持肠黏膜屏障的功能, 调节肠道内环境稳态^[1], 当肠道微生物中致病菌和正常菌群比例失调^[2], 致病菌增多可导致肠上皮通透性增高、黏膜免疫失调、影响肠上皮细胞(intestinal epithelial cells, IECs)的能量代谢与正常IECs结构和功能, 诱发肠道炎症. 目前, 肠道微生物代谢产物与宿主之间的相互调节作用成为科学家们研究的焦点. 肠道微生物代谢产物, 特别是短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)能够促进肠黏膜屏障对多种微生物信号的整合. 肠黏膜屏障通透性改变、功能障碍以及微生物群失调等均是IBD等炎症性肠道疾病的诱因, 而探索其作用机制目前成为了研究热点. 本篇综述将就SCFAs通过调节肠黏膜屏障来缓解IBD的作用机制做出阐述.

1 IBD患者的肠道菌群及其代谢产物SCFAs

IBD是累及回肠、直肠、结肠的一种特发性肠道炎症性疾病, 以慢性炎症反应和胃肠道上皮为主要特征, 主要包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD)^[3]. 众所周知, IBD的发生可能与遗传、免疫、微生物和环境等多重因素相互作用有关^[4], 其发生机制尚不明确, 但普遍认为, IBD的发生可能与个体肠道内菌群失调有关. 肠道菌群能够抵抗病原菌的侵袭, 当肠道菌群和黏液层之间的稳态受到外来因素的影响时, 引起肠黏膜屏障功能的改变以及黏膜伤口的出现. 肠上皮屏障功能受损及黏膜伤口愈合不足或延迟是IBD发展和持续的因素. 肠黏膜屏障能使营养物质选择性通过并抵抗有害物质进入, 黏膜伤口的修复由上皮细胞和浸润型免疫细胞及其介质的动态串扰进行协调, 参与修复、增殖和分化等复杂机制的调控, 还依赖于免疫应答、介质之间的相互作用等一系列事件进行调控^[5,6]. 通过重建肠黏膜屏障、调控其转运作用并促进黏膜伤口的愈合来治疗IBD或将成为亟待开发的新疗法^[7].

新一代测序技术的蓬勃发展使人们更易识别IBD患者中肠道微生物群组成的变化. 利用宏基因组测序可以揭示微生物群的功能潜力. IBD患者的粪便微生物中, 拟杆菌属、厚壁菌属、普拉氏梭菌和人罗斯拜瑞氏菌减少, 而放线菌属和变形杆菌属增加, 促炎细胞因子水平升高, 促进肠道炎症的发展^[8,9]; 在黏膜组织和粪便采样中, CD患者的巴斯德杆菌、韦荣氏球菌、奈瑟氏菌、梭杆菌属和大肠杆菌科丰度增加, 拟杆菌属、梭菌目、粪杆菌属、罗氏菌属、布劳特氏菌属、瘤胃球菌和毛

螺菌科的丰度降低, CD患者发酵途径减少, 糖降解率升高, 醌类生物合成增加形成了具有炎症特征的微生物环境^[10]。

利用元转录组学发现, 在基因组学上丰富的物种更倾向于贡献更多的转录途径, 揭示了肠道菌群的功能活性。IBD患者的鲁米诺球菌丰度在RNA水平显著增加, 而在DNA水平仅轻度增加^[11]; 哈氏梭菌、鲍氏梭菌丰度明显增加, 提示它们的作用比单一基因组学丰度的差异更明显^[12]。

肠道菌群代谢产物对维持细胞正常的生理活动具有重要意义。其中, SCFAs又称挥发性脂肪酸, 是由1-6个碳原子组成的有机脂肪酸, 主要由肠道中残留的难以消化的膳食纤维在肠腔中经厌氧菌发酵产生, 大多由膳食纤维在结肠腔内经细菌酵解生成, 也有少量来自于膳食蛋白和内源性蛋白。短链脂肪酸种类多、功能复杂, 引起广泛关注。乙酸、丙酸和丁酸是肠内主要的短链脂肪酸, 约占所有SCFAs的95%以上, 其在肠道中的摩尔比为60:60:20, 在肠腔中达到峰值浓度(50 mM-100 mM)^[13-15]。据估计, 近端结肠总量约70 mM-140 mM, 远端结肠总量约20 mM-70 mM^[16-18]。如表1所示, 它是IECs重要的能量来源^[19], 可通过多种机制抵抗病原体感染和应激损伤, 包括诱导抗菌肽LL37的表达、调节性T细胞(regulatory T cell, Tregs)的增殖分化、激活G蛋白偶联受体41(G protein-coupled receptor 41, GPR41)、GPR43和GPR109a以及激活NOD样受体蛋白3(NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3)来抵御病原体感染及应激损伤^[20]。代谢组学研究表明在IBD患者中, 肠道菌群紊乱导致短链脂肪酸减少。IBD患者的丁酸和丙酸水平显著下降, 给予丁酸酯和丙酸酯可有效缓解IBD的相关症状, 提示丁酸和丙酸在IBD的发生中具有一定的作用^[21]。临床研究表明^[22], 使用丁酸灌肠后患者症状明显改善, 同时发现白细胞计数、红细胞沉降率、核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)以及白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)的水平均显著下降^[23], 这些结果进一步表明SCFAs产生菌或SCFAs自身通过影响肠道免疫反应、基因表达、细胞增殖以及宿主代谢等作用于宿主细胞, 引起肠道炎症^[16,24,25]。尤其是产丁酸菌的减少引起丁酸浓度降低, 导致异常免疫应答, 引起黏膜损伤, 从而使黏膜下层发生非特异性炎症反应。

IBD包括UC和CD两种疾病, 由于发病机制与表现的不同, SCFAs在其中具有不同的作用。就保护肠黏膜屏障方面, UC与CD结肠中粘液层均变薄, MUC2产生减少, 丁酸可通过刺激MUC2^[26]表达从而产生黏蛋白保护肠粘液屏障以及增强ITF^[18]改善肠黏膜伤口愈合。而CD病人的发病因素还包括Paneth细胞功能的障碍以及肠道细

胞抗菌能力减弱^[27], NOD2是CD病人最显著的遗传风险因素之一, 它由Paneth细胞、树突状细胞、巨噬细胞和吸收性IEC表达, 当 α -防御素水平较低时, NOD2可能发生突变, 导致抗菌功能受损^[28]。CD病人中, SCFAs还能增加紧密连接蛋白表达降低肠上皮通透性^[29], 通过GPCR激活NLRP6^[30], 促进肠杯状细胞分泌粘液, 促进肠道免疫, 逆转结肠炎。此外, SCFAs对UC和CD病人均具有促进肠黏膜通透性与维持水电质交换平衡的作用。就影响宿主免疫应答反应方面, 二者作用途径类似。SCFAs作用于多种免疫细胞调控其分化、趋化、募集、增殖和凋亡等过程, 同时减少白细胞介素1(interleukin-1, IL-1)、白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等促炎因子的产生, 抑制NF- κ B的转录与迁移; 通过叉头转录因子(forkhead winged transcription factor, Foxp3)乙酰化水平增加, 作用于GPR43来诱导Treg细胞增殖分化, 促进粘蛋白(mucins, MUC)、抗菌肽(antimicrobial peptides, AMP)以及细胞因子的分泌, 通过GPR41和GPR43激活NLRP3, 促进IL-1 β 和白细胞介素18(interleukin-18, IL-18)的分泌^[31,32]; 通过HDAC抑制途径使组蛋白乙酰化, 抑制NF- κ B途径; 抑制 γ -干扰素(interferon- γ , IFN- γ)/STAT1信号通路, 诱导T细胞凋亡^[33]。

目前, 多项临床研究证明, 补充丁酸可以有效缓解IBD, 主要应用于辅助治疗, 而丁酸等SCFAs的作用机制还有待进一步明确。

2 短链脂肪酸在肠上皮细胞的吸收、代谢与供能

肠黏膜屏障是机体吸收养分的主力军, 能整合多种微生物信号抵御病原体的入侵, 协调肠腔微生物和宿主免疫系统之间的相互作用, 维持宿主-微生物和组织内稳态, 促进肠道菌群和宿主共生^[1]。肠黏膜屏障分为由上皮细胞层和黏膜层组成的物理屏障、由免疫细胞和肠黏膜分泌的抗体组成的免疫屏障和由肠道共生菌组成的生物屏障^[43]。任意一种屏障功能的缺陷均可能导致有害因子入侵, 机体免疫系统过度活化, 引发黏膜炎症, 而导致IBD。

SCFA在肠道中的吸收经历了一个复杂的过程, 它多以SCFA⁻的形式存在, 通过多种方式被肠道上皮细胞摄取(如表2), 包括被动扩散、通过离子通道转运(如图1A)以及通过G蛋白偶联受体(G protein-coupled receptor, GPCR)介导(如图1B和C)进行运输^[44]。

载体介导的途径在SCFAs摄取的过程中发挥了重要的作用(如图1A)。SMCT1(SLC5A8)和SMCT2(SLC5A12)是Na⁺偶联的载体, SCFAs⁻-HCO₃⁻相偶联通过SMCT1介导带电的转运(Na⁺:SCFAs⁻ = 2:1), SMCT2介导电中性的转运(Na⁺:SCFAs⁻ = 1:1), MCT1(SLC16A1)和

表 1 与SCFAs相关的肠道菌群在IBD中的变化与功能

细菌	丰度变化	产生的SCFAs	功能	参考文献
罗氏菌属	降低	乙酸、丙酸、丁酸	参与能量的产生, 增强肠屏障功能, 促进免疫系统的成熟	[24,34]
普氏粪杆菌	降低	丁酸	分泌微生物抗炎分子, 抑制NF- κ B信号通路; 增强肠屏障功能	[24,35,36]
梭菌属	降低	乙酸	激活Treg细胞抗炎, 产生吲哚-3-丙酸, 下调TNF- α 表达, 上调连接蛋白编码的mRNAs	[37,38]
瘤胃球菌	升高	乙酸	诱导树突状细胞分泌炎症细胞因子	[16,38]
脆弱拟杆菌	降低	乙酸、丙酸	促进杯状细胞分化、调节黏蛋白相关基因表达	[38,39]
内脏臭气杆菌	降低	乙酸、丙酸、丁酸	诱导免疫性Th17细胞作用; 增强肠屏障功能	[38]
明串珠菌科	降低	乙酸	保护肠黏膜屏障	[40,41]
嗜黏蛋白-艾克曼菌	降低	乙酸	促进黏液产生和紧密连接蛋白的表达	[38,39,42]

SCFA: 短链脂肪酸; IBD: 炎症性肠病; NF- κ B: 核因子- κ B; Treg细胞: 调节性T细胞; Th17细胞: 17型辅助性T细胞; TNF- α : 肿瘤坏死因子- α .

表 2 SCFAs在肠道上皮细胞的转运

吸收方式	表达部位	SCFAs	作用	参考文献
被动扩散	-	未解离的形式	将SCFAs转运至盲肠和结肠	[45,46]
H ⁺ 偶联	MCT1/SLC16A1	结直肠上皮顶膜、基底外侧膜	通过SCFA/H ⁺ 和SCFA/HCO ₃ ⁻ 介导SCFAs从管腔流入并释放入血	[47]
	MCT4/SLC16A3	结直肠基底外侧膜	介导SCFAs从管腔流入并释放入血	[46,47]
Na ⁺ 偶联	SMCT1/SLC5A8	结直肠上皮顶膜	介导SCFAs从管腔流入	[47]
	SMCT2/SLC5A12	小肠	SCFAs低亲和力转运体	[47]
GPCR	GPR41	结肠、小肠上皮细胞	促进DC成熟, 抑制肠道运动, 促进IL-18、Foxp3、Treg以及IL-10的产生	[19,48,49]
	GPR43	结肠、小肠上皮细胞	维持肠道内稳态、促进Treg增殖、中性粒细胞趋化、GLP-1分泌、趋化因子和细胞因子的产生, 如IL-18, NLRP3激活, 保护IECs	[19,48,49]
	GPR109A	结肠、小肠上皮顶膜	促进Treg细胞稳定, 抑制炎症, 诱导IL-18的转录, 促进IgA和IL-10的释放, 抑制NF- κ B通路, 抑制IL-6和IL-17的释放	[19,48,49]

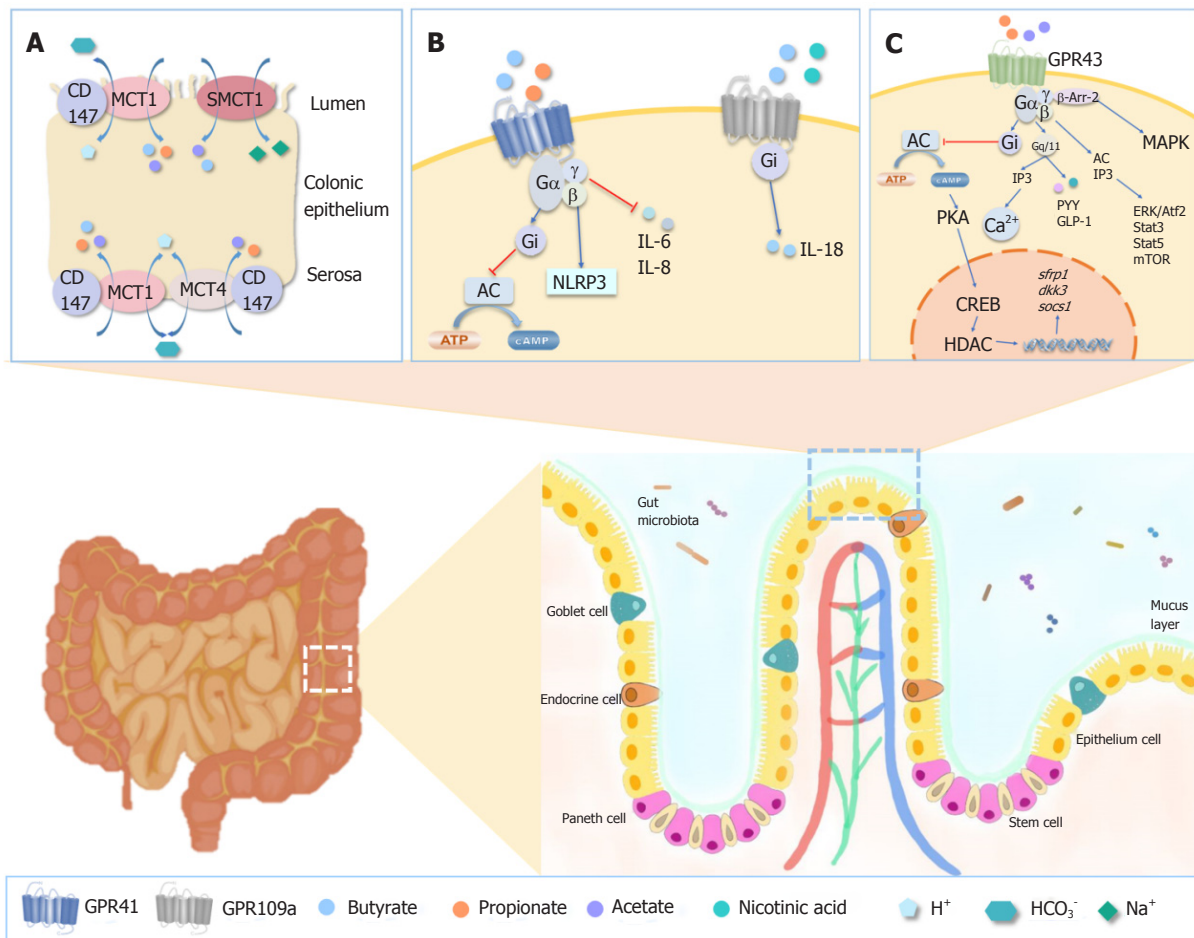
SCFA: 短链脂肪酸; GPCR: G蛋白偶联受体; H⁺: 氢离子; HCO₃⁻: 盐酸氢根离子; Na⁺: 钠离子; IL-6: 白介素-6; IL-10: 白介素-10; IL-17: 白介素-17; IL-18: 白介素-18; Foxp3: 叉头样转录因子3; Treg细胞: 调节性T细胞; GLP-1: 胰高血糖素样肽-1; NLRP3: NOD样受体蛋白3炎症小体; IgA: 免疫球蛋白A; NF- κ B: 核因子- κ B.

MCT4(SLC16A3)是H⁺偶联的载体, 介导SCFA的电中性转运(H⁺:SCFAs = 1:1)^[47]. SCFAs在细胞内外都能调节黏膜免疫反应、维持肠黏膜屏障功能以及刺激黏膜生成. 在细胞外, SCFAs主要通过结肠微绒毛膜上的受体发挥作用, 在细胞内则通过抑制组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylases, HDAC)、产生能量并转化为酮体参与细胞能量代谢^[47].

肠道炎症及促炎因子对MCT1的表达和功能具有调控作用^[50]. 使用药物诱导小鼠产生肠炎, 发现小鼠结肠上皮中MCT1基因及其蛋白表达量显著下降, 在IECs培养基中加入IFN- γ 和TNF- α 后, 通过QT-PCR、免疫印迹和免疫组化证明MCT1的mRNA和蛋白质水平显著降低, 丁酸的转运能力降低^[51], MCT1表达量下调与WNT/ β -catenin通路活性降低有关^[52], 该通路通过氧化应激调

控炎症. 提示肠道炎症中丁酸氧化不足是MCT1介导的丁酸摄取减少的结果.

特别值得关注的是SLC5A8, 有研究表明丁酸盐通过SLC5A8将肠道菌群、膳食纤维和黏膜免疫系统联系起来^[53,54]. 给野生型(wild type, WT)小鼠和*Slc5a8*^{-/-}小鼠分别喂食最佳纤维摄入饮食(fiber-containing diet, FC-diet)和无纤维摄入饮食(fiber-free diet, FF diet), 对于摄入FC饮食的小鼠的存活率、直肠出血和腹泻等症状以及结肠炎的进展均无显著差异. 而对于摄入FF饮食的小鼠, 普雷沃菌、萨特氏菌、丹毒丝菌的丰度较FC饮食的小鼠高, *Slc5a8*^{-/-}小鼠的小肠和结肠出血严重、体温低, 其结肠固有层有轻度炎症和免疫细胞浸润, 小鼠体内粘液分解的艾克曼菌含量更高, 这可能导致结肠粘液层变薄, 患结肠炎风险增高. 此外, *Slc5a8*^{-/-}小鼠在经DSS治疗后表现



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i21.928 Copyright ©The Author(s) 2022.

图 1 结肠上皮细胞中SCFAs的转运途径模式图。A: 结肠上皮细胞内, SCFAs主要通过H⁺偶联的载体MCT1(solute carrier family 16 member 1, SLC16A1)和MCT4(SLC16A3)通过CD147辅助转移并定位至膜上, 还可以通过Na⁺偶联的载体SMCT1(SLC5A8)进行转运; B: 在结肠上皮细胞中, SCFAs通过GPR41、GPR109a通过细胞膜, 释放炎症因子, 参与免疫反应; C: SCFAs通过GPR43通过细胞膜, 释放炎症因子, 参与IECs免疫反应维持肠道屏障的稳态。GPR: G蛋白偶联受体; Butyrate: 丁酸; Propionate: 丙酸; Acetate: 乙酸; Nicotinic acid: 烟酸; H⁺: 氢离子; HCO₃⁻: 盐酸氢根离子; Na⁺: 钠离子; Ca²⁺: 钙离子; MCT1: 单羧酸转运蛋白1; MCT4: 单羧酸转运蛋白4; IL-6: 白介素-6; IL-8: 白介素-8; IL-18: 白介素-18; NLRP3: NOD样受体蛋白3炎症小体; AC: 腺苷酸环化酶; cAMP: 环磷酸腺苷; ATP: 腺嘌呤核苷三磷酸; HDAC: 组蛋白去乙酰化酶; PKA: 蛋白激酶A; CREB: 环磷酸腺苷效应元件结合蛋白; IP3: 三磷酸肌醇; mTOR: 雷帕霉素靶蛋白; GLP-1: 胰高血糖素样肽-1; MAPK: 丝裂原活化蛋白激酶; STAT: 信号传导及转录激活蛋白; *sirt1*: 分泌型卷曲相关蛋白-1; *dkk3*: Wnt信号通路抑制剂Dickkopf-3; *socs1*: 细胞因子信号抑制因子-1。

出急性发病。通过结肠上皮转录组分析, 在*Slc5a8*^{-/-}小鼠中, 有助于黏膜修复的缺氧诱导因子(hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)表达降低, 而SCFAs作为能量底物, 通过SLC5A8与HIF-1 α 结合, 并增加其稳定性^[53,55]。此外, *Slc5a8*^{-/-}小鼠的预防结肠炎的Akt信号途径活性降低, Tlr2表达受抑制, 从而使黏液三叶因子(trefoil factor, ITF)中的*TH1*和*TH3*的表达下调^[56], 调节性免疫细胞被抑制从而诱发炎症^[57]。综上所述, SCFAs的转运在IBD的发生和治疗中发挥着重要的作用, 对SCFAs的转运通道的调控与肠黏膜的保护作用、肠上皮细胞的能量代谢作用以及维持肠黏膜稳态等均密切相关。

3 SCFAs保护肠上皮细胞

众所周知结肠上皮由多种细胞构成, 形成了一个精细的

防护屏障。SCFAs进入肠上皮细胞后, 能够通过一系列的信号通路进入不同的细胞结构中, 其中最关注的是线粒体和细胞核, 通过调控基因的转录与表达以及炎症因子的释放, 有助于促进肠上皮细胞的增殖, 并保障其完整性。

3.1 SCFAs促进肠上皮细胞增殖 结肠上皮细胞群是一个动态的群体, 从干细胞到最终分化的结肠细胞, 保持着增殖、分化、凋亡、免疫反应之间的动态平衡, 其中, 有一些关键的调节因子在精准调控这一过程, 其中肠道菌群及其代谢产物SCFAs是这一过程中不可或缺的重要参与者。

研究发现^[58], 当结肠内SCFAs减少, 上皮细胞的增殖受抑制, 给大鼠结肠分别灌注乙酸、丙酸、丁酸后, 结肠上皮细胞的增殖明显的改善, 其中丁酸作用效果最强。

通过体外培养^[59,60], 在Wistar大鼠的移植小肠上补充丁酸, 10 d之后在透射电镜下观察发现, 经丁酸处理肠黏膜绒毛高度、隐窝深度和黏膜厚度均显著高于对照组, 提示丁酸对肠黏膜有明显的促生长作用。

SCFAs维持肠黏膜稳定性的作用可能与AP-1信号通路激活机制有关^[61]。丙酸盐和丁酸盐均是AP-1途径的有效激活剂, 尤其丁酸盐的激活效率更高, 它们可以增强PMA诱导的*c-fos*和*ERK1/2*磷酸化表达, 减弱细胞周期蛋白D1^[62], 降低与细胞增殖相关的其他基因水平, 如*cdk1*以及诱导分化的特异性基因, 包括转谷氨酰胺酶I型。其中, *ERK1/2*主要与细胞生长、增殖和分化有关, 在HT-29和Caco-2细胞中^[61], 发现丁酸盐单独作用对*ERK1/2*磷酸化有轻微的影响, 但是丁酸盐与PKC激活剂PMA一同作用显著地促进*ERK1/2*的磷酸化, 提示丁酸盐与PMA共同使用对AP-1途径具有协同的作用。*ERK1/2*的过度诱导有助于激活*c-fos*, 该基因也被认为是*ERK1/2*激活持续时间的“传感器”^[63]。因此, SCFAs不仅能够作为肠上皮细胞的主要能量来源, 还能够促进上皮细胞增殖、分化, 减少细胞凋亡, 对维持肠黏膜上皮细胞的稳定性具有重要意义^[64]。

3.2 SCFAs保护肠黏膜屏障的完整性

肠道黏膜屏障在宏观和微观上的完整性在维持肠道稳态中具有重要的意义, SCFAs可以通过调节炎症因子的释放以及肠上皮细胞的自噬等来维持肠黏膜的完整性。

SCFAs与肠上皮细胞GPR43受体结合, 刺激K⁺的流动, 使肠上皮细胞膜超极化, 通过调节活性氧的生成激活NLRP3炎症小体^[65], 促进IL-1的分泌, 并且通过激活Caspase 1, 增加pro-IL-18的表达^[66], 促进IL-18的产生, 保持肠上皮细胞的完整性^[67]。在DSS诱导的结肠炎小鼠的结肠上皮细胞显示^[67], 在高膳食纤维喂养或经醋酸处理后的WT小鼠血清中IL-18水平远高于*Gpr43*^{-/-}和*Gpr109a*^{-/-}小鼠, 同时*Gpr43*^{-/-}小鼠和*Gpr109a*^{-/-}小鼠未能表现出体重增加、结肠长度的改善或是结肠组织损伤的减少, 说明GPR43和GPR109a参与到了IL-18分泌的过程中, 并改善IBD。体内IL-18的释放与一些肠道菌群相关, 通过Pearson相关性, 丁酸产生菌*Lachnospiraceae*^[68]、乙酸和丙酸产生菌*Rikenellaceae*和*Porphyromonadaceae*^[69]与SCFAs相关, 且与Myd88^[70]、Irak^[71]、TLR5^[72]和TLR4^[73]有关, 提示可能参与TLR信号通路。

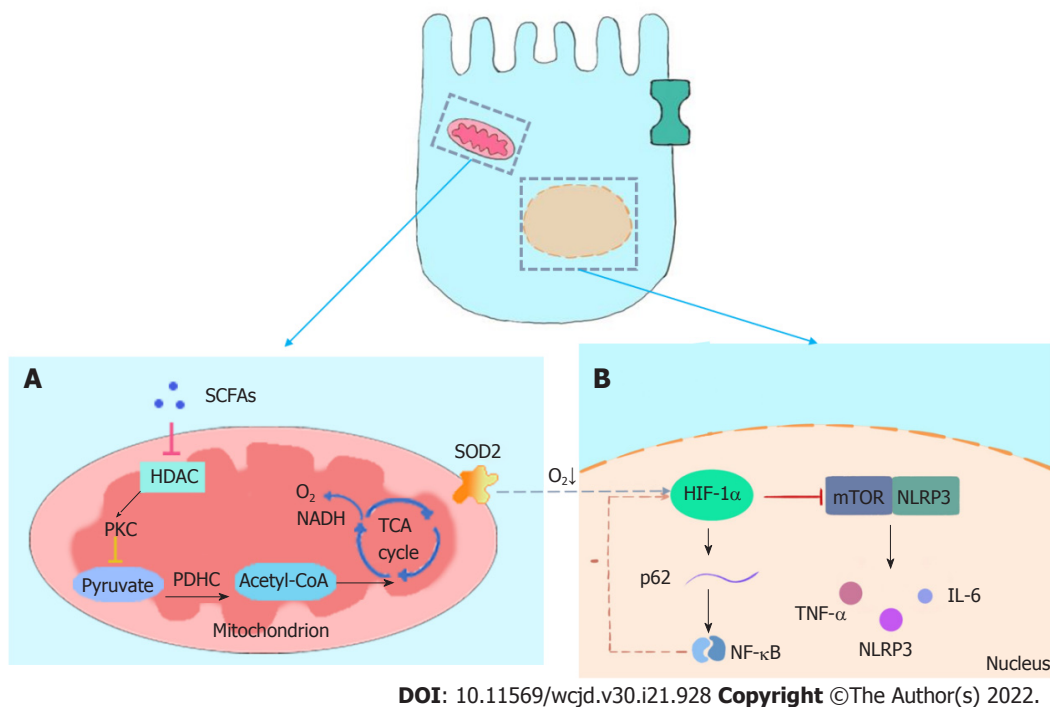
除此之外, 特别值得关注的是GPR43是SCFAs在中性粒细胞上的唯一受体, 参与炎症因子的释放以及调节O₂的产生和吞噬作用。中性粒细胞聚集可使肠黏膜屏障受损, 加重IBD的症状。在大鼠体外模型中^[74], 发现SCFAs可增加中性粒细胞地迁徙和黏附, 还能提高中性粒细胞表面L-selectin mRNA的水平与表达, SCFAs是通过

GPR43参与中性粒细胞的趋化反应中与稳态调节, 实现机体的自我保护机制。

多个自噬相关基因及其单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)与IBD有关, 有研究证实IBD患者肠上皮细胞缺乏自噬使肠上皮细胞正常的生理平衡破坏。CD的风险位点ATG16L1^[75]突变, 表现出位于小肠隐窝底部的Paneth细胞自噬功能受损, 影响细胞内物质和细胞器的降解与循环, 减少抗菌物质的分泌以抵抗感染和清除胞内微生物^[76,77], 该缺陷被证明与患有CD风险增加有关, 还会使DCs向T细胞呈递外源性抗原能力降低^[78]。此外, 在全肠外营养大鼠模型中^[79], 无菌小鼠的肠上皮出现了自噬现象, 当在补充丁酸盐后肠上皮恢复了完整性, 提示可能大鼠结肠细胞中丁酸代谢受抑制, 导致β-氧化、三羧酸循环和氧化磷酸化关键酶减少, ATP的合成受阻, AMPA激活, p27kip1磷酸化, 最终导致肠道自噬。

微循环缺氧也是IBD的一个重要特征, 在IBD患者肠道固有层和缺氧的肠腔中间, 发现了“生理性缺氧”环境, 该环境可诱导肠上皮细胞自噬以及抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白/NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(mammalian target of rapamycin/NOD-like receptor protein 3, mTOR/NLRP3)途径来调节机体炎症^[80]。其中, HIF-1α是维持氧稳态的转录激活因子^[81], HIF-1α的上调可以抑制NF-κB信号通路发挥保护作用, 减少细胞炎症, 还能够影响肠道菌群的平衡, 在维持肠道屏障稳态中起到了核心作用(如图2所示)。丁酸通过诱导结肠细胞乏氧性代谢, 增强胃肠道中HIF-1α的稳定性。通过FITC葡聚糖通量测量得出, 丁酸盐可以促进T84细胞的屏障功能, 而缺乏HIF-1α时可导致屏障功能受损。结果进一步提示, 丁酸盐通过HIF-1α调节肠黏膜屏障功能^[55]。同时研究证明丁酸盐进入线粒体后, 作为HDAC抑制剂刺激丙酮酸脱氢酶激酶(pyruvate dehydrogenase kinase, PDK)基因启动子, 促进PDK基因表达, 使丙酮酸脱氢酶复合物(pyruvate dehydrogenase complex, PDHC)活性降低^[82], 因此结肠细胞不能通过β-氧化将丙酮酸转化为乙酰CoA, 抑制了氧化呼吸, 导致生理性缺氧^[55], 该过程有利于维持HIF-1α的稳定性。HIF-1α可促进粘蛋白(mucins, MUC)分泌, 使MUC2、MUC3^[83]和ITF^[84]上调, 粘液层的厚度增加, 为肠道微生物定植提供了空间。

环境缺氧能够降低CD患者结肠中的*TNFα*、*IL-6*和*NLRP3*的表达, 诱导*p62* mRNA的表达和p62蛋白的减少, 提示可能有自噬基因的翻转^[80]。有研究进一步证明HIF-1α和NF-κB参与调节黏膜缺氧反应在多个水平上密切相关。在低氧条件下, HT-29的细胞中HIF-1α与p62启动子结合增加, 提示HIF-1α参与了自噬蛋白的表达; NF-κB



DOI: 10.11569/wjcd.v30.i21.928 Copyright ©The Author(s) 2022.

图 2 SCFAs通过HIF-1 α 途径抑制肠道炎症反应促进紧密连接蛋白形成机制模式图。A: 在线粒体内, SCFAs通过HDAC抑制的方式, 促进PDK表达, 抑制PDHC, 参与细胞 β -氧化中, 抑制氧化呼吸, 形成缺氧环境, 促进细胞核内的HIF通路的稳定性, 有助于细胞自噬; B: 在细胞核内, 低氧环境HIF通路被激活, 自噬蛋白p62的表达增加, NF- κ B磷酸化减少, 通过负反馈抑制HIF-1 α ; 还能调节mTOR/NLRP3通路, TNF- α 、IL-6和NLRP3的表达。SCFA: 短链脂肪酸; HDAC: 组蛋白去乙酰化酶; PKC: 蛋白激酶C; PDHC: 丙酮酸脱氢酶复合体; Acetyl-CoA: 乙酰辅酶A; TCA cycle: 三羧酸循环; O₂: 氧气; NADH: 还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸; SOD2: 超氧化物歧化酶2; HIF-1 α : 缺氧诱导因子-1 α ; mTOR: 雷帕霉素靶蛋白; NF- κ B: 核因子- κ B; IL-6: 白介素-6; TNF- α : 肿瘤坏死因子- α ; NLRP3: NOD样受体蛋白3炎症小体。

参与了与NLRP3的启动子结合。这两种机制表明两个核因子的调控相反, 与其拮抗功能一致^[80]。HIF-1 α 的稳定性增加可以抑制NF- κ B, 从而抑制促炎症反应。siRNA沉默HIF-1 α 后, 发现Hela细胞IL-1 β 和TNF- α 等细胞因子诱导NF- κ B产生, 其活性显著增加^[55]。并伴有NF- κ B的特征性靶点p100和IL-8水平增加。同时, 可见NF- κ B靶基因*A20*、*Cyld*、*DDX3*、*IAP1*和*XIAP*的mRNA和蛋白质水平升高, 虽然HIF-1 α 对NF- κ B的抑制得到公认, 但是, 最新研究发现HIF-1 α 的过表达可降低对NF- κ B抑制效应, 推测该作用可能与机体的负反馈有关。综上所述, SCFAs通过调节肠道细胞的增殖与代谢相关蛋白的表达来影响肠道黏膜的完整性。

4 SCFAs保护肠道黏液屏障

肠道黏液屏障在肠道中起着润滑和物理屏障的双重作用, 是肠道的第一道防线, 主要由肠道Paneth细胞分泌的抗菌肽(antimicrobial peptides, AMP)和杯状细胞分泌的MUC和ITF组成, 此外, 还有免疫球蛋白A(immunoglobulin A, IgA)、活性转谷氨酰胺酶、热休克蛋白(heat shock proteins, HSPs)等。黏液除有润滑作用, 还可减少酸和蛋白酶对肠道黏膜的侵蚀作用, 同时也为肠道微生物提供适宜的生活环境。

不可否认SCFAs在肠道化学屏障的保护中具有重要的作用。AMP由IECs和Paneth细胞产生, 能够抵御微生物群和病原体, AMP的不同家族包括防御素、杀微生物肽和C-型凝集素(如REG家族)^[85]。*GPR43*^{-/-}的小鼠较WT小鼠肠上皮细胞的RegIII γ 和 β -defensin 1、3、4表达水平均下降^[86], 口服SCFAs后, WT小鼠的RegIII γ 和 β -防御素明显上升, 而*GPR43*^{-/-}的小鼠无变化, 提示SCFAs通过GPR43依赖的方式促进肠上皮细胞生成AMP。此外, SCFAs能够激活mTOR和STAT3, 用siRNA特异性敲除mTOR、用siRNA特异性敲除STAT3并分别转染MSIE细胞^[86], RegIII γ 和 β -防御素的蛋白表达量均明显降低, 说明丁酸可能通过激活mTOR和STAT3来调节AMP的产生。因而, SCFAs调节AMP产生具有GPR43依赖性, 并且mTOR和STAT3对该途径具有一定的协同作用。

SCFAs在肠道物理屏障中作为调节器也发挥着不容小觑的作用, SCFAs可通过GPR43受体, 促进肠上皮细胞分泌IL-18、抗菌肽、MUC, 维持肠屏障的完整性。MUC的产生与*muc*基因有关, 其中, *muc1*、*muc3*、*muc4*编码膜上的MUC, *MUC2*主要与肠道中分泌性MUC有关^[87]。*MUC2*是最受关注的一种黏蛋白, 其改变与多种肠道疾病相关, 它的寡聚糖链结构能为肠道菌群中的益生菌、IgA以及抗菌肽提供黏附位点, 协助其定植, 用

以发挥生物屏障和免疫屏障的作用^[88]。有研究证实丁酸盐通过介导MUC2启动子处的AP-1和乙酰化/甲基化(acetylation/methylation), 同时也参与MUC表达的调控中^[89]。使用丁酸盐和丙酸盐可诱导LS174T细胞MUC2 mRNA水平升高, 该作用通过MUC2启动子内-947/-371处丁酸反应区, 在这个区域中的-818/-808处发现了一个活性的API(c-Fos/c-Jun)顺式元件, 介导丁酸诱导的启动子激活, 同时发现丁酸盐对MUC2的调节与组蛋白H3和H4的乙酰化增加以及MUC2启动子H3的甲基化有关。至此可见, 丁酸对MUC2的产生与MUC2基因的转录与表达具有一定的调控作用。在一项系统性研究中发现^[90], UC患者MUC2结构或合成的改变对结肠黏膜完整性有影响, 因而进一步的探索维持黏膜完整性是极其必要的。

肠黏液屏障是一个十分复杂的体系, SCFAs在IBD中的调节机制尚不明确, 但不可否认的是, 肠道黏液在IBD的发生发展中具有重要意义, 而SCFAs在肠道黏液的调节中也是重要的一环。在未来的研究中, 机制的完善或可以为IBD疾病的治疗提供新的靶点。

5 SCFAs加强肠道上皮细胞间的紧密连接

IECs依靠细胞旁路中的“看门人”维持上皮细胞的稳定性与组织间的稳态, 这些“看门人”就是细胞间的粘附, 包括紧密连接(tight junction, TJ)、黏附连接和桥粒^[91]。TJ和肠道粘液层是维持肠道完整的重要结构。其中, TJ位于相邻细胞之间, 呈带状环绕细胞的顶部, 由紧密连接蛋白Claudins、Occludins和封闭小带(zonula occludens, ZO)形成, 可以在相邻细胞之间形成一道闭锁屏障, 防止大分子物质进入, 是机体防御病原体的重要机制。

5.1 SCFAs作用于紧密连接蛋白 TJ在控制细胞旁的通透性方面具有核心作用, TJ蛋白Claudins是一种具有高容量和选择性的通道, 其中, Claudin-2对小的阳离子和水具有一定的渗透性, 因此, Claudin-2导致的肠黏膜屏障损坏的患者可能会腹泻^[92,93]; ZO-1和occludin则与之相反, 它们是一种低容量, 非选择性的, 只限制通过该通道的分子大小^[94]。SCFAs对紧密连接及其蛋白具有重要的调控意义, 但是目前, SCFAs对于紧密连接蛋白的调控机制并未被完全阐明。

SCFAs能够修复屏障障碍, 以TJ为其作用靶点, 比如Claudin-2是丁酸作用的主要靶点。有研究证实, 在Caco-2细胞中TNF- α 、IFN- γ 和白细胞介素13(interleukin-13, IL-13)添加到基底膜外侧, SCFAs添加至顶膜, 作用24 h后^[95], 结果显示丁酸可以改善TNF- α /IFN- γ 诱导的TER降低, 并抑制TNF- α 和IFN- γ 介导的Claudin-2水平升高和Claudin-3水平降低, 此外, 丁酸盐还抑制了IL-13介导的TER降低和Claudin-2水平的升高, 提示

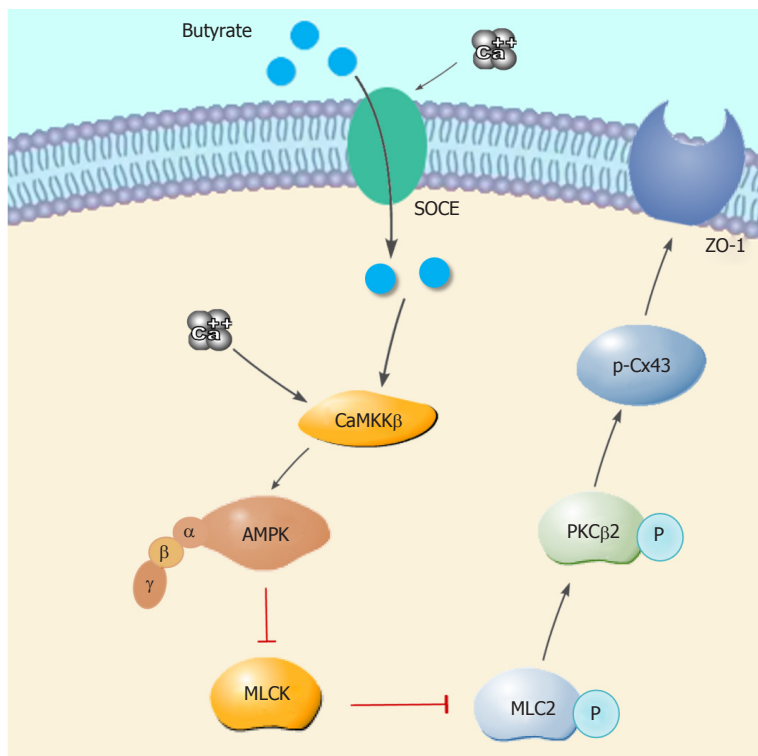
TNF- α /IFN- γ 和丁酸均可以参与调节与肠黏膜屏障功能相关的AMP-活化蛋白激酶。TNF- α ^[96]和IL-13^[97]通过PI3K通路使Claudin-2水平升高, 该途径可以被丁酸抑制^[98]。PI3K通路还可以激活与细胞存活相关的Akt通路^[99]。由此, 丁酸通过提高Claudin-2的含量以减轻肠屏障功能的障碍, 有助于为肠黏膜屏障损坏相关疾病的治疗提供帮助。

突触足蛋白(synaptopodin, SYNPO)是另一种通过抑制HDAC受丁酸调控的肠上皮紧密连接蛋白, 具有调节屏障功能和促进愈合的潜力^[100]。在T84细胞中发现SYNPO与ZO-1共定位于肠上皮细胞紧密连接处; SYNPO的抗体的定位具有非特异性, 分布于非紧密连接的区域; 应用phalloidin染色显示, 用5 mM丁酸后与肌动蛋白弹力纤维相关的SYNPO的水平显著高于对照组^[100]。SYNPO通过调节肌动蛋白丝组装、应力纤维形成并维持细胞间相互作用参与肠上皮屏障功能^[101]。

有研究表明在DSS诱导的结肠炎时^[100], SYNPO的蛋白表达量显著降低, 并且结肠组织有炎性浸润和上皮隐窝损伤, 而ZO-1的蛋白水平并无改变。但是TNF- α 、IL-1 β 、INF- γ 处理后的T84细胞中^[100], 可见SYNPO mRNA在中的表达降低。这些实验结果均说明了炎症对SYNPO的表达具有不利的影响。

与此同时, 有研究证实丁酸盐通过抑制HDAC调节SYNPO, 其对上皮修复功能通过肌动蛋白与SYNPO的偶联调控, 而SYNPO是关键微生物调节蛋白, 它能够与肌动蛋白定位于紧密连接处, 并形成一个动态的收缩以及信息交流中枢部位。SYNPO调节 α -辅肌动蛋白4(α -actinin-4, ACTN4)的表达^[102], 并促进它在黏附连接处的累积, 参与到细胞收缩的功能中, 同时, 丁酸可诱导ACTN4的表达^[100]。在T84细胞中, 丁酸盐可以增加F-actin与总肌动蛋白的比值, 但是, SYNPO^{-/-}细胞中该比值没有增加。因此, 丁酸需要肌动蛋白与SYNPO的偶联参与至上皮细胞伤口的愈合中。随着研究的深入, 将发现更多紧密连接蛋白靶点, 探索其作用机制, 以期对IBD的治疗提供参考和理论基础。

5.2 SCFAs促进紧密连接的重塑^[103] 在IBD患者的肠黏膜可见紧密连接的失调以及上皮细胞损伤。实验研究表明SCFAs可缓解小鼠结肠炎病理变化, 其主要机制SCFAs通过激活腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine 5'-monophosphate - activated protein kinase, AMPK), 抑制(myosin light chain kinase/myosin light chain 2, MLCK/MLC2)通路, 并介导(protein Kinase C β , PKC β)磷酸化, 使ZO-1、Occludin、Claudin-3和Claudin-4等肠上皮细胞连接蛋白的表达上调, 促进紧密连接的形成^[103]。给予AMPK激动剂的小鼠溃疡性结肠炎较对照小鼠有明显改善, 结肠组织中的炎症因子IL-18, IL-1 β , COX-2, iNOS



DOI: 10.11569/wjcd.v30.i21.928 Copyright ©The Author(s) 2022.

图3 丁酸通过AMPK/MLCK/MLC2通路参与ZO-1的重构分子机制。丁酸通过钙池进入胞内,参与介导AMPK磷酸化,抑制MLC2的磷酸化,促进PKCβ2的磷酸化,p-Cx43水平升高,参与紧密连接的重组。Butyrate:丁酸;Ca²⁺:钙离子;SOCE:钙池诱导细胞外Ca²⁺内流;CaMKKβ:钙调蛋白依赖性蛋白激酶β;AMPK:腺苷酸活化蛋白激酶;MLCK:肌球蛋白轻链激酶;MLC2:肌凝蛋白轻链2;PKCβ2:蛋白激酶Cβ2;p-Cx43:磷酸化缝隙连接蛋白43;ZO-1:胞质紧密粘连蛋白-1。

和IL-6的mRNA水平下降。肠组织发生损伤后,肠上皮紧密连接蛋白Claudin-1, Occludin和ZO-1的表达水平下降,肠上皮通透性增加,AMPK激动剂可以逆转这一变化^[104]。发现在活动性IBD患者中,MLC磷酸化水平显著增加,MLCK酶活性增加。使用Caco-2细胞模型,发现AMPK磷酸化水平升高可以导致Connexin43(Cx43)蛋白在丝氨酸368位发生磷酸化,Cx43与膜蛋白ZO-1结合降低并进入胞浆,使细胞膜上的ZO-1形成更为稳定的紧密连接,改善了肠上皮结构和功能。Miao等人发现^[105],丁酸钠通过调节钙池诱导细胞外Ca²⁺内流(store-operated calcium entry, SOCE),激活Ca²⁺/CaMKKβ途径,从而激活AMPK。丁酸钠对紧密连接的重构通过MLCK/MLC2途径,其中丁酸钠可促进MLC2在Ser19处的磷酸化水平降低、PKCβ2的Ser660处或PKCβ1的Thr642处的磷酸化水平增加的过程(详细过程见图3)。

以上结果表明,丁酸钠可介导AMPK磷酸化,进而抑制MLC2的磷酸化,促进PKCβ2的磷酸化,p-Cx43(Ser368)水平升高,促进ZO-1形成紧密连接(如图3),并使结肠组织中的炎症因子转录水平下调,有利于Caco-2细胞中紧密连接的重组,有助于改善IBD。该机制也为IBD的治疗提供新的靶点和候选药物。

6 SCFAs影响肠黏膜屏障的通透性和水电解质的吸收

在对有CD家族史的家族进行队列分析,研究家族成员肠道通透性早期发病特征可能包括肠道通透性增加^[6]。肠上皮细胞具有高选择性的屏障的特点,这有助于小分子等营养物质从肠腔进入到黏膜下层。在Caco-2和HT-29细胞中,2 mmol/L丁酸诱导TER增高且通透性降低,而8 mmol/L的丁酸诱导通透性增加,Caco-2活细胞数量减少,表明丁酸调节肠上皮通透性与诱导细胞凋亡有关^[58]。不仅如此,TJ也会影响肠黏膜屏障的通透性。多个研究表明^[106,107],在SCFAs参与到了水电解质的调节中,SCFAs的灌注家兔近端结肠显著减少结肠中水分的分泌,作用程度为:丁酸>丙酸>乙酸。丁酸盐显著减少了Na⁺、Cl⁻和K⁺的分泌,但对HCO₃⁻没有影响。SCFAs还可通过调节结肠上皮细胞内cAMP促进Na⁺的吸收^[58,108]。

7 总结

综上所述,SCFAs是肠道微生物代谢产物,亦是肠道健康的守护者。尤其是丁酸盐,作为肠道菌群和肠道黏膜屏障之间的桥梁受到广泛关注。SCFAs通过多种机制调节黏膜屏障作用,重构黏膜屏障,缓解IBD症状。目前,一些新型的生物制剂和小分子药物也在IBD的治疗中展现出

了一定的潜力, 医生对IBD的治疗也逐渐趋向于个体化, 即将迎来更多的选择与挑战。对SCFAs的深入研究或可成为治疗相关疾病的一个研究方向。

8 参考文献

- Peterson LW, Artis D. Intestinal epithelial cells: regulators of barrier function and immune homeostasis. *Nat Rev Immunol* 2014; 14: 141-153 [PMID: 24566914 DOI: 10.1038/nri3608]
- Agus A, Denizot J, Thévenot J, Martinez-Medina M, Massier S, Sauvanet P, Bernalier-Donadille A, Denis S, Hofman P, Bonnet R, Billard E, Barnich N. Western diet induces a shift in microbiota composition enhancing susceptibility to Adherent-Invasive E. coli infection and intestinal inflammation. *Sci Rep* 2016; 6: 19032 [PMID: 26742586 DOI: 10.1038/srep19032]
- de Souza HS, Fiocchi C. Immunopathogenesis of IBD: current state of the art. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016; 13: 13-27 [PMID: 26627550 DOI: 10.1038/nrgastro.2015.186]
- Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, Kucharzik T, Fiorino G, Annese V, Calabrese E, Baumgart DC, Bettenworth D, Borralho Nunes P, Burisch J, Castiglione F, Eliakim R, Ellul P, González-Lama Y, Gordon H, Halligan S, Katsanos K, Kopylov U, Kotze PG, Krustinš E, Laghi A, Limdi JK, Rieder F, Rimola J, Taylor SA, Tolan D, van Rheenen P, Verstockt B, Stoker J; European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO] and the European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology [ESGAR]. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohns Colitis* 2019; 13: 144-164 [PMID: 30137275 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjy113]
- Münch A, Söderholm JD, Ost A, Ström M. Increased transmucosal uptake of E. coli K12 in collagenous colitis persists after budesonide treatment. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 679-685 [PMID: 19209166 DOI: 10.1038/ajg.2008.95]
- Irvine EJ, Marshall JK. Increased intestinal permeability precedes the onset of Crohn's disease in a subject with familial risk. *Gastroenterology* 2000; 119: 1740-1744 [PMID: 11113095 DOI: 10.1053/gast.2000.20231]
- Sommer K, Wiendl M, Müller TM, Heidebreder K, Voskens C, Neurath MF, Zundler S. Intestinal Mucosal Wound Healing and Barrier Integrity in IBD-Crosstalk and Trafficking of Cellular Players. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8: 643973 [PMID: 33834033 DOI: 10.3389/fmed.2021.643973]
- Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, Lakhdari O, Bermúdez-Humarán LG, Gratadoux JJ, Blugeon S, Bridonneau C, Furet JP, Corthier G, Grangette C, Vasquez N, Pochart P, Trugnan G, Thomas G, Blottière HM, Doré J, Marteau P, Seksik P, Langella P. Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 16731-16736 [PMID: 18936492 DOI: 10.1073/pnas.0804812105]
- Nishikawa J, Kudo T, Sakata S, Benno Y, Sugiyama T. Diversity of mucosa-associated microbiota in active and inactive ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 2009; 44: 180-186 [PMID: 18825588 DOI: 10.1080/00365520802433231]
- Gevers D, Kugathasan S, Denson LA, Vázquez-Baeza Y, Van Treuren W, Ren B, Schwager E, Knights D, Song SJ, Yassour M, Morgan XC, Kostic AD, Luo C, González A, McDonald D, Haberman Y, Walters T, Baker S, Rosh J, Stephens M, Heyman M, Markowitz J, Baldassano R, Griffiths A, Sylvester F, Mack D, Kim S, Crandall W, Hyams J, Huttenhower C, Knight R, Xavier RJ. The treatment-naïve microbiome in new-onset Crohn's disease. *Cell Host Microbe* 2014; 15: 382-392 [PMID: 24629344 DOI: 10.1016/j.chom.2014.02.005]
- Schirmer M, Franzosa EA, Lloyd-Price J, McIver LJ, Schwager R, Poon TW, Ananthakrishnan AN, Andrews E, Barron G, Lake K, Prasad M, Sauk J, Stevens B, Wilson RG, Braun J, Denson LA, Kugathasan S, McGovern DPB, Vlamakis H, Xavier RJ, Huttenhower C. Dynamics of metatranscription in the inflammatory bowel disease gut microbiome. *Nat Microbiol* 2018; 3: 337-346 [PMID: 29311644 DOI: 10.1038/s41564-017-0089-z]
- Lloyd-Price J, Arze C, Ananthakrishnan AN, Schirmer M, Avila-Pacheco J, Poon TW, Andrews E, Ajami NJ, Bonham KS, Brislawn CJ, Casero D, Courtney H, Gonzalez A, Graeber TG, Hall AB, Lake K, Landers CJ, Mallick H, Plichta DR, Prasad M, Rahnavard G, Sauk J, Shungin D, Vázquez-Baeza Y, White RA 3rd; IBDMDB Investigators, Braun J, Denson LA, Jansson JK, Knight R, Kugathasan S, McGovern DPB, Petrosino JF, Stappenbeck TS, Winter HS, Clish CB, Franzosa EA, Vlamakis H, Xavier RJ, Huttenhower C. Multi-omics of the gut microbial ecosystem in inflammatory bowel diseases. *Nature* 2019; 569: 655-662 [PMID: 31142855 DOI: 10.1038/s41586-019-1237-9]
- Chen L, Zhang HF, Gao LX, Zhao F, Lu QP, Sa RN. Effect of graded levels of fiber from alfalfa meal on intestinal nutrient and energy flow, and hindgut fermentation in growing pigs. *J Anim Sci* 2013; 91: 4757-4764 [PMID: 23965393 DOI: 10.2527/jas.2013-6307]
- Blad CC, Tang C, Offermanns S. G protein-coupled receptors for energy metabolites as new therapeutic targets. *Nat Rev Drug Discov* 2012; 11: 603-619 [PMID: 22790105 DOI: 10.1038/nrd3777]
- Hijova E, Chmelarova A. Short chain fatty acids and colonic health. *Bratisl Lek Listy* 2007; 108: 354-358 [PMID: 18203540]
- Parada Venegas D, De la Fuente MK, Landskron G, González MJ, Quera R, Dijkstra G, Harmsen HJM, Faber KN, Hermoso MA. Short Chain Fatty Acids (SCFAs)-Mediated Gut Epithelial and Immune Regulation and Its Relevance for Inflammatory Bowel Diseases. *Front Immunol* 2019; 10: 277 [PMID: 30915065 DOI: 10.3389/fimmu.2019.00277]
- Topping DL, Clifton PM. Short-chain fatty acids and human colonic function: roles of resistant starch and nonstarch polysaccharides. *Physiol Rev* 2001; 81: 1031-1064 [PMID: 11427691 DOI: 10.1152/physrev.2001.81.3.1031]
- Jimenez JA, Uwiera TC, Abbott DW, Uwiera RRE, Inglis GD. Butyrate Supplementation at High Concentrations Alters Enteric Bacterial Communities and Reduces Intestinal Inflammation in Mice Infected with *Citrobacter rodentium*. *mSphere* 2017; 2 [PMID: 28861518 DOI: 10.1128/mSphere.00243-17]
- Martin-Gallausiaux C, Marinelli L, Blottière HM, Larraufie P, Lapaque N. SCFA: mechanisms and functional importance in the gut. *Proc Nutr Soc* 2021; 80: 37-49 [PMID: 32238208 DOI: 10.1017/s0029665120006916]
- 彭衡英, 刘吉华. 肠道菌群在炎症性肠病发病机制与治疗中的作用研究进展. *药学进展* 2021; 45: 627-636 [DOI: 1001-5094(2021)08-0627-10]
- Huda-Faujan N, Abdulmir AS, Fatimah AB, Anas OM, Shuhaimi M, Yazid AM, Loong YY. The impact of the level of the intestinal short chain fatty acids in inflammatory bowel disease patients versus healthy subjects. *Open Biochem J* 2010; 4: 53-58 [PMID: 20563285 DOI: 10.2174/1874091x01004010053]
- Vernia P, Annese V, Bresci G, d'Albasio G, D'Incà R, Giaccari S, Ingrosso M, Mansi C, Riegler G, Valpiani D, Caprilli R; Gruppo Italiano per lo Studio del Colon and del Retto. Topical butyrate improves efficacy of 5-ASA in refractory distal ulcerative colitis: results of a multicentre trial. *Eur J Clin Invest* 2003; 33: 244-248 [PMID: 12641543 DOI: 10.1046/j.1365-2362.2003.01130.x]
- Di Sabatino A, Morera R, Ciccocioppo R, Cazzola P, Gotti S, Tinozzi FP, Tinozzi S, Corazza GR. Oral butyrate for mildly to moderately active Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 789-794 [PMID: 16225487 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2005.02639.x]
- Kostic AD, Xavier RJ, Gevers D. The microbiome in inflammatory bowel disease: current status and the future ahead. *Gastroenterology* 2014; 146: 1489-1499 [PMID: 24560869 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.02.009]
- Haghikia A, Jörg S, Duscha A, Berg J, Manzel A, Waschbisch A, Hammer A, Lee DH, May C, Wilck N, Balogh A, Ostermann AI,

- Schebb NH, Akkad DA, Grohme DA, Kleinewietfeld M, Kempa S, Thöne J, Demir S, Müller DN, Gold R, Linker RA. Dietary Fatty Acids Directly Impact Central Nervous System Autoimmunity via the Small Intestine. *Immunity* 2015; 43: 817-829 [PMID: 26488817 DOI: 10.1016/j.immuni.2015.09.007]
- 26 Corrêa-Oliveira R, Fachi JL, Vieira A, Sato FT, Vinolo MA. Regulation of immune cell function by short-chain fatty acids. *Clin Transl Immunology* 2016; 5: e73 [PMID: 27195116 DOI: 10.1038/cti.2016.17]
- 27 Adolph TE, Niederreiter L, Blumberg RS, Kaser A. Endoplasmic reticulum stress and inflammation. *Dig Dis* 2012; 30: 341-346 [PMID: 22796794 DOI: 10.1159/000338121]
- 28 Fritz T, Niederreiter L, Adolph T, Blumberg RS, Kaser A. Crohn's disease: NOD2, autophagy and ER stress converge. *Gut* 2011; 60: 1580-1588 [PMID: 21252204 DOI: 10.1136/gut.2009.206466]
- 29 Lee SH. Intestinal permeability regulation by tight junction: implication on inflammatory bowel diseases. *Intest Res* 2015; 13: 11-18 [PMID: 25691839 DOI: 10.5217/ir.2015.13.1.11]
- 30 Wlodarska M, Thaiss CA, Nowarski R, Henao-Mejia J, Zhang JP, Brown EM, Frankel G, Levy M, Katz MN, Philbrick WM, Elinav E, Finlay BB, Flavell RA. NLRP6 inflammasome orchestrates the colonic host-microbial interface by regulating goblet cell mucus secretion. *Cell* 2014; 156: 1045-1059 [PMID: 24581500 DOI: 10.1016/j.cell.2014.01.026]
- 31 Nowarski R, Jackson R, Gagliani N, de Zoete MR, Palm NW, Bailis W, Low JS, Harman CC, Graham M, Elinav E, Flavell RA. Epithelial IL-18 Equilibrium Controls Barrier Function in Colitis. *Cell* 2015; 163: 1444-1456 [PMID: 26638073 DOI: 10.1016/j.cell.2015.10.072]
- 32 Ozaki E, Campbell M, Doyle SL. Targeting the NLRP3 inflammasome in chronic inflammatory diseases: current perspectives. *J Inflamm Res* 2015; 8: 15-27 [PMID: 25653548 DOI: 10.2147/jir.S51250]
- 33 Zimmerman MA, Singh N, Martin PM, Thangaraju M, Ganapathy V, Waller JL, Shi H, Robertson KD, Munn DH, Liu K. Butyrate suppresses colonic inflammation through HDAC1-dependent Fas upregulation and Fas-mediated apoptosis of T cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 302: G1405-G1415 [PMID: 22517765 DOI: 10.1152/ajpgi.00543.2011]
- 34 Rashidi A, Herman A, Gomes ALC, Peled JU, Jenq RR, Brereton DG, Staley C, Blazar BR, Weisdorf DJ. An alpha-defensin gene single nucleotide polymorphism modulates the gut microbiota and may alter the risk of acute graft-versus-host disease. *Br J Haematol* 2020; 189: 926-930 [PMID: 32086815 DOI: 10.1111/bjh.16458]
- 35 Lamas B, Richard ML, Leducq V, Pham HP, Michel ML, Da Costa G, Bridonneau C, Jegou S, Hoffmann TW, Natividad JM, Brot L, Taleb S, Couturier-Maillard A, Nion-Larmurier I, Merabte F, Seksik P, Bourrier A, Cosnes J, Ryffel B, Beaugerie L, Launay JM, Langella P, Xavier RJ, Sokol H. CARD9 impacts colitis by altering gut microbiota metabolism of tryptophan into aryl hydrocarbon receptor ligands. *Nat Med* 2016; 22: 598-605 [PMID: 27158904 DOI: 10.1038/nm.4102]
- 36 Ferreira-Halder CV, Faria AVS, Andrade SS. Action and function of *Faecalibacterium prausnitzii* in health and disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2017; 31: 643-648 [PMID: 29566907 DOI: 10.1016/j.bpg.2017.09.011]
- 37 Fava F, Danese S. Intestinal microbiota in inflammatory bowel disease: friend of foe? *World J Gastroenterol* 2011; 17: 557-566 [PMID: 21350704 DOI: 10.3748/wjg.v17.i5.557]
- 38 Tang R, Li L. Modulation of Short-Chain Fatty Acids as Potential Therapy Method for Type 2 Diabetes Mellitus. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2021; 2021: 6632266 [PMID: 33488888 DOI: 10.1155/2021/6632266]
- 39 Lv WJ, Liu C, Yu LZ, Zhou JH, Li Y, Xiong Y, Guo A, Chao LM, Qu Q, Wei GW, Tang XG, Yin YL, Guo SN. Melatonin Alleviates Neuroinflammation and Metabolic Disorder in DSS-Induced Depression Rats. *Oxid Med Cell Longev* 2020; 2020: 1241894 [PMID: 32802257 DOI: 10.1155/2020/1241894]
- 40 Lepage P, Häslér R, Spehlmann ME, Rehman A, Zvirbliene A, Begun A, Ott S, Kupcinskas L, Doré J, Raedler A, Schreiber S. Twin study indicates loss of interaction between microbiota and mucosa of patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2011; 141: 227-236 [PMID: 21621540 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.04.011]
- 41 Morgan XC, Tickle TL, Sokol H, Gevers D, Devaney KL, Ward DV, Reyes JA, Shah SA, LeLeiko N, Snapper SB, Bousvaros A, Korzenik J, Sands BE, Xavier RJ, Huttenhower C. Dysfunction of the intestinal microbiome in inflammatory bowel disease and treatment. *Genome Biol* 2012; 13: R79 [PMID: 23013615 DOI: 10.1186/gb-2012-13-9-r79]
- 42 Halmos EP, Christophersen CT, Bird AR, Shepherd SJ, Muir JG, Gibson PR. Consistent Prebiotic Effect on Gut Microbiota With Altered FODMAP Intake in Patients with Crohn's Disease: A Randomised, Controlled Cross-Over Trial of Well-Defined Diets. *Clin Transl Gastroenterol* 2016; 7: e164 [PMID: 27077959 DOI: 10.1038/ctg.2016.22]
- 43 Baumgart DC, Dignass AU. Intestinal barrier function. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002; 5: 685-694 [PMID: 12394645 DOI: 10.1097/00075197-200211000-00012]
- 44 Sun M, Wu W, Liu Z, Cong Y. Microbiota metabolite short chain fatty acids, GPCR, and inflammatory bowel diseases. *J Gastroenterol* 2017; 52: 1-8 [PMID: 27448578 DOI: 10.1007/s00535-016-1242-9]
- 45 Bach Knudsen KE, Lærke HN, Hedemann MS, Nielsen TS, Ingerslev AK, Gundelund Nielsen DS, Theil PK, Purup S, Hald S, Schioldan AG, Marco ML, Gregersen S, Hermansen K. Impact of Diet-Modulated Butyrate Production on Intestinal Barrier Function and Inflammation. *Nutrients* 2018; 10 [PMID: 30322146 DOI: 10.3390/nu10101499]
- 46 Holota Y, Dovbynchuk T, Kaji I, Varenjuk I, Dzyubenko N, Chervinska T, Zakordonets L, Stetska V, Ostapchenko L, Serhiychuk T, Tolstanova G. The long-term consequences of antibiotic therapy: Role of colonic short-chain fatty acids (SCFA) system and intestinal barrier integrity. *PLoS One* 2019; 14: e0220642 [PMID: 31437166 DOI: 10.1371/journal.pone.0220642]
- 47 Sivaprakasam S, Bhutia YD, Yang S, Ganapathy V. Short-Chain Fatty Acid Transporters: Role in Colonic Homeostasis. *Compr Physiol* 2017; 8: 299-314 [PMID: 29357130 DOI: 10.1002/cphy.c170014]
- 48 Sivaprakasam S, Prasad PD, Singh N. Benefits of short-chain fatty acids and their receptors in inflammation and carcinogenesis. *Pharmacol Ther* 2016; 164: 144-151 [PMID: 27113407 DOI: 10.1016/j.pharmthera.2016.04.007]
- 49 Kimura I, Ichimura A, Ohue-Kitano R, Igarashi M. Free Fatty Acid Receptors in Health and Disease. *Physiol Rev* 2020; 100: 171-210 [PMID: 31487233 DOI: 10.1152/physrev.00041.2018]
- 50 董贤文, 付琳, 张丽, 周鹏, 任航行, 王高富. 消化道上皮单羧酸转运蛋白1(MCT1)跨膜转运功能的调控机理. *核农学报* 2021; 35: 349-356 [DOI: 10.11869/j.issn.100-8551.2021.02.0349]
- 51 Thibault R, De Coppel P, Daly K, Bourreille A, Cuff M, Bonnet C, Mosnier JF, Galmiche JP, Shirazi-Beechey S, Segain JP. Down-regulation of the monocarboxylate transporter 1 is involved in butyrate deficiency during intestinal inflammation. *Gastroenterology* 2007; 133: 1916-1927 [PMID: 18054563 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.08.041]
- 52 Thibault R, Blachier F, Darcy-Vrillon B, de Coppel P, Bourreille A, Segain JP. Butyrate utilization by the colonic mucosa in inflammatory bowel diseases: a transport deficiency. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 684-695 [PMID: 19774643 DOI: 10.1002/ibd.21108]
- 53 Sivaprakasam S, Ganapathy PK, Sikder MOF, Elmassry M, Ramachandran S, Kottapalli KR, Ganapathy V. Deficiency of Dietary Fiber in Slc5a8-Null Mice Promotes Bacterial Dysbiosis and Alters Colonic Epithelial Transcriptome towards Proinflammatory Milieu. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2019; 2019: 2543082 [PMID: 31976310 DOI: 10.1155/2019/2543082]
- 54 Gurav A, Sivaprakasam S, Bhutia YD, Boettger T, Singh N, Ganapathy V. Slc5a8, a Na⁺-coupled high-affinity transporter for short-chain fatty acids, is a conditional tumour suppressor in colon

- that protects against colitis and colon cancer under low-fibre dietary conditions. *Biochem J* 2015; 469: 267-278 [PMID: 25984582 DOI: 10.1042/bj20150242]
- 55 Kelly CJ, Zheng L, Campbell EL, Saeedi B, Scholz CC, Bayless AJ, Wilson KE, Glover LE, Kominsky DJ, Magnuson A, Weir TL, Ehrentraut SF, Pickel C, Kuhn KA, Lanis JM, Nguyen V, Taylor CT, Colgan SP. Crosstalk between Microbiota-Derived Short-Chain Fatty Acids and Intestinal Epithelial HIF Augments Tissue Barrier Function. *Cell Host Microbe* 2015; 17: 662-671 [PMID: 25865369 DOI: 10.1016/j.chom.2015.03.005]
 - 56 Podolsky DK, Gerken G, Eyking A, Cario E. Colitis-associated variant of TLR2 causes impaired mucosal repair because of TFF3 deficiency. *Gastroenterology* 2009; 137: 209-220 [PMID: 19303021 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.03.007]
 - 57 Ren C, Zhang Q, de Haan BJ, Zhang H, Faas MM, de Vos P. Identification of TLR2/TLR6 signalling lactic acid bacteria for supporting immune regulation. *Sci Rep* 2016; 6: 34561 [PMID: 27708357 DOI: 10.1038/srep34561]
 - 58 范秋丽, 马现永. 短链脂肪酸对畜禽肠道生理功能及生长性能的影响. *广东饲料* 2016; 25: 33-35 [DOI: 1005-8613(2016)08-0033-03]
 - 59 李可洲, 李宁, 黎介寿, 鲍勃, 李幼生. 短链脂肪酸对大鼠移植小肠形态及功能的作用研究. *世界华人消化杂志* 2002; 6: 720-722 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-3079.2002.06.029]
 - 60 Kotunia A, Woliński J, Laubitz D, Jurkowska M, Romé V, Guilloteau P, Zabielski R. Effect of sodium butyrate on the small intestine development in neonatal piglets fed [correction of feed] by artificial sow. *J Physiol Pharmacol* 2004; 55 Suppl 2: 59-68 [PMID: 15608361]
 - 61 Nepelska M, Cultrone A, Béguet-Crespel F, Le Roux K, Doré J, Arulampalam V, Blottière HM. Butyrate produced by commensal bacteria potentiates phorbol esters induced AP-1 response in human intestinal epithelial cells. *PLoS One* 2012; 7: e52869 [PMID: 23300800 DOI: 10.1371/journal.pone.0052869]
 - 62 Siavoshian S, Segain JP, Kornprobst M, Bonnet C, Cherbut C, Galmiche JP, Blottière HM. Butyrate and trichostatin A effects on the proliferation/differentiation of human intestinal epithelial cells: induction of cyclin D3 and p21 expression. *Gut* 2000; 46: 507-514 [PMID: 10716680 DOI: 10.1136/gut.46.4.507]
 - 63 Murphy LO, Smith S, Chen RH, Fingar DC, Blenis J. Molecular interpretation of ERK signal duration by immediate early gene products. *Nat Cell Biol* 2002; 4: 556-564 [PMID: 12134156 DOI: 10.1038/ncb822]
 - 64 Inagaki A, Sakata T. Dose-dependent stimulatory and inhibitory effects of luminal and serosal n-butyric acid on epithelial cell proliferation of pig distal colonic mucosa. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2005; 51: 156-160 [PMID: 16161765 DOI: 10.3177/jnsv.51.156]
 - 65 谭红梅. NLRP3炎症小体与心血管疾病. *中山大学学报(医学科学版)* 2017; 38: 215-221 [DOI: 10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med. sci).2017.0035]
 - 66 Petrilli V, Papin S, Tschopp J. The inflammasome. *Curr Biol* 2005; 15: R581 [PMID: 16085473 DOI: 10.1016/j.cub.2005.07.049]
 - 67 Macia L, Tan J, Vieira AT, Leach K, Stanley D, Luong S, Maruya M, Ian McKenzie C, Hijikata A, Wong C, Binge L, Thorburn AN, Chevalier N, Ang C, Marino E, Robert R, Offermanns S, Teixeira MM, Moore RJ, Flavell RA, Fagarasan S, Mackay CR. Metabolite-sensing receptors GPR43 and GPR109A facilitate dietary fibre-induced gut homeostasis through regulation of the inflammasome. *Nat Commun* 2015; 6: 6734 [PMID: 25828455 DOI: 10.1038/ncomms7734]
 - 68 Duncan SH, Lohley GE, Holtrop G, Ince J, Johnstone AM, Louis P, Flint HJ. Human colonic microbiota associated with diet, obesity and weight loss. *Int J Obes (Lond)* 2008; 32: 1720-1724 [PMID: 18779823 DOI: 10.1038/ijo.2008.155]
 - 69 Jacobs DM, Gaudier E, van Duynhoven J, Vaughan EE. Non-digestible food ingredients, colonic microbiota and the impact on gut health and immunity: a role for metabolomics. *Curr Drug Metab* 2009; 10: 41-54 [PMID: 19149512 DOI: 10.2174/138920009787048383]
 - 70 Wen L, Ley RE, Volchkov PY, Stranges PB, Avanesyan L, Stonebraker AC, Hu C, Wong FS, Szot GL, Bluestone JA, Gordon JL, Chervonsky AV. Innate immunity and intestinal microbiota in the development of Type 1 diabetes. *Nature* 2008; 455: 1109-1113 [PMID: 18806780 DOI: 10.1038/nature07336]
 - 71 McKnite AM, Perez-Munoz ME, Lu L, Williams EG, Brewer S, Andreux PA, Bastiaansen JW, Wang X, Kachman SD, Auwerx J, Williams RW, Benson AK, Peterson DA, Ciobanu DC. Murine gut microbiota is defined by host genetics and modulates variation of metabolic traits. *PLoS One* 2012; 7: e39191 [PMID: 22723961 DOI: 10.1371/journal.pone.0039191]
 - 72 Chassaing B, Koren O, Carvalho FA, Ley RE, Gewirtz AT. AIEC pathobiont instigates chronic colitis in susceptible hosts by altering microbiota composition. *Gut* 2014; 63: 1069-1080 [PMID: 23896971 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-304909]
 - 73 Fujiwara N, Porcelli SA, Naka T, Yano I, Maeda S, Kuwata H, Akira S, Uematsu S, Takai T, Ogura H, Kobayashi K. Bacterial sphingophospholipids containing non-hydroxy fatty acid activate murine macrophages via Toll-like receptor 4 and stimulate bacterial clearance. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1831: 1177-1184 [PMID: 23545566 DOI: 10.1016/j.bbali.2013.03.008]
 - 74 Vinolo MA, Rodrigues HG, Hatanaka E, Hebeda CB, Farsky SH, Curi R. Short-chain fatty acids stimulate the migration of neutrophils to inflammatory sites. *Clin Sci (Lond)* 2009; 117: 331-338 [PMID: 19335337 DOI: 10.1042/cs20080642]
 - 75 Hampe J, Franke A, Rosenstiel P, Till A, Teuber M, Huse K, Albrecht M, Mayr G, De La Vega FM, Briggs J, Günther S, Prescott NJ, Onnie CM, Häslér R, Sipos B, Fölsch UR, Lengauer T, Platzer M, Mathew CG, Krawczak M, Schreiber S. A genome-wide association scan of nonsynonymous SNPs identifies a susceptibility variant for Crohn disease in ATG16L1. *Nat Genet* 2007; 39: 207-211 [PMID: 17200669 DOI: 10.1038/ng1954]
 - 76 Levine B, Kroemer G. Autophagy in the pathogenesis of disease. *Cell* 2008; 132: 27-42 [PMID: 18191218 DOI: 10.1016/j.cell.2007.12.018]
 - 77 Cadwell K, Liu JY, Brown SL, Miyoshi H, Loh J, Lennerz JK, Kishi C, Kc W, Carrero JA, Hunt S, Stone CD, Brunt EM, Xavier RJ, Sleckman BP, Li E, Mizushima N, Stappenbeck TS, Virgin HW 4th. A key role for autophagy and the autophagy gene Atg16L1 in mouse and human intestinal Paneth cells. *Nature* 2008; 456: 259-263 [PMID: 18849966 DOI: 10.1038/nature07416]
 - 78 Cooney R, Baker J, Brain O, Danis B, Pichulik T, Allan P, Ferguson DJ, Campbell BJ, Jewell D, Simmons A. NOD2 stimulation induces autophagy in dendritic cells influencing bacterial handling and antigen presentation. *Nat Med* 2010; 16: 90-97 [PMID: 19966812 DOI: 10.1038/nm.2069]
 - 79 Donohoe DR, Garge N, Zhang X, Sun W, O'Connell TM, Bunger MK, Bultman SJ. The microbiome and butyrate regulate energy metabolism and autophagy in the mammalian colon. *Cell Metab* 2011; 13: 517-526 [PMID: 21531334 DOI: 10.1016/j.cmet.2011.02.018]
 - 80 Cosin-Roger J, Simmen S, Melhem H, Atrott K, Frey-Wagner I, Hausmann M, de Vallière C, Spalinger MR, Spielmann P, Wenger RH, Zeitz J, Vavricka SR, Rogler G, Ruiz PA. Hypoxia ameliorates intestinal inflammation through NLRP3/mTOR downregulation and autophagy activation. *Nat Commun* 2017; 8: 98 [PMID: 28740109 DOI: 10.1038/s41467-017-00213-3]
 - 81 Semenza GL. Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine. *Cell* 2012; 148: 399-408 [PMID: 22304911 DOI: 10.1016/j.cell.2012.01.021]
 - 82 Blouin JM, Penot G, Collinet M, Nacfer M, Forest C, Laurent-Puig P, Coumoul X, Barouki R, Benelli C, Bortoli S. Butyrate elicits a metabolic switch in human colon cancer cells by targeting the pyruvate dehydrogenase complex. *Int J Cancer* 2011; 128: 2591-2601 [PMID: 20715114 DOI: 10.1002/ijc.25599]
 - 83 Louis NA, Hamilton KE, Camy G, Shekels LL, Ho SB, Colgan SP. Selective induction of mucin-3 by hypoxia in intestinal epithelia. *J Cell Biochem* 2006; 99: 1616-1627 [PMID: 16823775 DOI: 10.1002/

- jcb.20947]
- 84 Glover LE, Lee JS, Colgan SP. Oxygen metabolism and barrier regulation in the intestinal mucosa. *J Clin Invest* 2016; 126: 3680-3688 [PMID: 27500494 DOI: 10.1172/jci84429]
 - 85 Bevins CL, Salzman NH. Paneth cells, antimicrobial peptides and maintenance of intestinal homeostasis. *Nat Rev Microbiol* 2011; 9: 356-368 [PMID: 21423246 DOI: 10.1038/nrmicro2546]
 - 86 Zhao Y, Chen F, Wu W, Sun M, Bilotta AJ, Yao S, Xiao Y, Huang X, Eaves-Pyles TD, Golovko G, Fofanov Y, D'Souza W, Zhao Q, Liu Z, Cong Y. GPR43 mediates microbiota metabolite SCFA regulation of antimicrobial peptide expression in intestinal epithelial cells via activation of mTOR and STAT3. *Mucosal Immunol* 2018; 11: 752-762 [PMID: 29411774 DOI: 10.1038/mi.2017.118]
 - 87 何荣香, 唐红艳, 杨玲, 马玉静, 欧阳富龙, 贺建华. 短链脂肪酸在单胃动物肠道中的生理功能及其作用机制的研究进展. *中国畜牧杂志* 2020; 56: 1-5 [DOI: 10.19556/j.0258-7033.20191212-03]
 - 88 Johansson ME, Sjövall H, Hansson GC. The gastrointestinal mucus system in health and disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 352-361 [PMID: 23478383 DOI: 10.1038/nrgastro.2013.35]
 - 89 Burger-van Paassen N, Vincent A, Puiman PJ, van der Sluis M, Bouma J, Boehm G, van Goudoever JB, van Seuningen I, Renes IB. The regulation of intestinal mucin MUC2 expression by short-chain fatty acids: implications for epithelial protection. *Biochem J* 2009; 420: 211-219 [PMID: 19228118 DOI: 10.1042/bj20082222]
 - 90 Bankole E, Read E, Curtis MA, Neves JF, Garnett JA. The Relationship between Mucins and Ulcerative Colitis: A Systematic Review. *J Clin Med* 2021; 10 [PMID: 33946184 DOI: 10.3390/jcm10091935]
 - 91 Bhat AA, Uppada S, Achkar IW, Hashem S, Yadav SK, Shanmugakonar M, Al-Naemi HA, Haris M, Uddin S. Tight Junction Proteins and Signaling Pathways in Cancer and Inflammation: A Functional Crosstalk. *Front Physiol* 2018; 9: 1942 [PMID: 30728783 DOI: 10.3389/fphys.2018.01942]
 - 92 Zeissig S, Bürgel N, Günzel D, Richter J, Mankertz J, Wahnschaffe U, Kroesen AJ, Zeitz M, Fromm M, Schulzke JD. Changes in expression and distribution of claudin 2, 5 and 8 lead to discontinuous tight junctions and barrier dysfunction in active Crohn's disease. *Gut* 2007; 56: 61-72 [PMID: 16822808 DOI: 10.1136/gut.2006.094375]
 - 93 Amasheh S, Meiri N, Gitter AH, Schöneberg T, Mankertz J, Schulzke JD, Fromm M. Claudin-2 expression induces cation-selective channels in tight junctions of epithelial cells. *J Cell Sci* 2002; 115: 4969-4976 [PMID: 12432083 DOI: 10.1242/jcs.00165]
 - 94 Shen L, Weber CR, Raleigh DR, Yu D, Turner JR. Tight junction pore and leak pathways: a dynamic duo. *Annu Rev Physiol* 2011; 73: 283-309 [PMID: 20936941 DOI: 10.1146/annurev-physiol-012110-142150]
 - 95 Huang X, Oshima T, Tomita T, Fukui H, Miwa H. Butyrate Alleviates Cytokine-Induced Barrier Dysfunction by Modifying Claudin-2 Levels. *Biology (Basel)* 2021; 10 [PMID: 33803334 DOI: 10.3390/biology10030205]
 - 96 Mankertz J, Amasheh S, Krug SM, Fromm M, Amasheh S, Hillenbrand B, Tavalali S, Fromm M, Schulzke JD. TNFalpha up-regulates claudin-2 expression in epithelial HT-29/B6 cells via phosphatidylinositol-3-kinase signaling. *Cell Tissue Res* 2009; 336: 67-77 [PMID: 19214581 DOI: 10.1007/s00441-009-0751-8]
 - 97 Li M, Oshima T, Ito C, Yamada M, Tomita T, Fukui H, Miwa H. Glutamine Blocks Interleukin-13-Induced Intestinal Epithelial Barrier Dysfunction. *Digestion* 2021; 102: 170-179 [PMID: 31533100 DOI: 10.1159/000502953]
 - 98 Yan H, Ajuwon KM. Butyrate modifies intestinal barrier function in IPEC-J2 cells through a selective upregulation of tight junction proteins and activation of the Akt signaling pathway. *PLoS One* 2017; 12: e0179586 [PMID: 28654658 DOI: 10.1371/journal.pone.0179586]
 - 99 King WG, Mattaliano MD, Chan TO, Tschlis PN, Brugge JS. Phosphatidylinositol 3-kinase is required for integrin-stimulated AKT and Raf-1/mitogen-activated protein kinase pathway activation. *Mol Cell Biol* 1997; 17: 4406-4418 [PMID: 9234699 DOI: 10.1128/mcb.17.8.4406]
 - 100 Wang RX, Lee JS, Campbell EL, Colgan SP. Microbiota-derived butyrate dynamically regulates intestinal homeostasis through regulation of actin-associated protein synaptopodin. *Proc Natl Acad Sci USA* 2020; 117: 11648-11657 [PMID: 32398370 DOI: 10.1073/pnas.1917597117]
 - 101 Kannan N, Tang VW. Synaptopodin couples epithelial contractility to α -actinin-4-dependent junction maturation. *J Cell Biol* 2015; 211: 407-434 [PMID: 26504173 DOI: 10.1083/jcb.201412003]
 - 102 Kremerskothen J, Plaas C, Kindler S, Frotscher M, Barnekow A. Synaptopodin, a molecule involved in the formation of the dendritic spine apparatus, is a dual actin/ α -actinin binding protein. *J Neurochem* 2005; 92: 597-606 [PMID: 15659229 DOI: 10.1111/j.1471-4159.2004.02888.x]
 - 103 Jirsova Z, Heczkova M, Dankova H, Malinska H, Videnska P, Vespalkova H, Micenkova L, Bartonova L, Sticova E, Lodererova A, Prefertusová L, Sekerkova A, Hradecky J, Cahova M. The Effect of Butyrate-Supplemented Parenteral Nutrition on Intestinal Defence Mechanisms and the Parenteral Nutrition-Induced Shift in the Gut Microbiota in the Rat Model. *Biomed Res Int* 2019; 2019: 7084734 [PMID: 30941370 DOI: 10.1155/2019/7084734]
 - 104 Zhu MJ, Sun X, Du M. AMPK in regulation of apical junctions and barrier function of intestinal epithelium. *Tissue Barriers* 2018; 6: 1-13 [PMID: 30130441 DOI: 10.1080/21688370.2018.1487249]
 - 105 Miao W, Wu X, Wang K, Wang W, Wang Y, Li Z, Liu J, Li L, Peng L. Sodium Butyrate Promotes Reassembly of Tight Junctions in Caco-2 Monolayers Involving Inhibition of MLCK/MLC2 Pathway and Phosphorylation of PKC β 2. *Int J Mol Sci* 2016; 17 [PMID: 27735862 DOI: 10.3390/ijms17101696]
 - 106 Zeissig S, Bojarski C, Bürgel N, Mankertz J, Zeitz M, Fromm M, Schulzke JD. Downregulation of epithelial apoptosis and barrier repair in active Crohn's disease by tumour necrosis factor alpha antibody treatment. *Gut* 2004; 53: 1295-1302 [PMID: 15306588 DOI: 10.1136/gut.2003.036632]
 - 107 Heller F, Florian P, Bojarski C, Richter J, Christ M, Hillenbrand B, Mankertz J, Gitter AH, Bürgel N, Fromm M, Zeitz M, Fuss I, Strober W, Schulzke JD. Interleukin-13 is the key effector Th2 cytokine in ulcerative colitis that affects epithelial tight junctions, apoptosis, and cell restitution. *Gastroenterology* 2005; 129: 550-564 [PMID: 16083712 DOI: 10.1016/j.gastro.2005.05.002]
 - 108 Vidyasagar S, Ramakrishna BS. Effects of butyrate on active sodium and chloride transport in rat and rabbit distal colon. *J Physiol* 2002; 539: 163-173 [PMID: 11850510 DOI: 10.1113/jphysiol.2001.013056]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



肠道菌群通过调节5-HT代谢在IBS中发挥作用

冯雅, 杭露, 周盐, 蒋风茹, 袁建业

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

冯雅, 2019级硕士研究生, 主要研究方向是中医药防治功能性胃肠病。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81874391.

作者贡献分布: 本综述写作由冯雅完成; 查阅资料及部分撰写由杭露、周盐、蒋风茹完成; 总体思路提供、文稿审核由袁建业完成。

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

收稿日期: 2022-07-11

修回日期: 2022-08-25

接受日期: 2022-10-20

在线出版日期: 2022-11-08

Gut microbiota plays a role in irritable bowel syndrome by regulating 5-HT metabolism

Ya Feng, Lu Hang, Yan Zhou, Feng-Ru Jiang, Jian-Ye Yuan

Ya Feng, Lu Hang, Yan Zhou, Feng-Ru Jiang, Jian-Ye Yuan, Institute of Digestive Diseases, Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China

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

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

Received: 2022-07-11

Revised: 2022-08-25

Accepted: 2022-10-20

Published online: 2022-11-08

Abstract

Irritable bowel syndrome (IBS) is a common chronic

functional gastrointestinal disorder. Brain-gut-microbiota axis dysfunction is an important pathogenic factor for IBS, in which neurotransmitters and gut microbes play key roles. The gastrointestinal tract contains large amounts of serotonin (5-hydroxytryptamine, 5-HT), a neurotransmitter that has been strongly linked to IBS-related symptoms. More than 90% of serotonin is synthesized in the gut by enterochromaffin cells (ECs), and certain intestinal flora can affect the occurrence and development of IBS by regulating 5-HT and its metabolism. In this review, we will discuss the role of gut microbiota in IBS by regulating 5-HT.

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

Key Words: Gut microbiota; 5-hydroxytryptamine; Irritable bowel syndrome; Brain-gut-microbiota axis

Citation: Feng Y, Hang L, Jiang FR, Yuan JY. Gut microbiota plays a role in irritable bowel syndrome by regulating 5-HT metabolism. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2022; 30(21): 941-949

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i21/941.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i21.941>

摘要

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种常见的慢性胃肠道功能障碍疾病。脑-肠-微生物轴功能障碍作为IBS的一个重要致病因素,其中的神经递质、肠道微生物都发挥着关键作用。胃肠道(gastrointestinal, GI)含有大量的血清素5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT),作为肠道中的一种神经递质,其与IBS相关症状有着密切联系。超过90%的血清素是由肠道嗜铬细胞(enterochromaffin, EC)在肠道中合成的,肠道内的部分菌群可以通过调节5-HT及其代谢影响IBS的发生发展。在本综述中,我们将讨论肠道菌群通过调节5-HT在IBS中发挥的作用。

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

关键词: 肠道菌群; 5-羟色胺; 肠易激综合征; 脑-肠-微生物轴

核心提要: 肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种常见的肠道功能障碍疾病. 脑-肠-微生物轴功能紊乱是IBS的发病机制之一, 其中, 5-羟色胺作为一种神经递质, 其与IBS有着密切联系, 且肠道内的部分菌群也可以通过调节血清素5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)及其代谢影响IBS的发生发展.

文献来源: 冯雅, 杭露, 周盐, 蒋风茹, 袁建业. 肠道菌群通过调节5-HT代谢在肠易激综合征中发挥作用. 世界华人消化杂志 2022; 30(21): 941-949

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i21/941.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i21.941>

0 引言

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种慢性肠道疾病. 其主要临床表现为腹痛、间歇性或持续性排便异常、粪便质地和性状异常^[1]. 由于IBS患者没有出现明显的器质性异常变化, 它被认为是一种功能性疾病. 根据排便习惯, 罗马III和罗马IV标准将IBS分为四种亚型: 腹泻型(diarrhea predominant IBS, IBS-D), 便秘型(constipation predominant IBS, IBS-C), 混合型(mixed stool pattern IBS, IBS-M)和未确定型(unclassified IBS, IBS-U)^[1,2]. 在全球, 大约每10人中就有1人受到影响. IBS的患病率在东南亚约为7%, 在北美约为11.8%-14%, 在非洲、南美地区约为15%-21%^[3,4]. 在我国, 不同地区的患病率也存在差异, 总体患病率约为1.4%-11.5%^[5,6], 其中, 以IBS-D最为高发, 占总发病率的66.3%^[7]. IBS的患病率与性别、年龄等也有相关性. 一项针对IBS的临床Meta分析显示, IBS-C在女性中更为常见, 而IBS-D则男性更为常见^[8]. 根据罗马III标准, IBS的病理生理学涉及多种因素, 如脑-肠轴功能紊乱、肠道微生物群改变、胃肠道(gastrointestinal, GI)感染、内脏超敏反应、肠道通透性增加、精神和心理状况(如焦虑和抑郁)异常、胃肠运动异常、免疫功能障碍和宿主遗传易感性等^[9,10].

“脑-肠-微生物轴”是在“脑-肠轴”的基础上增加了肠道菌群对大脑和胃肠道之间双向调节的内涵. 肠道菌群大约共有400种, 其中一些被认为是健康消化所必需的^[11]. 人体肠道内主要有厚壁菌门、拟杆菌门定居, 其次是放线菌门、变形菌门、疣状杆菌门、梭杆菌门等, 它们产生酶和代谢物^[12,13], 帮助身体吸收必要

的营养和维生素, 同时, 它们的存在对于肠道免疫系统的正常发育和功能也非常重要. 越来越多的研究表明, 肠道菌群通过各种方式与中枢神经系统(central nervous system, CNS)和胃肠道保持沟通^[14]. 在生命早期, 肠道微生物的扰动便会对中枢神经系统的发育产生长期的影响^[15]. 一些神经退化、精神和代谢障碍疾病如帕金森病、精神分裂症、阿尔兹海默病、抑郁症等, 都与肠道微生物有关^[16]. 微生物群落对CNS的自下而上的调节主要通过神经免疫和神经内分泌机制, 通常由多种微生物及其衍生分子介导, 包括短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFAs)、次级胆汁酸(secondary bile acids, SBAs)和色氨酸代谢物等^[17-19], 其中有些与肠道菌群相关的化学信使^[20]可以穿过血脑屏障激活迷走神经的传入纤维, 直接调节大脑功能^[21,22]. SCFAs对中枢神经系统的小胶质细胞的成熟也有着重要意义, 无菌条件下, 缺乏SCFAs受体FFAR的小鼠小胶质细胞有所缺陷^[23]. 肠道微生物的另一产物ClpB, 是一种 α -黑素细胞刺激素的模拟物, 能直接作用于下丘脑阿片黑皮质素原神经元, 增加神经元放电, 诱发饱腹感^[24]. 肠道菌群对肠道的调节除了可以通过神经、免疫和内分泌等途径发挥以外, 还可以通过与肠细胞之间的串扰或改变肠道内环境来实现^[25]. 多项研究证明IBS患者的肠道菌群组成不同于健康受试者^[26,27]. 与健康对照组相比, IBS患者的疣状菌丰度较低, 且不同的IBS类型其肠道菌群多样性也存在差异, 如甲烷杆菌在IBS-C患者中含量较高, 而在IBS-D患者中就明显降低^[28,29]. 此外, 肠道微生物还包括一定的真菌, 对于这一部分的研究知之甚少, 而这一部分在IBS的发病机制中也发挥着作用. 有研究证明, 粪便真菌生物群与IBS的内脏超敏反应有关^[30], 念珠菌与IBS-D患者的腹胀和焦虑程度呈正相关^[31]. 在一项针对IBS-D患者的临床研究发现, 与健康对照组相比, IBS-D患者的粪便真菌与IBS症状显著性相关, 尤其是真菌球菌、曲霉菌属、孢子菌属和潘多拉菌, 而曲霉菌的减少可能导致机会病原体如大肠杆菌是过度生长, 证明了细菌和真菌之前的相关性^[32].

血清素5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)是一种单胺类神经递质和激素, 也是一种重要的信号分子, 在大脑和肠道中产生, 具有调节人体中枢和外周一系列生理功能的作用. 其中, 中枢5-HT辅助神经元控制肠道运动和肠液分泌, 及参与调节情绪^[33,34]. 体内超过90%的5-HT位于胃肠道中, 主要由肠道嗜铬细胞(enteric chromaffin cells, EC)合成. 5-HT的合成需要两种不同的色氨酸羟化酶(tryptophan hydroxylase, TPH): TPH1和TPH2^[35,36]. 前者主要存在于EC和脑干的外围, 而后者则存在于脑干的中缝核等中枢和外周的神经元中^[37,38]. 色

氨酸被TPH羟基化为5-羟色氨酸(5-hydroxytryptophan, 5-HTP), 后者再被芳香族氨基酸脱羧酶(aromatic amino acid decarboxylase, AADC)脱羧为5-HT^[39,40]. 被释放到细胞外的5-HT通过位于肠细胞和神经元上的多种5-HT受体发挥作用, 调节肠道运动、感觉和肠道腺体分泌, 维持肠道稳态^[41]. 细胞外游离的多余5-HT可被肠上皮细胞或神经元上的血清素转运体(serotonin transporter, SERT)摄取转运至细胞内灭活^[42]. 还有一部分进入血液的5-HT被血小板上的SERT转运储存于血小板内的致密颗粒中, 随血小板进入血液循环, 在某些特定情况下被重新释放出来^[43]. 血小板上也存在5-HT₂受体^[44].

1 肠道菌群调节5-HT代谢

肠道中的EC在响应化学和机械等刺激时产生和释放5-HT, 有些肠道共生微生物能够通过其代谢物和/或细胞成分促进5-HT在结肠EC中合成^[45]. 已有研究表明, 将无特定病原体(specific pathogen free, SPF)小鼠的粪便微生物群移植到GF(germ-free)小鼠的肠腔中, 增加了肠道内5-HT的含量^[46]. 进一步的研究明确证实, 小鼠和人类中的天然产芽孢细菌可以促进结肠嗜铬细胞合成5-HT, 并且可以通过增加GF小鼠中特定微生物代谢物的浓度来增加结肠和血液中5-HT的浓度^[47]. Reigstad等人^[48]发现, 肠道菌群的代谢产物SCFA是促进EC产生5-HT的重要介质之一. 最近的研究提示, 肠道菌群的代谢物反过来调节肠道微生物群以稳定肠道微环境^[49], 也可能影响了肠道5-HT的合成. 此外, 棒状杆菌属、链球菌属和肠球菌属等部分肠道中的常驻细菌还可以利用肠腔中的色氨酸直接产生5-HT^[50]. 还有一些细菌, 如乳杆菌、链球菌、大肠杆菌和克雷伯菌通过表达色氨酸合成酶产生5-HT^[51,52]. 也有研究表明^[53], 大肠杆菌表达TPH并产生5-HT的前体-5-HTP.

体内5-HT的含量不仅取决于其合成(与色氨酸的可用性及TPH的表达和活性等有关), 还受其降解(与5-HT降解相关的酶的活性等有关)的影响^[54-56]. Nzakizwanayo等人^[57]用大肠杆菌Nissle 1917(*Escherichia coli* Nissle 1917, EcN)处理离体小鼠回肠组织, 发现组织暴露于EcN中可增加5-HT表达水平; 然后分析5-HT代谢物, 发现EcN降低了5-HIAA的表达. Wang等人^[58]发现鼠李糖乳杆菌GG上清液(*Lactobacillus rhamnosus* GG, LGG-s)可以上调肠道上皮细胞HT-29和Caco-2细胞以及小鼠肠道组织中SERT mRNA的表达.

2 IBS病理中肠道菌群调节5-HT

脑-肠-微生物轴的紊乱, 特别是肠道微生物的紊乱, 被认为是IBS的一个重要致病因素^[59]. 肠道微生物中既有维

护宿主健康的“有益菌”, 也存在危害宿主健康的致病菌和在特定条件下危害宿主健康的条件致病菌^[60,61]. 在有些情况下, 致病菌数量过度增加或有益菌过度减少破坏了肠道微生物之间的平衡状态, 出现所谓的“肠道微生态失衡”, 或者被称作“肠道菌群失调”. 已有大量研究证实IBS患者或动物模型存在肠道菌群失调^[62,63]. 肠道微生物的变化导致肠道运动障碍、内脏过敏、肠道屏障功能受损等, 这些异常在IBS中均有所表现, 且越来越多的证据表明, 肠道微生物不仅可以解释IBS的腹部症状, 还与IBS的肠道外症状有关. 有研究表明IBS患者体内肠道菌群的丰度与神经递质之间存在相关性^[64]. 5-HT作为一种神经递质, 在参与IBS的病理生理过程中, 同样也受到肠道菌群的调节.

2.1 肠道菌群通过调节5-HT参与IBS肠动力异常 肠动力异常被认为是IBS两大病理生理基础之一, 也是引起IBS排便习惯改变的主要原因. 肠道微生物通过调节5-HT参与IBS肠动力异常已被大量研究所证实, 其内在机制也被广泛探讨. 研究发现^[65], 小鼠经抗生素处理4 wk后, 其近端结肠平滑肌的时相性收缩受到抑制, 伴随5-HT、TPH1和次级胆汁酸水平的明显降低. 摄入的食物和5-HTP在色氨酸酶(tryptophanase, TnaA)作用下代谢为5-羟基吲哚(5-hydroxyindole, 5-HI)的过程受肠道菌群的调节, 而5-HI能通过激活结肠平滑肌细胞上的L型钙通道促进平滑肌收缩, 增强肠动力, 加速肠内容物的传输^[66], 5-HI还可以刺激肠嗜铬细胞产生5-HT. 此外, Karaki等人^[67]的研究证实肠道微生物的代谢产物SCFA通过作用于肥大细胞上的相关受体刺激5-HT释放, 提高结肠运动的兴奋性.

2.2 肠道菌群通过调节5-HT参与IBS的内脏高敏感性 内脏高敏感性是IBS的另一主要病理生理基础, 被认为是引发IBS关键症状腹痛的主要原因. 肠道微生物可以通过刺激背根神经节中的初级伤害性神经元直接提高内脏疼痛敏感性, 或者通过激活肠道中的炎症免疫反应间接提高内脏敏感性^[68,69]. 肠内有部分通过激活5-HT直接感受疼痛, 但也有通过刺激肠系膜感觉纤维、迷走神经等来诱发疼痛的^[70-72]. Zhang等^[73]通过使用LncRNA XIST沉默SERT基因, 提高胞外5-HT含量, 增强了小鼠的内脏超敏反应. 有学者将IBS患者的粪菌移植到正常无菌大鼠体内后发现其内脏敏感性升高^[74]. 微生物通过5-HT介导的黏膜炎症也可能是引起疼痛的原因之一, 而5-HT₃受体拮抗剂可以抑制炎症反应, 减轻疼痛^[75].

2.3 肠道菌群通过调节5-HT参与IBS肠屏障功能损伤 肠上皮屏障(intestinal epithelial barrier, IEB)是外界环境和身体内部环境接触的界面之一^[76], 一方面需限制有害微生物和抗原的通过, 另一方面需确保营养、水分等的吸

收^[77]. IBS的发病机制与IEB的失调有关^[78]. 临床研究发现IBS患者5-HT水平升高且普遍存在肠黏膜屏障损伤, 表现为紧密连接蛋白部分减少^[79,80]. 亦有研究发现IBS患者肠道菌群失调, 肠内SERT表达水平下降, 肠细胞再摄取5-HT的能力显著降低, 黏膜保护屏障遭到破坏^[81]. 动物研究发现, 应激诱导的IBS小鼠中枢神经系统5-HT代谢紊乱, 肠道屏障功能出现障碍^[80], 将这些小鼠的粪菌移植到幼鼠肠内可引起后者5-HT代谢异常, 肠道通透性增加^[82]. 此外, 肠上皮屏障的功能依赖于肠道内5-HT通过5-HT₃受体传导的信号, 敲除5-HT₃受体后, 小鼠的肠道通透性显著增加^[83]. 在评估肠道IEB和IBS的关系中, 肠道通透性和腹痛之间的相关性常常被研究^[84]. 肠道微生物可以透过损伤的IEB刺激到肠道的免疫系统, 导致免疫介质的释放, 其中包括5-HT, 进而引起疼痛感觉的传入^[85]. 由此可见, 肠道菌群可直接或通过衍生的代谢产物间接影响5-HT信号破坏肠道屏障功能, 参与到IBS的发病过程中.

2.4 肠道菌群通过调节5-HT参与IBS黏膜炎症和免疫异常
肠道黏膜炎症和免疫异常与IBS的发生密切相关, 5-HT在调节肠道黏膜炎症和免疫功能方面也发挥重要作用, 5-HT的合成和释放受到微生物和免疫细胞的控制^[86], 因此肠道菌群可以通过调节5-HT浓度变化参与宿主免疫调节^[87]. 临床研究发现, IBS患者免疫系统存在异常, 表现为黏膜免疫细胞浸润(以CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ T细胞和肥大细胞为主)和促炎细胞因子水平的增加^[88]. 此外, IBS-D患者黏膜SERT水平的降低与黏膜上皮内淋巴细胞和肥大细胞数量的增加有关^[89]. 某些肠道微生物可以合成各种氨基酸脱羧酶以固化氨基酸, 进而改变宿主肠道中5-HT和免疫细胞介质等代谢物的分布^[90], 而普氏杆菌可以直接下调5-HT水平, 发挥抗炎作用^[91]. 包括梭状芽孢杆菌在内的产孢微生物通过促进结肠中调节性T细胞的增殖, 发挥免疫调节作用^[92]. 值得注意的是, 肠道菌群的代谢产物SCFA可能通过G蛋白偶联受体(G-protein receptor, GPR)43激活诱导ECs释放5-HT, 进而激活5-HT₃受体, 造成IBS患者肠道免疫的异常^[93].

2.5 肠道菌群通过调节5-HT参与IBS内分泌功能异常
胃肠内分泌细胞分散在管腔内的上皮细胞中, 这些内分泌细胞在经刺激释放不同的激素后, 通过内分泌信号、旁分泌或自分泌信号、突出信号等发挥作用^[94]. 越来越多的证据表明, 肠内分泌细胞的改变是IBS的一个原因. 有研究显示IBS患者肠道内分泌细胞的密度存在异常, 这可能导致IBS的内脏超敏反应、动力障碍等IBS的典型特征^[95-97]. 观察发现IBS患者在接受健康受试者粪菌移植后, 其内分泌细胞密度和内分泌细胞类型比例向健康受试者转移^[98]. 分泌5-HT的EC是肠内分泌细胞中数量

最多的一种, EC细胞形态上呈三角形, 顶端微绒毛深入肠腔捕捉肠腔刺激. 一项临床研究发现^[63], IBS患者盲肠中EC细胞的数量高于健康受试者, 且TPH1在降结肠中的蛋白表达水平较高; 通过菌落组成分析及相关性分析, 发现瘤胃球菌与EC细胞数量成正相关. Mandić等^[45]表明, 与GF小鼠相比, 使用梭状芽孢杆菌后的小鼠体内G蛋白偶联受体5(EC细胞标记物)的表达增加, 因而提出肠道微生物可以影响EC细胞的发育.

2.6 肠道菌群通过调节5-HT参与IBS肠道外症状 IBS目前被认为是一种“身心疾病”, 除了肠道相关症状外, IBS患者往往还伴发多种肠外异常表现. 其中焦虑和/或抑郁是其最常见的精神心理并发症. 焦虑、抑郁患者大脑中存在5-HT信号异常^[99]. 肠道微生物可能通过肠道内的迷走神经通路影响情绪处理的基本回路^[100], 越来越多的证据表明, 肠道微生物及其代谢产物通过脑-肠-微生物轴改变中枢5-HT代谢导致大脑内环境紊乱^[101,102]. 几项研究报告显示, IBS患者和抑郁症患者粪便微生物组具有相似性, 如高丰度的变形菌和低丰度的双歧杆菌^[103,104]. 另有结果表明^[64], 在患有情绪困扰的IBS患者体内, 肠道菌群的 α 多样性和5-HT水平之间存在相关性.

3 肠道菌群通过调节5-HT治疗IBS

通过针对5-HT途径的治疗IBS的药物主要有5-HT₃激动剂、5-HT₄拮抗剂、选择性5-HT再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI)等, 主要用于IBS-D, 在临床上已大量使用^[105-107]. 在针对肠道菌群的治疗方法主要包括一些常见的益生菌、合生元等药物, 以及现有的粪菌移植技术^[108]. 目前通过调节肠道菌群影响5-HT来治疗IBS的研究相对较少, 肠道菌群的复杂性为其具体的靶向治疗带来了难度.

4 讨论

IBS的发病受生物、心理、社会和其它因素的影响. 目前, 仍然缺乏有效的治疗方法. 5-HT作为脑-肠-微生物轴中重要的神经递质, 能调节胃肠的运动和分泌, 直接或间接改善腹痛、腹泻等症状, 是治疗IBS的重要靶标, 且对于IBS相关的情绪障碍也有影响. 肠道菌群作为人体中复杂而庞大的微生物系统, 在维护人体健康中也起着重要作用. 它们能调节消化道免疫、营养吸收、能量代谢和肠道生物屏障功能. 肠道微生物的平衡对于宿主的消化、吸收等生理活动来说是必不可少的. IBS的发病机制中也涉及了肠道微生物, 不管是肠道的运动功能、肠道黏膜屏障功能、还是内脏过敏、免疫应答等, 随处可见肠道菌群的身影. 脑-肠-微生物轴为人们提供了开发新治疗方法的研究方向. 针对IBS患者微生物群

落的相关治疗也已有所研究, 例如临床已开展的粪菌移植技术。肠道菌群容易受到外部因素的影响, 包括饮食、压力、生活方式和其它因素。这些因素也与IBS的发生密切相关, 表明IBS也可以通过饮食和生活方式干预来治疗。

肠道菌群能够通过多种机制对5-HT的代谢进行调节, 且不仅影响肠源性的, 还能通过神经系统影响中枢5-HT的代谢。肠道菌群及其代谢物对5-HT代谢的调节参与IBS的发生和发展。专注肠道菌群对5-HT信号的调节可能有助于找到治疗IBS的新方法。

迄今为止, 对于肠道微生物群的研究多集中在细菌上, 作为微生物群的一部分, 真菌的研究甚少, 有证据证明真菌可以加重结肠炎的严重程度^[109], 能够刺激肥大细胞释放组胺降低内脏疼痛阈值^[30]。关于真菌与5-HT之间是否存在联系也需要进一步探索。

肠道微生物对焦虑抑郁的预防作用已用得到证实, 粪菌移植可以改善焦虑和抑郁等IBS的肠道外表现, 提示粪菌移植可用于治疗合并有焦虑和抑郁表现的IBS患者。

肠道微生物的代谢产物是肠道微生物研究中不容忽视的重要内容。与正常人相比, IBS患者粪便中肠道菌群的代谢产物SCFA水平存在差异, 表现为IBS-C患者粪便中丙酸盐和丁酸盐明显减少, 而IBS-D患者粪便中丁酸盐明显增加^[110]。Li等^[111]的研究表明胆汁酸能够通过肠黏膜肥大细胞增强痛觉感受, 诱导内脏超敏反应。此外, 一些细菌可以将未消化的碳水化合物酵解为二氧化碳、甲烷等气体, 这些也可能是引起IBS患者腹胀腹痛的物质, 值得研究者进一步关注。

5 参考文献

- 1 Drossman DA, Hasler WL. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology* 2016; 150: 1257-1261 [PMID: 27147121 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.03.035]
- 2 Borrelli L, Aceto S, Agnisola C, De Paolo S, Dipineto L, Stilling RM, Dinan TG, Cryan JF, Menna LF, Fioretti A. Probiotic modulation of the microbiota-gut-brain axis and behaviour in zebrafish. *Sci Rep* 2016; 6: 30046 [PMID: 27416816 DOI: 10.1038/srep30046]
- 3 Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 712-721.e4 [PMID: 22426087 DOI: 10.1016/j.cgh.2012.02.029]
- 4 Black CJ, Ford AC. Global burden of irritable bowel syndrome: trends, predictions and risk factors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020; 17: 473-486 [PMID: 32296140 DOI: 10.1038/s41575-020-0286-8]
- 5 Xiong LS, Chen MH, Chen HX, Xu AG, Wang WA, Hu PJ. A population-based epidemiologic study of irritable bowel syndrome in South China: stratified randomized study by cluster sampling. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 1217-1224 [PMID: 15153175 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2004.01939.x]
- 6 Sperber AD, Bangdiwala SI, Drossman DA, Ghoshal UC, Simren M, Tack J, Whitehead WE, Dumitrascu DL, Fang X, Fukudo S, Kellow J, Okeke E, Quigley EMM, Schmulson M, Whorwell P, Archampong T, Adibi P, Andresen V, Benninga MA, Bonaz B, Bor S, Fernandez LB, Choi SC, Corazzini ES, Francisconi C, Hani A, Lazebnik L, Lee YY, Mulak A, Rahman MM, Santos J, Setshedi M, Syam AF, Vanner S, Wong RK, Lopez-Colombo A, Costa V, Dickman R, Kanazawa M, Keshetli AH, Khatun R, Maleki I, Poitras P, Pratap N, Stefanyuk O, Thomson S, Zeevenhooven J, Palsson OS. Worldwide Prevalence and Burden of Functional Gastrointestinal Disorders, Results of Rome Foundation Global Study. *Gastroenterology* 2021; 160: 99-114.e3 [PMID: 32294476 DOI: 10.1053/j.gastro.2020.04.014]
- 7 李勤, 丰芬, 李源, 李青. 肠易激综合征的流行病学研究近况. *湖南中医杂志* 2014; 3: 3 [DOI: 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2014.03.079]
- 8 Lovell RM, Ford AC. Effect of gender on prevalence of irritable bowel syndrome in the community: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 991-1000 [PMID: 22613905 DOI: 10.1038/ajg.2012.131]
- 9 Grundmann O, Yoon SL. Complementary and alternative medicines in irritable bowel syndrome: an integrative view. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 346-362 [PMID: 24574705 DOI: 10.3748/wjg.v20.i2.346]
- 10 Song J, Yang L, Su S, Piao MY, Li BL, Liang LX, Zuo GW, Tang ZM, Long YQ, Chen XL, Dai N, Mo JL, Yu Y, Yu WY, Zhang M, Wang RQ, Chen J, Hou XH. The Diagnosis Performance of the TCM Syndromes of Irritable Bowel Syndrome by Gastroenterologists Based on Modified Simple Criteria Compared to TCM Practitioners: A Prospective, Multicenter Preliminary Study. *Evid Based Complement Alternat Med* 2020; 2020: 9507674 [PMID: 32695213 DOI: 10.1155/2020/9507674]
- 11 Fathi-Azarbayjani A, Jouyban A. Surface tension in human pathophysiology and its application as a medical diagnostic tool. *Bioimpacts* 2015; 5: 29-44 [PMID: 25901295 DOI: 10.15171/bi.2015.06]
- 12 Cho I, Blaser MJ. The human microbiome: at the interface of health and disease. *Nat Rev Genet* 2012; 13: 260-270 [PMID: 22411464 DOI: 10.1038/nrg3182]
- 13 Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, Fernandes GR, Tap J, Bruls T, Batto JM, Bertalan M, Borruel N, Casellas F, Fernandez L, Gautier L, Hansen T, Hattori M, Hayashi T, Kleerebezem M, Kurokawa K, Leclerc M, Levenez F, Manichanh C, Nielsen HB, Nielsen T, Pons N, Poulain J, Qin J, Sicheritz-Ponten T, Tims S, Torrents D, Ugarte E, Zoetendal EG, Wang J, Guarner F, Pedersen O, de Vos WM, Brunak S, Doré J, MetaHIT Consortium, Antolin M, Artiguenave F, Blottiere HM, Almeida M, Brechot C, Cara C, Chervaux C, Cultrone A, Delorme C, Denariac G, Dervyn R, Foerster KU, Friss C, van de Guchte M, Guedon E, Haimet F, Huber W, van Hylckama-Vlieg J, Jamet A, Juste C, Kaci G, Knol J, Lakhdari O, Layec S, Le Roux K, Maguin E, Mérieux A, Melo Minardi R, M'rimini C, Muller J, Oozeer R, Parkhill J, Renault P, Rescigno M, Sanchez N, Sunagawa S, Torrejon A, Turner K, Vandemeulebroeck G, Varela E, Winogradsky Y, Zeller G, Weissenbach J, Ehrlich SD, Bork P. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011; 473: 174-180 [PMID: 21508958 DOI: 10.1038/nature09944]
- 14 Yu J, Wells J, Wei Z, Fewtrell M. Effects of relaxation therapy on maternal psychological state, infant growth and gut microbiome: protocol for a randomised controlled trial investigating mother-infant signalling during lactation following late preterm and early term delivery. *Int Breastfeed J* 2019; 14: 50 [PMID: 31889973 DOI: 10.1186/s13006-019-0246-5]
- 15 Hill CJ, Lynch DB, Murphy K, Ulaszewska M, Jeffery IB, O'Shea CA, Watkins C, Dempsey E, Mattivi F, Tuohy K, Ross RP, Ryan CA, O'Toole PW, Stanton C. Evolution of gut microbiota composition from birth to 24 weeks in the INFANTMET Cohort. *Microbiome* 2017; 5: 4 [PMID: 28095889 DOI: 10.1186/s40168-016-0213-y]
- 16 Heiss CN, Olofsson LE. The role of the gut microbiota in

- development, function and disorders of the central nervous system and the enteric nervous system. *J Neuroendocrinol* 2019; 31: e12684 [PMID: 30614568 DOI: 10.1111/jne.12684]
- 17 Tolhurst G, Heffron H, Lam YS, Parker HE, Habib AM, Diakogiannaki E, Cameron J, Grosse J, Reimann F, Gribble FM. Short-chain fatty acids stimulate glucagon-like peptide-1 secretion via the G-protein-coupled receptor FFAR2. *Diabetes* 2012; 61: 364-371 [PMID: 22190648 DOI: 10.2337/db11-1019]
 - 18 Wang Y, Telesford KM, Ochoa-Repáraz J, Haque-Begum S, Christy M, Kasper EJ, Wang L, Wu Y, Robson SC, Kasper DL, Kasper LH. An intestinal commensal symbiosis factor controls neuroinflammation via TLR2-mediated CD39 signalling. *Nat Commun* 2014; 5: 4432 [PMID: 25043484 DOI: 10.1038/ncomms5432]
 - 19 Singh V, Roth S, Llovera G, Sadler R, Garzetti D, Stecher B, Dichgans M, Liesz A. Microbiota Dysbiosis Controls the Neuroinflammatory Response after Stroke. *J Neurosci* 2016; 36: 7428-7440 [PMID: 27413153 DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1114-16.2016]
 - 20 Maffioletti E, Minelli A, Tardito D, Gennarelli M. Blues in the Brain and Beyond: Molecular Bases of Major Depressive Disorder and Relative Pharmacological and Non-Pharmacological Treatments. *Genes (Basel)* 2020; 11 [PMID: 32961910 DOI: 10.3390/genes11091089]
 - 21 Martin CR, Osadchiy V, Kalani A, Mayer EA. The Brain-Gut-Microbiome Axis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2018; 6: 133-148 [PMID: 30023410 DOI: 10.1016/j.jcmgh.2018.04.003]
 - 22 Osadchiy V, Martin CR, Mayer EA. The Gut-Brain Axis and the Microbiome: Mechanisms and Clinical Implications. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17: 322-332 [PMID: 30292888 DOI: 10.1016/j.cgh.2018.10.002]
 - 23 Erny D, Hrabě de Angelis AL, Jaitin D, Wieghofer P, Staszewski O, David E, Keren-Shaul H, Muhlakoiv T, Jakobshagen K, Buch T, Schwierzeck V, Utermöhlen O, Chun E, Garrett WS, McCoy KD, Diefenbach A, Staeheli P, Stecher B, Amit I, Prinz M. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nat Neurosci* 2015; 18: 965-977 [PMID: 26030851 DOI: 10.1038/nn.4030]
 - 24 Breton J, Tennoune N, Lucas N, Francois M, Legrand R, Jacquemot J, Goichon A, Guérin C, Peltier J, Pestel-Caron M, Chan P, Vaudry D, do Rego JC, Liénard F, Pénicaud L, Fioramonti X, Ebenezzer IS, Hökfelt T, Déchelotte P, Fetissov SO. Gut Commensal *E. coli* Proteins Activate Host Satiety Pathways following Nutrient-Induced Bacterial Growth. *Cell Metab* 2016; 23: 324-334 [PMID: 26621107 DOI: 10.1016/j.cmet.2015.10.017]
 - 25 Qiu J, Zhou L. Aryl hydrocarbon receptor promotes ROR γ ⁺ group 3 ILCs and controls intestinal immunity and inflammation. *Semin Immunopathol* 2013; 35: 657-670 [PMID: 23975386 DOI: 10.1007/s00281-013-0393-5]
 - 26 Wilson BC, Vatanen T, Cutfield WS, O'Sullivan JM. The Super-Donor Phenomenon in Fecal Microbiota Transplantation. *Front Cell Infect Microbiol* 2019; 9: 2 [PMID: 30719428 DOI: 10.3389/fcimb.2019.00002]
 - 27 El-Salhy M, Mazzawi T. Fecal microbiota transplantation for managing irritable bowel syndrome. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2018; 12: 439-445 [PMID: 29493330 DOI: 10.1080/17474124.2018.1447380]
 - 28 Chong PP, Chin VK, Looi CY, Wong WF, Madhavan P, Yong VC. The Microbiome and Irritable Bowel Syndrome - A Review on the Pathophysiology, Current Research and Future Therapy. *Front Microbiol* 2019; 10: 1136 [PMID: 31244784 DOI: 10.3389/fmicb.2019.01136]
 - 29 Pozuelo M, Panda S, Santiago A, Mendez S, Accarino A, Santos J, Guarner F, Azpiroz F, Manichanh C. Reduction of butyrate- and methane-producing microorganisms in patients with Irritable Bowel Syndrome. *Sci Rep* 2015; 5: 12693 [PMID: 26239401 DOI: 10.1038/srep12693]
 - 30 Botschuijver S, Roeselers G, Levin E, Jonkers DM, Welting O, Heinsbroek SEM, de Weerd HH, Boekhout T, Fornai M, Masclee AA, Schuren FHJ, de Jonge WJ, Seppen J, van den Wijngaard RM. Intestinal Fungal Dysbiosis Is Associated With Visceral Hypersensitivity in Patients With Irritable Bowel Syndrome and Rats. *Gastroenterology* 2017; 153: 1026-1039 [PMID: 28624575 DOI: 10.1053/j.gastro.2017.06.004]
 - 31 Taylor PR, Tsoni SV, Willment JA, Dennehy KM, Rosas M, Findon H, Haynes K, Steele C, Botto M, Gordon S, Brown GD. Dectin-1 is required for beta-glucan recognition and control of fungal infection. *Nat Immunol* 2007; 8: 31-38 [PMID: 17159984 DOI: 10.1038/ni1408]
 - 32 Hong G, Li Y, Yang M, Li G, Qian W, Xiong H, Bai T, Song J, Zhang L, Hou X. Gut fungal dysbiosis and altered bacterial-fungal interaction in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: An explorative study. *Neurogastroenterol Motil* 2020; 32: e13891 [PMID: 32449259 DOI: 10.1111/nmo.13891]
 - 33 Rustler K, Maleeva G, Bregestovski P, König B. Azologization of serotonin 5-HT₃ receptor antagonists. *Beilstein J Org Chem* 2019; 15: 780-788 [PMID: 30992726 DOI: 10.3762/bjoc.15.74]
 - 34 Binetti J, Bertran L, Riesco D, Aguilar C, Martínez S, Sabench F, Porras JA, Camaron J, Castillo DD, Richard C, Auguet T. Deregulated Serotonin Pathway in Women with Morbid Obesity and NAFLD. *Life (Basel)* 2020; 10 [PMID: 33081272 DOI: 10.3390/life10100245]
 - 35 Lu X, Wang Y, Liu C, Wang Y. Depressive disorder and gastrointestinal dysfunction after myocardial infarct are associated with abnormal tryptophan-5-hydroxytryptamine metabolism in rats. *PLoS One* 2017; 12: e0172339 [PMID: 28212441 DOI: 10.1371/journal.pone.0172339]
 - 36 Lv Y, Li Y, Li J, Bian C, Qin C, Shi Q. A Comparative Genomics Study on the Molecular Evolution of Serotonin/Melatonin Biosynthesizing Enzymes in Vertebrates. *Front Mol Biosci* 2020; 7: 11 [PMID: 32118037 DOI: 10.3389/fmolb.2020.00011]
 - 37 Cianchetta G, Stouch T, Yu W, Shi ZC, Tari LW, Swanson RV, Hunter MJ, Hoffman ID, Liu Q. Mechanism of Inhibition of Novel Tryptophan Hydroxylase Inhibitors Revealed by Co-crystal Structures and Kinetic Analysis. *Curr Chem Genomics* 2010; 4: 19-26 [PMID: 20556201 DOI: 10.2174/1875397301004010019]
 - 38 Betari N, Sahlholm K, Morató X, Godoy-Marín H, Jáuregui O, Teigen K, Ciruela F, Haavik J. Inhibition of Tryptophan Hydroxylases and Monoamine Oxidase-A by the Proton Pump Inhibitor, Omeprazole-In Vitro and In Vivo Investigations. *Front Pharmacol* 2020; 11: 593416 [PMID: 33324221 DOI: 10.3389/fphar.2020.593416]
 - 39 Wu H, Denna TH, Storkersen JN, Gerriets VA. Beyond a neurotransmitter: The role of serotonin in inflammation and immunity. *Pharmacol Res* 2019; 140: 100-114 [PMID: 29953943 DOI: 10.1016/j.phrs.2018.06.015]
 - 40 Yabut JM, Crane JD, Green AE, Keating DJ, Khan WI, Steinberg GR. Emerging Roles for Serotonin in Regulating Metabolism: New Implications for an Ancient Molecule. *Endocr Rev* 2019; 40: 1092-1107 [PMID: 30901029 DOI: 10.1210/er.2018-00283]
 - 41 Lund ML, Egerod KL, Engelstoft MS, Dmytriyeva O, Theodorsson E, Patel BA, Schwartz TW. Enterochromaffin 5-HT cells - A major target for GLP-1 and gut microbial metabolites. *Mol Metab* 2018; 11: 70-83 [PMID: 29576437 DOI: 10.1016/j.molmet.2018.03.004]
 - 42 Sabir MS, Haussler MR, Mallick S, Kaneko I, Lucas DA, Haussler CA, Whitfield GK, Jurutka PW. Optimal vitamin D spurs serotonin: 1,25-dihydroxyvitamin D represses serotonin reuptake transport (SERT) and degradation (MAO-A) gene expression in cultured rat serotonergic neuronal cell lines. *Genes Nutr* 2018; 13: 19 [PMID: 30008960 DOI: 10.1186/s12263-018-0605-7]
 - 43 Löfdahl A, Tornling G, Wigén J, Larsson-Callert AK, Wengén C, Westergren-Thorsson G. Pathological Insight into 5-HT_{2B} Receptor Activation in Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *Int J Mol Sci* 2020; 22 [PMID: 33379351 DOI: 10.3390/ijms22010225]

- 44 Szőke H, Kovács Z, Bókkon I, Vagedes J, Szabó AE, Hegyi G, Sterner MG, Kiss Á, Kapócs G. Gut dysbiosis and serotonin: intestinal 5-HT as a ubiquitous membrane permeability regulator in host tissues, organs, and the brain. *Rev Neurosci* 2020; 31: 415-425 [PMID: 32007948 DOI: 10.1515/revneuro-2019-0095]
- 45 Mandić AD, Woting A, Jaenicke T, Sander A, Sabrowski W, Rolle-Kampczyk U, von Bergen M, Blaut M. Clostridium ramosum regulates enterochromaffin cell development and serotonin release. *Sci Rep* 2019; 9: 1177 [PMID: 30718836 DOI: 10.1038/s41598-018-38018-z]
- 46 Hata T, Asano Y, Yoshihara K, Kimura-Todani T, Miyata N, Zhang XT, Takakura S, Aiba Y, Koga Y, Sudo N. Regulation of gut luminal serotonin by commensal microbiota in mice. *PLoS One* 2017; 12: e0180745 [PMID: 28683093 DOI: 10.1371/journal.pone.0180745]
- 47 Yano JM, Yu K, Donaldson GP, Shastri GG, Ann P, Ma L, Nagler CR, Ismagilov RF, Mazmanian SK, Hsiao EY. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell* 2015; 161: 264-276 [PMID: 25860609 DOI: 10.1016/j.cell.2015.02.047]
- 48 Reigstad CS, Salmonson CE, Rainey JF 3rd, Szurszewski JH, Linden DR, Sonnenburg JL, Farrugia G, Kashyap PC. Gut microbes promote colonic serotonin production through an effect of short-chain fatty acids on enterochromaffin cells. *FASEB J* 2015; 29: 1395-1403 [PMID: 25550456 DOI: 10.1096/fj.14-259598]
- 49 Ge Z, Duan Z, Yang H, Zhang S, Zhang S, Wang L, Yang D, Sun X, Zhang Z, Su L, Zhu H, Zhou D, Liu B, Shi H, Yu J, Yang H, Chang Q, Zhang N, Wu D, Chen JDZ. Home-Based Transcutaneous Neuromodulation Improved Constipation via Modulating Gastrointestinal Hormones and Bile Acids. *Evid Based Complement Alternat Med* 2018; 2018: 2086163 [PMID: 29853946 DOI: 10.1155/2018/2086163]
- 50 Roshchina VV. New Trends and Perspectives in the Evolution of Neurotransmitters in Microbial, Plant, and Animal Cells. *Adv Exp Med Biol* 2016; 874: 25-77 [PMID: 26589213 DOI: 10.1007/978-3-319-20215-0_2]
- 51 O'Mahony SM, Clarke G, Borre YE, Dinan TG, Cryan JF. Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behav Brain Res* 2015; 277: 32-48 [PMID: 25078296 DOI: 10.1016/j.bbr.2014.07.027]
- 52 Abdul Rahim MBH, Chilloux J, Martinez-Gili L, Neves AL, Myridakis A, Gooderham N, Dumas ME. Diet-induced metabolic changes of the human gut microbiome: importance of short-chain fatty acids, methylamines and indoles. *Acta Diabetol* 2019; 56: 493-500 [PMID: 30903435 DOI: 10.1007/s00592-019-01312-x]
- 53 Knight EM, Zhu J, Förster J, Luo H. Microorganisms for the production of 5-hydroxytryptophan. *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi* 2013 [DOI: 10.1093/mnras/stt2484]
- 54 Ganguly S, Coon SL, Klein DC. Control of melatonin synthesis in the mammalian pineal gland: the critical role of serotonin acetylation. *Cell Tissue Res* 2002; 309: 127-137 [PMID: 12111543 DOI: 10.1007/s00441-002-0579-y]
- 55 Keszthelyi D, Troost FJ, Masclee AA. Understanding the role of tryptophan and serotonin metabolism in gastrointestinal function. *Neurogastroenterol Motil* 2009; 21: 1239-1249 [PMID: 19650771 DOI: 10.1111/j.1365-]
- 56 Billett EE. Monoamine oxidase (MAO) in human peripheral tissues. *Neurotoxicology* 2004; 25: 139-148 [PMID: 14697888 DOI: 10.1016/S0161-813X(03)00094-9]
- 57 Nzakizwanayo J, Dedi C, Standen G, Macfarlane WM, Patel BA, Jones BV. Escherichia coli Nissle 1917 enhances bioavailability of serotonin in gut tissues through modulation of synthesis and clearance. *Sci Rep* 2015; 5: 17324 [PMID: 26616662 DOI: 10.1038/srep17324]
- 58 Wang YM, Ge XZ, Wang WQ, Wang T, Cao HL, Wang BL, Wang BM. Lactobacillus rhamnosus GG supernatant upregulates serotonin transporter expression in intestinal epithelial cells and mice intestinal tissues. *Neurogastroenterol Motil* 2015; 27: 1239-1248 [PMID: 26088715 DOI: 10.1111/nmo.12615]
- 59 Simrén M, Barbara G, Flint HJ, Spiegel BM, Spiller RC, Vanner S, Verdu EF, Whorwell PJ, Zoetendal EG, Rome Foundation Committee. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report. *Gut* 2013; 62: 159-176 [PMID: 22730468 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302167]
- 60 Dominguez-Bello MG, Godoy-Vitorino F, Knight R, Blaser MJ. Role of the microbiome in human development. *Gut* 2019; 68: 1108-1114 [PMID: 30670574 DOI: 10.1136/gutjnl-2018-317503]
- 61 Integrative HMP (iHMP) Research Network Consortium. The Integrative Human Microbiome Project. *Nature* 2019; 569: 641-648 [PMID: 31142853 DOI: 10.1038/s41586-019-1238-8]
- 62 Verdier C, Denis S, Gasc C, Boucinha L, Uriot O, Delmas D, Dore J, Le Camus C, Schwintner C, Blanquet-Diot S. An Oral FMT Capsule as Efficient as an Enema for Microbiota Reconstruction Following Disruption by Antibiotics, as Assessed in an In Vitro Human Gut Model. *Microorganisms* 2021; 9 [PMID: 33670255 DOI: 10.3390/microorganisms9020358]
- 63 Yang J, Wang P, Liu T, Lin L, Li L, Kou G, Zhou R, Li P, Li Y. Involvement of mucosal flora and enterochromaffin cells of the caecum and descending colon in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *BMC Microbiol* 2021; 21: 316 [PMID: 34773967 DOI: 10.1186/s12866-021-02380-2]
- 64 Barandouzi ZA, Lee J, Del Carmen Rosas M, Chen J, Henderson WA, Starkweather AR, Cong XS. Associations of neurotransmitters and the gut microbiome with emotional distress in mixed type of irritable bowel syndrome. *Sci Rep* 2022; 12: 1648 [PMID: 35102266 DOI: 10.1038/s41598-022-05756-0]
- 65 Ge X, Ding C, Zhao W, Xu L, Tian H, Gong J, Zhu M, Li J, Li N. Antibiotics-induced depletion of mice microbiota induces changes in host serotonin biosynthesis and intestinal motility. *J Transl Med* 2017; 15: 13 [PMID: 28086815 DOI: 10.1186/s12967-016-1105-4]
- 66 Wacławiková B, Bullock A, Schwalbe M, Aranzamendi C, Nelemans SA, van Dijk G, El Aidy S. Gut bacteria-derived 5-hydroxyindole is a potent stimulant of intestinal motility via its action on L-type calcium channels. *PLoS Biol* 2021; 19: e3001070 [PMID: 33481771 DOI: 10.1371/journal.pbio.3001070]
- 67 Karaki S, Mitsui R, Hayashi H, Kato I, Sugiya H, Iwanaga T, Furness JB, Kuwahara A. Short-chain fatty acid receptor, GPR43, is expressed by enteroendocrine cells and mucosal mast cells in rat intestine. *Cell Tissue Res* 2006; 324: 353-360 [PMID: 16453106 DOI: 10.1007/s00441-005-0140-x]
- 68 Guo R, Chen LH, Xing C, Liu T. Pain regulation by gut microbiota: molecular mechanisms and therapeutic potential. *Br J Anaesth* 2019; 123: 637-654 [PMID: 31551115 DOI: 10.1016/j.bja.2019.07.026]
- 69 van Thiel IAM, Botschuijver S, de Jonge WJ, Seppen J. Painful interactions: Microbial compounds and visceral pain. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2020; 1866: 165534 [PMID: 31634534 DOI: 10.1016/j.bbadis.2019.165534]
- 70 Mawe GM, Hoffman JM. Serotonin signalling in the gut-functions, dysfunctions and therapeutic targets. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 473-486 [PMID: 23797870 DOI: 10.1038/nrgastro.2013.105]
- 71 Guzel T, Mirowska-Guzel D. The Role of Serotonin Neurotransmission in Gastrointestinal Tract and Pharmacotherapy. *Molecules* 2022; 27 [PMID: 35268781 DOI: 10.3390/molecules27051680]
- 72 Mishima Y, Ishihara S. Enteric Microbiota-Mediated Serotonergic Signaling in Pathogenesis of Irritable Bowel Syndrome. *Int J Mol Sci* 2021; 22 [PMID: 34638577 DOI: 10.3390/ijms221910235]
- 73 Zhang Y, Zhang H, Zhang W, Zhang Y, Wang W, Nie L.

- lncRNA XIST modulates 5-hydroxytryptophan-induced visceral hypersensitivity by epigenetic silencing of the SERT gene in mice with diarrhea-predominant IBS. *Cell Signal* 2020; 73: 109674 [PMID: 32446903 DOI: 10.1016/j.cellsig.2020.109674]
- 74 Crouzet L, Gaultier E, Del'Homme C, Cartier C, Delmas E, Dapoigny M, Fioramonti J, Bernalier-Donadille A. The hypersensitivity to colonic distension of IBS patients can be transferred to rats through their fecal microbiota. *Neurogastroenterol Motil* 2013; 25: e272-e282 [PMID: 23433203 DOI: 10.1111/nmo.12103]
 - 75 Kato S. Role of serotonin 5-HT₃ receptors in intestinal inflammation. *Biol Pharm Bull* 2013; 36: 1406-1409 [PMID: 23995650 DOI: 10.1248/bpb.b13-00363]
 - 76 Helander HF, Fändriks L. Surface area of the digestive tract - revisited. *Scand J Gastroenterol* 2014; 49: 681-689 [PMID: 24694282 DOI: 10.3109/00365521.2014.898326]
 - 77 Camilleri M. Leaky gut: mechanisms, measurement and clinical implications in humans. *Gut* 2019; 68: 1516-1526 [PMID: 31076401 DOI: 10.1136/gutjnl-2019-318427]
 - 78 D'Antongiovanni V, Pellegrini C, Fornai M, Colucci R, Blandizzi C, Antonioli L, Bernardini N. Intestinal epithelial barrier and neuromuscular compartment in health and disease. *World J Gastroenterol* 2020; 26: 1564-1579 [PMID: 32327906 DOI: 10.3748/wjg.v26.i14.1564]
 - 79 Li Y, Li ZX, Xie CY, Fan J, Lv J, Xu XJ, Lv J, Kuai WT, Jia YT. Gegen Qinlian decoction enhances immunity and protects intestinal barrier function in colorectal cancer patients via gut microbiota. *World J Gastroenterol* 2020; 26: 7633-7651 [PMID: 33505141 DOI: 10.3748/wjg.v26.i48.7633]
 - 80 Li X, Liu Q, Yu J, Zhang R, Sun T, Jiang W, Hu N, Yang P, Luo L, Ren J, Wang Q, Wang Y, Yang Q. Costunolide ameliorates intestinal dysfunction and depressive behaviour in mice with stress-induced irritable bowel syndrome via colonic mast cell activation and central 5-hydroxytryptamine metabolism. *Food Funct* 2021; 12: 4142-4151 [PMID: 33977961 DOI: 10.1039/d0fo03340e]
 - 81 Fu R, Li Z, Zhou R, Li C, Shao S, Li J. The mechanism of intestinal flora dysregulation mediated by intestinal bacterial biofilm to induce constipation. *Bioengineered* 2021; 12: 6484-6498 [PMID: 34517785 DOI: 10.1080/21655979.2021.1973356]
 - 82 Siopi E, Chevalier G, Katsimpardi L, Saha S, Bigot M, Moigneu C, Eberl G, Lledo PM. Changes in Gut Microbiota by Chronic Stress Impair the Efficacy of Fluoxetine. *Cell Rep* 2020; 30: 3682-3690.e6 [PMID: 32187541 DOI: 10.1016/j.celrep.2020.02.099]
 - 83 Hagbom M, De Faria FM, Winberg ME, Westerberg S, Nordgren J, Sharma S, Keita ÅV, Laito V, Magnusson KE, Svensson L. Neurotrophic Factors Protect the Intestinal Barrier from Rotavirus Insult in Mice. *mBio* 2020; 11 [PMID: 31964731 DOI: 10.1128/mBio.02834-19]
 - 84 Edogawa S, Edwinson AL, Peters SA, Chikkamenahalli LL, Sundt W, Graves S, Gurunathan SV, Breen-Lyles M, Johnson S, Dyer R, Graham R, Chen J, Kashyap P, Farrugia G, Grover M. Serine proteases as luminal mediators of intestinal barrier dysfunction and symptom severity in IBS. *Gut* 2020; 69: 62-73 [PMID: 30923071 DOI: 10.1136/gutjnl-2018-317416]
 - 85 Barbara G, Barbaro MR, Fuschi D, Palombo M, Falangone F, Cremon C, Marasco G, Stanghellini V. Inflammatory and Microbiota-Related Regulation of the Intestinal Epithelial Barrier. *Front Nutr* 2021; 8: 718356 [PMID: 34589512 DOI: 10.3389/fnut.2021.718356]
 - 86 Wan M, Ding L, Wang D, Han J, Gao P. Serotonin: A Potent Immune Cell Modulator in Autoimmune Diseases. *Front Immunol* 2020; 11: 186 [PMID: 32117308 DOI: 10.3389/fimmu.2020.00186]
 - 87 Mulak A, Taché Y, Larauche M. Sex hormones in the modulation of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 2433-2448 [PMID: 24627581 DOI: 10.3748/wjg.v20.i10.2433]
 - 88 Hornby PJ. Drug discovery approaches to irritable bowel syndrome. *Expert Opin Drug Discov* 2015; 10: 809-824 [PMID: 26193876 DOI: 10.1517/17460441.2015.1049528]
 - 89 Spiller R, Major G. IBS and IBD - separate entities or on a spectrum? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016; 13: 613-621 [PMID: 27667579 DOI: 10.1038/nrgastro.2016.141]
 - 90 Pretorius L, Smith C. The trace aminergic system: a gender-sensitive therapeutic target for IBS? *J Biomed Sci* 2020; 27: 95 [PMID: 32981524 DOI: 10.1186/s12929-020-00688-1]
 - 91 Jin DC, Cao HL, Xu MQ, Wang SN, Wang YM, Yan F, Wang BM. Regulation of the serotonin transporter in the pathogenesis of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 8137-8148 [PMID: 27688655 DOI: 10.3748/wjg.v22.i36.8137]
 - 92 Zhang J, Zhu S, Ma N, Johnston LJ, Wu C, Ma X. Metabolites of microbiota response to tryptophan and intestinal mucosal immunity: A therapeutic target to control intestinal inflammation. *Med Res Rev* 2021; 41: 1061-1088 [PMID: 33174230 DOI: 10.1002/med.21752]
 - 93 Iwasaki M, Akiba Y, Kaunitz JD. Duodenal Chemosensing of Short-Chain Fatty Acids: Implications for GI Diseases. *Curr Gastroenterol Rep* 2019; 21: 35 [PMID: 31289927 DOI: 10.1007/s11894-019-0702-9]
 - 94 Mazzawi T, El-Salhy M. Effect of diet and individual dietary guidance on gastrointestinal endocrine cells in patients with irritable bowel syndrome (Review). *Int J Mol Med* 2017; 40: 943-952 [PMID: 28849091 DOI: 10.3892/ijmm.2017.3096]
 - 95 El-Salhy M. Possible role of intestinal stem cells in the pathophysiology of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2020; 26: 1427-1438 [PMID: 32308344 DOI: 10.3748/wjg.v26.i13.1427]
 - 96 Mazzawi T, El-Salhy M. Dietary guidance and ileal enteroendocrine cells in patients with irritable bowel syndrome. *Exp Ther Med* 2016; 12: 1398-1404 [PMID: 27588061 DOI: 10.3892/etm.2016.3491]
 - 97 El-Salhy M, Gilja OH, Gundersen D, Hatlebakk JG, Hausken T. Duodenal chromogranin a cell density as a biomarker for the diagnosis of irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Res Pract* 2014; 2014: 462856 [PMID: 25028588 DOI: 10.1155/2014/462856]
 - 98 El-Salhy M, Patcharatrakul T, Gonlachanvit S. The role of diet in the pathophysiology and management of irritable bowel syndrome. *Indian J Gastroenterol* 2021; 40: 111-119 [PMID: 33666892 DOI: 10.1007/s12664-020-01144-6]
 - 99 Carhart-Harris RL, Nutt DJ. Serotonin and brain function: a tale of two receptors. *J Psychopharmacol* 2017; 31: 1091-1120 [PMID: 28858536 DOI: 10.1177/0269881117725915]
 - 100 Cowan CSM, Hoban AE, Ventura-Silva AP, Dinan TG, Clarke G, Cryan JF. Gutsy Moves: The Amygdala as a Critical Node in Microbiota to Brain Signaling. *Bioessays* 2018; 40 [PMID: 29148060 DOI: 10.1002/bies.201700172]
 - 101 Mathee K, Cickovski T, Deoraj A, Stollstorff M, Narasimhan G. The gut microbiome and neuropsychiatric disorders: implications for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *J Med Microbiol* 2020; 69: 14-24 [PMID: 31821133 DOI: 10.1099/jmm.0.001112]
 - 102 Zhu S, Jiang Y, Xu K, Cui M, Ye W, Zhao G, Jin L, Chen X. The progress of gut microbiome research related to brain disorders. *J Neuroinflammation* 2020; 17: 25 [PMID: 31952509 DOI: 10.1186/s12974-020-1705-z]
 - 103 Peter J, Fournier C, Durdevic M, Knoblich L, Keip B, Dejac C, Trauner M, Moser G. A Microbial Signature of Psychological Distress in Irritable Bowel Syndrome. *Psychosom Med* 2018; 80: 698-709 [PMID: 30095672 DOI: 10.1097/PSY.0000000000000630]
 - 104 Liu Y, Zhang L, Wang X, Wang Z, Zhang J, Jiang R, Wang X, Wang K, Liu Z, Xia Z, Xu Z, Nie Y, Lv X, Wu X, Zhu H, Duan L. Similar Fecal Microbiota Signatures in Patients With Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome and Patients With

- Depression. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 1602-1611.e5 [PMID: 27266978 DOI: 10.1016/j.cgh.2016.05.033]
- 105 Gunn D, Garsed K, Lam C, Singh G, Lingaya M, Wahl V, Niesler B, Henry A, Hall IP, Whorwell P, Spiller R. Abnormalities of mucosal serotonin metabolism and 5-HT₃ receptor subunit 3C polymorphism in irritable bowel syndrome with diarrhoea predict responsiveness to ondansetron. *Aliment Pharmacol Ther* 2019; 50: 538-546 [PMID: 31342534 DOI: 10.1111/apt.15420]
- 106 Fukudo S, Nakamura M, Hamatani T, Kazumori K, Miwa H. Efficacy and Safety of 5-HT₄ Receptor Agonist Minesapride for Irritable Bowel Syndrome with Constipation in a Randomized Controlled Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021; 19: 538-546.e8 [PMID: 32184185 DOI: 10.1016/j.cgh.2020.03.019]
- 107 Lin WT, Liao YJ, Peng YC, Chang CH, Lin CH, Yeh HZ, Chang CS. Relationship between use of selective serotonin reuptake inhibitors and irritable bowel syndrome: A population-based cohort study. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 3513-3521 [PMID: 28596687 DOI: 10.3748/wjg.v23.i19.3513]
- 108 Ooijsaar RE, Terveer EM, Verspaget HW, Kuijper EJ, Keller JJ. Clinical Application and Potential of Fecal Microbiota Transplantation. *Annu Rev Med* 2019; 70: 335-351 [PMID: 30403550 DOI: 10.1146/annurev-med-111717-122956]
- 109 Chehoud C, Albenberg LG, Judge C, Hoffmann C, Grunberg S, Bittinger K, Baldassano RN, Lewis JD, Bushman FD, Wu GD. Fungal Signature in the Gut Microbiota of Pediatric Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21: 1948-1956 [PMID: 26083617 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000454]
- 110 Luo M, Zhuang X, Tian Z, Xiong L. Alterations in short-chain fatty acids and serotonin in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol* 2021; 21: 14 [PMID: 33407171 DOI: 10.1186/s12876-020-01577-5]
- 111 Li WT, Luo QQ, Wang B, Chen X, Yan XJ, Qiu HY, Chen SL. Bile acids induce visceral hypersensitivity via mucosal mast cell-to-nociceptor signaling that involves the farnesoid X receptor/nerve growth factor/transient receptor potential vanilloid 1 axis. *FASEB J* 2019; 33: 2435-2450 [PMID: 30260705 DOI: 10.1096/fj.201800935RR]

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》正文要求

本刊讯 本刊正文标题层次为 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献。序号一律左顶格写, 后空 1 格写标题; 2 级标题后空 1 格接正文。以下逐条陈述: (1) 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。(2) 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验。对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可。(3) 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。(4) 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾。图表的数量要精选。表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容。表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出。图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出。同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述。如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化。A: ...; B: ...; C: ...; D: ...; E: ...; F: ...; G: ...。曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号。统计学显著性用: ^a*P*<0.05, ^b*P*<0.01(*P*>0.05 不注)。如同一表中另有一套*P*值, 则^a*P*<0.05, ^d*P*<0.01; 第 3 套为^c*P*<0.05, ^f*P*<0.01。*P*值后注明何种检验及其具体数字, 如^a*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*/°C 表达。黑白图请附黑白照片, 并拷入光盘内; 彩色图请提供冲洗的彩色照片, 请不要提供计算机打印的照片。彩色图片大小 7.5 cm×4.5 cm, 必须使用双面胶条黏贴在正文内, 不能使用浆糊黏贴。(5) 致谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐。

冷圈套器切除技术在结直肠息肉的临床应用进展

朱晓佳, 杨力

朱晓佳, 杨力, 江西省景德镇市第三人民医院消化内科 江西省景德镇市 333000

朱晓佳, 研究方向为消化系统疾病及内镜下诊断与治疗.

基金项目: 江西省卫健委科技计划项目, No. 20197262.

作者贡献分布: 本文综述由朱晓佳完成, 杨力审校.

通讯作者: 杨力, 主任医师, 333000, 江西省景德镇市珠山区东郊新厂陶阳路76号, 江西省景德镇市第三人民医院消化内科. yanglijdz@sina.com

收稿日期: 2022-06-29

修回日期: 2022-08-24

接受日期: 2022-10-20

在线出版日期: 2022-11-08

Progression in clinical application of cold snare resection technique in colorectal polyps

Xiao-Jia Zhu, Li Yang

Xiao-Jia Zhu, Li Yang, Department of Gastroenterology, Third People's Hospital of Jingdezhen, Jingdezhen 333000, Jiangxi Province, China

Supported by: Jiangxi Provincial Health Commission Science and Technology Project, No. 20197262.

Corresponding author: Li Yang, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Third People's Hospital of Jingdezhen, No. 76 Taoyang Road, Dongjiao Xinchang, Zhushan District, Jingdezhen 333000, Jiangxi Province, China. yanglijdz@sina.com

Received: 2022-06-29

Revised: 2022-08-24

Accepted: 2022-10-20

Published online: 2022-11-08

Abstract

The cold snare resection technique has been recommended by European and American societies and gradually

applied in clinical practice. However, due to the operating habits of endoscopists and the insufficient understanding of the cold resection technique, it has not been fully used in colorectal polyps. In this paper, we review the application status of cold snare resection technique, its use in patients treated with antithrombotic drugs, and postoperative histological changes.

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

Key Words: Cold snare polypectomy; Cold endoscopic mucosal resection; Colorectal polyps

Citation: Zhu XJ, Yang L. Progress in clinical application of cold snare resection technique in colorectal polyps. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2022; 30(21): 950-955

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i21/950.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i21.950>

摘要

冷圈套器切除技术已被欧美等学会推荐逐步应用于临床, 然而, 由于内镜医师的操作习惯以及对冷切除技术的认识尚不充分, 使得冷圈套器切除技术在结直肠息肉中并未得到充分的应用. 本文现就冷圈套器切除技术的应用现状、在使用抗血栓药物患者中的应用及其术后组织学改变等几个问题, 结合国内外文献进行了综述.

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

关键词: 冷圈套器息肉切除术; 冷内镜黏膜切除术; 结直肠息肉

核心提要: 冷圈套器切除术虽已被欧美等学会推荐逐步应用于临床, 然而, 基于问卷调查的研究提示, 临床操作

中, 冷切除技术的应用仍然还远远不足. 冷圈套息肉完全切除率与常规热切除相似, 不良反应发生率低, 术后出血率低, 建议使用抗血栓药物的患者尽可能使用冷切除技术.

文献来源: 朱晓佳, 杨力. 冷圈套器切除技术在结直肠息肉的临床应用进展. 世界华人消化杂志 2022; 30(21): 950-955

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i21/950.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i21.950>

0 引言

内镜热圈套器息肉切除术(hot snare polypectomy, HSP)是结直肠息肉常用的治疗手段. 近年来, 随着技术的发展, 冷圈套器息肉切除术(cold snare polypectomy, CSP)以及冷内镜黏膜切除术(cold endoscopic mucosal resection, C-EMR)已逐步应用于临床, 并被欧洲、美国以及日本内镜学会推荐用于切除结直肠微小息肉(≤ 5 mm)和小息肉(6 mm-9 mm), 以及部分10 mm-19 mm的无蒂息肉^[1-3]. 然而, 在实际临床应用过程中, 由于内镜医师的操作习惯以及对冷切除技术的认识尚不充分, 使得冷圈套器切除技术在结直肠息肉中并未得到充分的应用^[4,5]. 为更好的了解这一技术, 本文现就其临床应用进展加以综述如下.

1 冷圈套器切除技术的应用现状

Willems等^[4]于2017-07/2018-05对全球808名内镜医师进行了问卷调查, 结果发现CSP的使用较前有大幅增加, 分别有17.5%, 67.0%, 55.2%, 4.6%的内镜医师报告首选CSP切除1 mm-3 mm, 4 mm-5 mm, 6 mm-10 mm, 10 mm-20 mm结直肠息肉. Tate等^[5]在2017-07问卷调查了707名欧美国家的内镜医师, 对于3 mm, 8 mm, 10 mm, 15 mm, 20 mm结直肠无蒂息肉分别有65.6%, 43.3%, 23.9%, 12.4%, 3.3%的内镜医师会选择使用CSP. 韩国学者Yang等^[6]于2018-10/2019-01调查了154名亚洲地区的内镜医师, 发现分别有16.9%, 31.2%, 3.9%的内镜医师报告选择CSP切除 ≤ 5 mm, 6 mm-9 mm, 10 mm-19 mm无蒂或平坦息肉. 日本学者Hotta等^[7]报道了一项2017-12/2018-01期间进行的大规模调查, 共有790家医疗机构参与, 发现近70%的癌症中心和大学附属医院以及约60%的社区医院采用了CSP, 但不到1/2的诊所采用了CSP. 国内长海医院王润东等^[8]于2019-11/2020-01对国内207名内镜医师进行了问卷调查, 结果显示分别仅有4.8%, 19.3%, 0%的内镜医师报告选择CSP切除3 mm, 7 mm, 15 mm无蒂息肉. 基于上述的调查, 可以初步发现我国内镜医师在冷圈套器切除技术的应用, 特别是在 <10 mm结直肠息肉中明显滞后于欧美及其它亚洲地区. 值得注意的是, 问卷调查中内镜

医师自我报告的息肉切除情况与其实际临床操作是否一致, 对此美国学者Kadle等^[9]进行了研究, 作者于2018-11对佛罗里达州立大学的26名内镜医师进行了问卷调查, 之后回顾性分析2016-01/2018-09间所有参与调查的内镜医师实际的息肉切除记录, 结果发现问卷调查中分别有10.5%与89.5%的内镜医师报告选择CSP切除1 mm-3 mm, 4 mm-9 mm无蒂息肉, 然而, 在实际的切除记录中却发现仅有5.8%与26.6%的1 mm-3 mm, 4 mm-9 mm无蒂息肉使用CSP切除, 显示自我报告的息肉切除情况与实际的临床实践之间存在显著差异. 提示在真实世界的临床操作中, 尽管已有多项相关指南出现, 但冷切除技术的临床应用仍然还远远不足.

2 冷圈套器切除技术在结直肠息肉中的应用

2.1 结直肠微小息肉(≤ 5 mm) 一项包括5项随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)共计721个息肉的荟萃分析, 比较了CSP、大开口活检钳息肉钳除术(jumbo forceps polypectomy, JFP)与冷活检钳息肉钳除术(cold forceps polypectomy, CFP)治疗 ≤ 7 mm结直肠息肉, 结果发现CSP的不完全切除率显著低于CFP, 而JFP的不完全切除率趋向低于CFP但差异无统计学意义^[10]. 另一项包括4项研究的荟萃分析进一步比较了CSP与JFP治疗 ≤ 5 mm的结直肠微小息肉, 结果显示CSP的不完全切除率略低于JFP(7.2% vs 10.2%), 但两者并无统计学差异^[11]. 因此目前推荐首选CSP切除结直肠微小息肉^[1,2]. 在CSP操作困难, 技术上难以实施时, 欧洲内镜学会推荐1 mm-3 mm息肉可考虑CFP^[1], 而美国指南则进一步限定为 ≤ 2 mm息肉, 并建议使用JFP^[2].

2.2 结直肠小息肉(6 mm-9 mm) 目前已有7项荟萃分析评估了CSP与HSP切除 <10 mm结直肠息肉的疗效(见表1), 结果显示两者完全切除率并无统计学差异^[12-18]; CSP组即刻出血高于HSP组^[15,16], 但需要治疗的出血两组无统计学差异^[16]; 两组术后延迟出血率无统计学差异^[12,14-16]; CSP的治疗操作时间明显少于HSP组^[12-14,16]; 两组术后息肉标本回收率相似^[14,15]. 另有一项包括7项RCT共计968个息肉的荟萃分析, 评估使用专用冷圈套器与常规热圈套器进行CSP的疗效, 发现使用专用冷圈套器行CSP的组织学完全切除率优于常规圈套器, 但两者术后息肉标本回收率相似^[19].

有文献报道CSP切除6 mm-9 mm结直肠息肉的不完全切除率明显高于常规内镜黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)(8.5% vs 1.5%)^[20]. C-EMR是在CSP技术基础上结合了黏膜下注射水垫, Li等^[21]的一项前瞻性研究显示C-EMR与常规EMR切除6 mm-10 mm息肉的组织学完全切除率相似(97.7% vs 100%). 另有

表 1 7项荟萃分析比较CSP vs HSP切除结直肠小息肉

参考文献	纳入文献(息肉大小)	方法	结果
Fujiya等 ^[12] , 2016	6项RCT(<10 mm)	CSP vs HSP	两组间完全切除率无显著差异; 两组间延迟出血率无显著差异; CSP组平均操作时间明显少于HSP组
Tranquillini等 ^[13] , 2018	6项RCT(<10 mm)	CSP vs HSP	两组间完全切除率无统计学差异; CSP组操作时间明显少于HSP组
Shinozak等 ^[14] , 2018	8项RCT(<10 mm)	CSP vs HSP	两组间完全切除率相似; 两组间息肉回收率相似; HSP组延迟出血率高于CSP组, 但无统计学差异; HSP组结肠镜检查时间、息肉切除时间明显长于CSP组
Jegadeesan等 ^[15] , 2019	3项RCT(4 mm–10 mm)	CSP vs HSP	两组间不完全切除率无差异(4.7% vs 2.4%); CSP组即刻出血多于HSP组(6.6% vs 3.3%); 两组间延迟出血率无差异(0% vs 0.4%); 两组间息肉回收率无差异(98.1% vs 99%)
Qu等 ^[16] , 2019	12项RCT(≤10 mm)	CSP vs HSP	两组间完全切除率无统计学差异; CSP组即刻出血多于HSP组, 但需要治疗的出血无统计学差异; 两组间息肉切除术后出血无统计学差异; CSP组操作时间少于HSP组
Kawamura等 ^[17] , 2020	12项RCT与3项前瞻性观察研究(≤10 mm)	CSP vs HSP	两组间完全切除率无统计学差异; CSP组无延迟出血发生
Djinbachian等 ^[18] , 2020	32项研究(1 mm–20 mm)	CSP vs HSP	两组间1 mm–10 mm息肉的不完全切除率无差异

CSP: 冷圈套器息肉切除术; HSP: 热圈套器息肉切除术; RCT: 随机对照试验。

表 2 4项系统评价评估冷圈套器切除≥10 mm结直肠无蒂息肉

参考文献	纳入文献(息肉大小/个数)	方法	结果
Thoguluva Chandrasekar等 ^[27] , 2019	8项研究(522个/10 mm–60 mm)	CSP/C-EMR	完全切除率为99.3%; 术中与术后出血率分别为0.7%与0.5%; 无穿孔发生; 随访154 d–258 d, 总体息肉残留率为4.1%; 其中腺瘤与SSL残留率分别为11.1%与1.0%
Takeuchi等 ^[28] , 2022	14项研究(–/≥10 mm)	CSP/C-EMR	术中与术后出血率低; 无穿孔发生; 适用于>10 mm的SSL, 而不适用于大的腺瘤
Li等 ^[29] , 2022	10项研究(1727个/10 mm–40 mm SSL)	CSP/C-EMR	总体技术成功率、不良事件分别为100%、0.7%; 总体SSL残留率2.9%, ≥20 mm SSL的残留率高于10 mm–19 mm者(4.7% vs 3.1%)
Thoguluva Chandrasekar等 ^[30] , 2020	14项研究(1137个/574个≥20 mm SSL)	CSP/C-EMR	总体SSL残留率4.3%; ≥20 mm SSL的残留率高于10 mm–19 mm者(5.9% vs 1.4%); C-EMR切除SSL的术后延迟出血率低于EMR(0% vs 2.3%)

CSP: 冷圈套器息肉切除术; C-EMR: 冷内镜黏膜切除术; SSL: 锯齿状病变。

2项前瞻性非劣性研究比较了C-EMR与常规EMR切除≤10 mm结直肠腺瘤的疗效, 结果显示C-EMR的组织学完全切除率并不劣于常规EMR, 两组术后出血率亦无差异^[22,23]。

目前冷圈套器切除术多用于结直肠无蒂息肉, 对于有蒂息肉亦有部分学者进行了有益的尝试。Arimoto等^[24]的一项回顾性资料显示CSP切除<10 mm有蒂息肉的即刻出血率明显高于HSP(38.2% vs 3.5%), 但延迟出血率却低于HSP(0% vs 4.7%)。Fatima等^[25]的一项前瞻性研究评估了CSP切除≤10 mm结直肠有蒂息肉的即刻出血情况, 结果发现CSP的即刻出血率为30.1%, 其中近一半无需内镜干预可自行止血, 全组无延迟出血及穿孔发生。另一

项前瞻性研究同样发现CSP切除<10 mm结直肠有蒂息肉的整块切除率为100%, 术后即刻出血率为28.9%, 无延迟出血发生, 其中息肉≥6 mm是即刻出血的独立危险因素^[26]。尽管CSP在<10 mm有蒂息肉中初步显示出较好的治疗前景, 但由于目前的研究尚少, 仍需进一步的前瞻性研究证实。

2.3 结直肠无蒂息肉(≥10 mm) 近年来已有4项系统评价及荟萃分析评估了冷圈套器切除≥10 mm结直肠无蒂息肉的疗效(表2), 结果发现冷圈套器切除≥10 mm结直肠腺瘤的残留率达11.1%^[27], 考虑到局部复发的风险, 不建议用于切除大的腺瘤^[28]; 冷圈套器切除锯齿状病变(sessile serrated lesions, SSL)总体技术成功率、不良事件分

别为100%、0.7%^[29], 总体SSL残留率为1.0%-4.3%^[27,29,30], ≥ 20 mm SSL的残留率高于10 mm-19 mm者^[29,30], 与常规EMR比较, C-EMR切除SSL的术后延迟出血率更低^[30]. 近期来自日本的一项大样本的前瞻性研究, 使用CSP成功切除474个 ≥ 10 mm SSL, 即刻出血率为3%, 无延迟出血, 中位随访7 mo未见复发^[31]. Tate等^[32]的一项多中心回顾性研究比较了C-EMR与常规EMR切除 ≥ 20 mm SSL, 显示两组技术成功率相似(100% vs 99%), 随访结果表明两组6 mo(4.3% vs 4.6%)与18 mo(2.0% vs 1.2%)的复发率并无统计学差异. 进一步显示冷切除技术可有效的用于切除 ≥ 10 mm SSL.

3 冷圈套器切除技术在使用抗血栓药物患者中的应用

近年美国及欧洲均颁布了内镜检查围手术期抗血栓药物的管理, 但其中并未针对冷圈套器切除提出具体的推荐意见^[33,34]. 最新的一项包括17项研究的系统评价及荟萃分析, 评估了CSP(96%的息肉 <10 mm)围手术期抗血栓药物的安全性, 结果发现CSP围手术期接受抗血栓药物的患者总体即刻出血率与延迟出血率分别为10.5%与1.6%, 明显高于未使用者; 接受抗血小板药物或抗凝剂可增加延迟出血的风险, 接受直接口服抗凝药物(direct oral anticoagulants, DOACs)(2.5%)或多种抗血栓药物(3.9%)的风险更高; 微小息肉或无需止血夹止血的简单病灶其延迟出血风险较低(0.4%与0.18%); 围手术期使用或未使用抗血栓药物的血栓栓塞风险相似; CSP围手术期使用抗血小板药物和华法林是可行的, 特别是对于微小息肉, 但使用DOAC或多种抗血栓药物的患者即使应用止血夹也会出现较高的出血风险, 应考虑停药^[35]. Lau等^[36]的一项包括547例患者的大样本倾向匹配评分分析, 评估了接受抗血栓药物患者息肉切除术后预防性使用止血夹的疗效, 结果显示冷圈套器切除术后出血明显低于热切除方法, 亚组分析表明预防性止血夹有助于降低使用DOAC患者息肉切除术后出血的风险, 建议使用抗血栓药物的患者尽可能使用冷切除技术. 日本学者同样认为接受抗血栓药物的患者CSP术后出血风险可能低于内镜热切除术^[3]. 对于CSP术前停用DOAC的患者, Morita等^[37]的一项包括468例患者(息肉 <10 mm)的前瞻性队列研究, 比较了仅在手术当天停用并在第2天恢复DOAC对CSP术后出血的影响, 结果发现手术当天停用DOAC的即刻出血率(6.1% vs 25.5%)与延迟出血率(0% vs 8.5%)均明显低于继续使用DOAC者, 表明仅在手术当天停用DOAC可以安全有效地实施CSP治疗. 简而言之, 基于现有的文献, 在使用抗血栓药物的患者当中, 相较于内镜热切除技术, 冷圈套器切除显示出更有希望的应用前景.

4 冷圈套器切除技术后相关组织学改变

冷圈套器切除结直肠息肉后, 有时部分未被切割的组织可残留于创面, 形成一突出的组织物(cold snare defect protrusions, CSDPs)^[38]. 多项研究报道CSP切除 ≤ 10 mm结直肠息肉术后CSDPs发生率为11.3%-34%^[38-40], 随息肉直径增大, CSDPs发生率趋向增加^[40,41]. 多因素分析显示息肉直径 ≥ 6 mm、切除时间 ≥ 5 s是CSDPs发生的危险因素^[38,39]. CSDPs的活检组织学显示主要是黏膜下及黏膜肌层组织, 并非血管结构或残留息肉^[38]. CSP术后CSDPs中94%存在黏膜下层组织, 76%-81%存在黏膜肌层, 认为术后创面出现CSDPs提示黏膜层可能切除不完全^[38,39].

一项前瞻性研究比较CSP与HSP切除 ≤ 10 mm结直肠息肉, 结果显示两者术后标本包含有黏膜肌层的比例相似(92% vs 96%), 但CSP术后标本包含有黏膜下层组织的比例明显低于HSP(24.0% vs 81.5%), 标本黏膜下层组织厚度CSP也明显低于HSP(51 μ m vs 933 μ m)^[42]. 另一项回顾性研究评估了CSP与HSP切除6 mm-9mm结直肠息肉术后标本的组织学深度, 发现CSP术后标本包含黏膜肌层(57% vs 92%)与黏膜下层组织(29% vs 83%)的比例均明显低于HSP, 标本黏膜下层组织厚度CSP也明显低于HSP(52 μ m vs 623 μ m)^[43]. 表明CSP切除深度较浅, 仅少部分达黏膜下层. 值得注意的是, 尽管CSP术后标本多包含有黏膜肌层, 有研究对CSP术后创面底部进行活检, 发现62%的创面中仍可见残留黏膜肌组织^[39]. 提示不少患者的黏膜肌层并未得到完整切除^[3]. 近期来自日本的一项前瞻性随机对照研究, 评估了黏膜下注射生理盐水是否提高 ≤ 10 mm结直肠息肉的黏膜肌层完整切除率以及切除深度, 结果发现C-EMR的黏膜肌层完整切除率并不优于CSP(43.9% vs 53.3%), 术后标本包含有黏膜下层组织的比例两组亦无差异(17.5% vs 23%)^[44]. 显示黏膜下注射生理盐水并不能提高CSP的切除深度, 临床切除更深层次的黏膜下组织可能需要使用高频电切除而不是单纯的黏膜下注射.

5 结语

总之, 冷圈套器切除是不同于常规热切除的一种结直肠息肉切除技术, CSP或C-EMR为 <10 mm息肉以及部分 ≥ 10 mm无蒂息肉提供了一种安全有效的治疗措施. 随着该技术的进一步应用, 以及对于其术后相关组织学特点的深入了解, 将更有利于临床进一步的推广使用.

6 参考文献

- 1 Ferlitsch M, Moss A, Hassan C, Bhandari P, Dumonceau JM, Paspatis G, Jover R, Langner C, Bronzwaer M, Nalankilli K, Fockens P, Hazzan R, Gralnek IM, Gschwantler M, Waldmann

- E, Jeschek P, Penz D, Heresbach D, Moons L, Lemmers A, Paraskeva K, Pohl J, Ponchon T, Regula J, Repici A, Rutter MD, Burgess NG, Bourke MJ. Colorectal polypectomy and endoscopic mucosal resection (EMR): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy* 2017; 49: 270-297 [PMID: 28212588 DOI: 10.1055/s-0043-102569.]
- 2 Kaltenbach T, Anderson JC, Burke CA, Dominitz JA, Gupta S, Lieberman D, Robertson DJ, Shaikat A, Syngal S, Rex DK. Endoscopic Removal of Colorectal Lesions-Recommendations by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastrointest Endosc* 2020; 91: 486-519 [PMID: 32067745 DOI: 10.1016/j.gie.2020.01.029]
- 3 Uraoka T, Takizawa K, Tanaka S, Kashida H, Saito Y, Yahagi N, Yamano HO, Saito S, Hisabe T, Yao T, Watanabe M, Yoshida M, Saitoh Y, Tsuruta O, Igarashi M, Toyonaga T, Ajioka Y, Fujimoto K, Inoue H. Guidelines for Colorectal Cold Polypectomy (supplement to "Guidelines for Colorectal Endoscopic Submucosal Dissection/Endoscopic Mucosal Resection"). *Dig Endosc* 2022; 34: 668-675 [PMID: 35113465 DOI: 10.1111/den.14250]
- 4 Willems P, Orkut S, Ditisheim S, Pohl H, Barkun A, Djinbachian R, Bouin M, von Renteln D. An international polypectomy practice survey. *Scand J Gastroenterol* 2020; 55: 497-502 [PMID: 32267187 DOI: 10.1080/00365521.2020.1749297]
- 5 Tate DJ, Desomer L, Heitman SJ, Forbes N, Burgess NG, Awadie H, Gralnek IM, Geldof J, De Looze D, Rex D, Anderson J, Bourke MJ. Clinical implications of decision making in colorectal polypectomy: an international survey of Western endoscopists suggests priorities for change. *Endosc Int Open* 2020; 8: E445-E455 [PMID: 32118117 DOI: 10.1055/a-1079-4298]
- 6 Yang DH, Luvsandagva B, Tran QT, Fauzi A, Piyachaturawat P, Soe T, Wong Z, Byeon JS. Colonoscopic Polypectomy Preferences of Asian Endoscopists: Results of a Survey-Based Study. *Gut Liver* 2021; 15: 391-400 [PMID: 32839364 DOI: 10.5009/gnl20140]
- 7 Hotta K, Matsuda T, Tanaka K. Large-scale questionnaire on the usage of cold snare polypectomy for colorectal polyps in Japanese clinical practice. *Dig Endosc* 2020; 32: 993 [PMID: 32449546 DOI: 10.1111/den.13748]
- 8 王润东, 赵胜兵, 潘鹏, 王树玲, 常欣, 顾伦, 贺子轩, 吴佳艺, 夏天, 柏愚, 李兆申. 国内结肠镜开展及肠镜医师认知情况调查. *中华消化内镜杂志* 2021; 38: 115-119 [DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20201011-00825]
- 9 Kadle N, Westerveld DR, Banerjee D, Jacobs C, Gesiotto F, Moon N, Forde JJ, Conti M, Hatamleh D, Taylor R, Brar T, Riverso M, Jawaid S, Perbtani YB, Zhang Y, Draganov PV, Beyth R, Yang D. Discrepancy between self-reported and actual colonoscopy polypectomy practices for the removal of small polyps. *Gastrointest Endosc* 2020; 91: 655-662.e2 [PMID: 31669181 DOI: 10.1016/j.gie.2019.10.024]
- 10 Raad D, Tripathi P, Cooper G, Falck-Ytter Y. Role of the cold biopsy technique in diminutive and small colonic polyp removal: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2016; 83: 508-515 [PMID: 26545637 DOI: 10.1016/j.gie.2015.10.038]
- 11 Srinivasan S, Siersema PD, Desai M. Is jumbo biopsy forceps comparable to cold snare for diminutive colorectal polyps? - a meta-analysis. *Endosc Int Open* 2021; 9: E9-E13 [PMID: 33403230 DOI: 10.1055/a-1293-6965]
- 12 Fujiya M, Sato H, Ueno N, Sakatani A, Tanaka K, Dokoshi T, Fujibayashi S, Nomura Y, Kashima S, Gotoh T, Sasajima J, Moriichi K, Watari J, Kohgo Y. Efficacy and adverse events of cold vs hot polypectomy: A meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 5436-5444 [PMID: 27340361 DOI: 10.3748/wjg.v22.i23.5436]
- 13 Tranquillini CV, Bernardo WM, Brunaldi VO, Moura ET, Marques SB, Moura EGH. Best polypectomy technique for small and diminutive colorectal polyps: a systematic review and meta-analysis. *Arq Gastroenterol* 2018; 55: 358-368 [PMID: 30785519 DOI: 10.1590/S0004-2803.201800000-79]
- 14 Shinozaki S, Kobayashi Y, Hayashi Y, Sakamoto H, Lefor AK, Yamamoto H. Efficacy and safety of cold versus hot snare polypectomy for resecting small colorectal polyps: Systematic review and meta-analysis. *Dig Endosc* 2018; 30: 592-599 [PMID: 29675857 DOI: 10.1111/den.13173]
- 15 Jegadeesan R, Aziz M, Desai M, Sundararajan T, Gorrepati VS, Chandrasekar VT, Jayaraj M, Singh P, Saeed A, Rai T, Choudhary A, Repici A, Hassan C, Fuccio L, Sharma P. Hot snare vs. cold snare polypectomy for endoscopic removal of 4-10mm colorectal polyps during colonoscopy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. *Endosc Int Open* 2019; 7: E708-E716 [PMID: 31073538 DOI: 10.1055/a-0808-3680]
- 16 Qu J, Jian H, Li L, Zhang Y, Feng B, Li Z, Zuo X. Effectiveness and safety of cold versus hot snare polypectomy: A meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2019; 34: 49-58 [PMID: 30176072 DOI: 10.1111/jgh.14464]
- 17 Kawamura T, Takeuchi Y, Yokota I, Takagaki N. Indications for Cold Polypectomy Stratified by the Colorectal Polyp Size: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Anus Rectum Colon* 2020; 4: 67-78 [PMID: 32346645 DOI: 10.23922/jarc.2019-039]
- 18 Djinbachian R, Iratni R, Durand M, Marques P, von Renteln D. Rates of Incomplete Resection of 1- to 20-mm Colorectal Polyps: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology* 2020; 159: 904-914.e12 [PMID: 32437747 DOI: 10.1053/j.gastro.2020.05.018]
- 19 Jung YS, Park CH, Nam E, Eun CS, Park DI, Han DS. Comparative efficacy of cold polypectomy techniques for diminutive colorectal polyps: a systematic review and network meta-analysis. *Surg Endosc* 2018; 32: 1149-1159 [PMID: 28812188 DOI: 10.1007/s00464-017-5786-4]
- 20 Zhang Q, Gao P, Han B, Xu J, Shen Y. Polypectomy for complete endoscopic resection of small colorectal polyps. *Gastrointest Endosc* 2018; 87: 733-740 [PMID: 28647136 DOI: 10.1016/j.gie.2017.06.010]
- 21 Li D, Wang W, Xie J, Liu G, Wang R, Jiang C, Ye Z, Xu B, He X, Hong D. Efficacy and safety of three different endoscopic methods in treatment of 6-20mm colorectal polyps. *Scand J Gastroenterol* 2020; 55: 362-370 [PMID: 32150478 DOI: 10.1080/00365521.2020.1732456]
- 22 Papastergiou V, Paraskeva KD, Fragaki M, Dimas I, Vardas E, Theodoropoulou A, Mathou N, Giannakopoulos A, Karmiris K, Mpitouli A, Apessou D, Giannikaki L, Karagiannis JA, Chlouverakis G, Paspatis GA. Cold versus hot endoscopic mucosal resection for nonpedunculated colorectal polyps sized 6-10 mm: a randomized trial. *Endoscopy* 2018; 50: 403-411 [PMID: 28898922 DOI: 10.1055/s-0043-118594]
- 23 朱晓佳, 吴瑛莹, 戴华梅, 冷芳, 叶长根, 杨力. 冷内镜黏膜切除术比较常规内镜黏膜切除术治疗5-10 mm结直肠无蒂腺瘤的疗效分析. *世界华人消化杂志* 2021; 29: 733-740 [DOI: 10.11569/wcjd.v29.i13.733]
- 24 Arimoto J, Chiba H, Ashikari K, Fukui R, Tachikawa J, Okada N, Suto T, Kawano N, Niikura T, Kuwabara H, Nakaoka M, Ida T, Goto T, Nakajima A. Management of Less Than 10-mm-Sized Pedunculated (Ip) Polyps with Thin Stalk: Hot Snare Polypectomy Versus Cold Snare Polypectomy. *Dig Dis Sci* 2021; 66: 2353-2361 [PMID: 32623550 DOI: 10.1007/s10620-020-06436-7]
- 25 Fatima H, Tariq T, Gilmore A, Kim HN, Tang J, Ghabril M, Abdeljawad K. Bleeding Risk With Cold Snare Polypectomy of ≤10mm Pedunculated Colon Polyps. *J Clin Gastroenterol* 2022 [PMID: 35470299 DOI: 10.1097/MCG.0000000000001699.]
- 26 Arimoto J, Chiba H, Tachikawa J, Yamaoka K, Yamazaki D, Higa A, Okada N, Suto T, Kawano N, Niikura T, Kuwabara H, Nakaoka M, Ida T, Morohashi T, Goto T. Evaluation of cold snare

- polypectomy for small pedunculated (Ip) polyps with thin stalks: a prospective clinical feasibility study. *Scand J Gastroenterol* 2022; 57: 253-259 [PMID: 34727817 DOI: 10.1080/00365521.2021.1998603]
- 27 Thoguluva Chandrasekar V, Spadaccini M, Aziz M, Maselli R, Hassan S, Fuccio L, Duvvuri A, Frazzoni L, Desai M, Fugazza A, Jegadeesan R, Colombo M, Dasari CS, Hassan C, Sharma P, Repici A. Cold snare endoscopic resection of nonpedunculated colorectal polyps larger than 10 mm: a systematic review and pooled-analysis. *Gastrointest Endosc* 2019; 89: 929-936.e3 [PMID: 30639542 DOI: 10.1016/j.gie.2018.12.022]
 - 28 Takeuchi Y, Shichijo S, Uedo N, Kawakami Y, Okubo Y, Tani Y, Sakurai H, Nakamura T, Miyake M, Matsueda K, Ishihara R. Safety and efficacy of cold versus hot snare polypectomy including colorectal polyps ≥ 1 cm in size. *Dig Endosc* 2022; 34: 274-283 [PMID: 34324730 DOI: 10.1111/den.14096]
 - 29 Li DF, Van Overbeke L, Ohata K, Wang LS, Yao J. Efficacy and safety of cold snare polypectomy for sessile serrated polyps ≥ 10 mm: A systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis* 2022 [PMID: 35168877 DOI: 10.1016/j.dld.2022.01.132]
 - 30 Thoguluva Chandrasekar V, Aziz M, Patel HK, Sidhu N, Duvvuri A, Dasari C, Kennedy KF, Ashwath A, Spadaccini M, Desai M, Jegadeesan R, Sathiyamurthy A, Vennalaganti P, Kohli D, Hassan C, Pellise M, Repici A, Sharma P, Bourke MJ. Efficacy and Safety of Endoscopic Resection of Sessile Serrated Polyps 10 mm or Larger: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18: 2448-2455.e3 [PMID: 31786330 DOI: 10.1016/j.cgh.2019.11.041]
 - 31 Kimoto Y, Sakai E, Inamoto R, Kurebayashi M, Takayanagi S, Hirata T, Suzuki Y, Ishii R, Konishi T, Kanda K, Negishi R, Takita M, Ono K, Minato Y, Muramoto T, Ohata K. Safety and Efficacy of Cold Snare Polypectomy Without Submucosal Injection for Large Sessile Serrated Lesions: A Prospective Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022; 20: e132-e138 [PMID: 33152541 DOI: 10.1016/j.cgh.2020.10.053]
 - 32 van Hattem WA, Shahidi N, Vosko S, Hartley I, Britto K, Sidhu M, Bar-Yishay I, Schoeman S, Tate DJ, Byth K, Hewett DG, Pellisé M, Hourigan LF, Moss A, Tuticci N, Bourke MJ. Piecemeal cold snare polypectomy versus conventional endoscopic mucosal resection for large sessile serrated lesions: a retrospective comparison across two successive periods. *Gut* 2021; 70: 1691-1697 [PMID: 33172927 DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321753]
 - 33 Veitch AM, Radaelli F, Alikhan R, Dumonceau JM, Eaton D, Jerrome J, Lester W, Nylander D, Thoufeeq M, Vanbiervliet G, Wilkinson JR, Van Hooft JE. Endoscopy in patients on antiplatelet or anticoagulant therapy: British Society of Gastroenterology (BSG) and European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline update. *Gut* 2021; 70: 1611-1628 [PMID: 34362780 DOI: 10.1136/gutjnl-2021-325184]
 - 34 Abraham NS, Barkun AN, Sauer BG, Douketis J, Laine L, Noseworthy PA, Telford JJ, Leontiadis GI. American College of Gastroenterology-Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guideline: Management of Anticoagulants and Antiplatelets During Acute Gastrointestinal Bleeding and the Periendoscopic Period. *Am J Gastroenterol* 2022; 117: 542-558 [PMID: 35297395 DOI: 10.14309/ajg.0000000000001627]
 - 35 Yeh JH, Wang WL, Lin CW, Lee CT, Tseng CH, Hsiao PJ, Liu YP, Wang JY. Safety of cold snare polypectomy with periprocedural antithrombotic agents for colorectal polyps: a systematic review and meta-analysis. *Therap Adv Gastroenterol* 2022; 15: 17562848211070717 [PMID: 35173801 DOI: 10.1177/17562848211070717]
 - 36 Lau LHS, Guo CLT, Lee JKK, Chan CST, Mak JWY, Wong SH, Yip TCF, Wong GLH, Wong VWS, Chan FKL, Tang RSY. Effectiveness of prophylactic clipping in preventing postpolypectomy bleeding in oral anticoagulant users: a propensity-score analysis. *Gastrointest Endosc* 2022; 96: 530-542.e1 [PMID: 35413329 DOI: 10.1016/j.gie.2022.04.001]
 - 37 Morita A, Horiuchi I, Tanaka N, Takada H, Graham DY, Horiuchi A. Managing bleeding risk after cold snare polypectomy in patients receiving direct-acting oral anticoagulants. *Gastrointest Endosc* 2022; 95: 969-974 [PMID: 35065046 DOI: 10.1016/j.gie.2022.01.005]
 - 38 Tuticci N, Burgess NG, Pellise M, Mcleod D, Bourke MJ. Characterization and significance of protrusions in the mucosal defect after cold snare polypectomy. *Gastrointest Endosc* 2015; 82: 523-528 [PMID: 25910666 DOI: 10.1016/j.gie.2015.01.051]
 - 39 Shichijo S, Takeuchi Y, Kitamura M, Kono M, Shimamoto Y, Fukuda H, Nakagawa K, Ohmori M, Arao M, Iwatsubo T, Iwagami H, Matsuno K, Inoue S, Matsuura N, Nakahira H, Maekawa A, Kanesaka T, Higashino K, Uedo N, Fukui K, Ito Y, Nakatsuka SI, Ishihara R. Does cold snare polypectomy completely resect the mucosal layer? A prospective single-center observational trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2020; 35: 241-248 [PMID: 31389623 DOI: 10.1111/jgh.14824]
 - 40 Ishii T, Harada T, Tanuma T, Yamazaki H, Tachibana Y, Aoki H, Shinohara T, Katanuma A. Histopathologic features and fragmentation of polyps with cold snare defect protrusions. *Gastrointest Endosc* 2021; 93: 952-959 [PMID: 32730821 DOI: 10.1016/j.gie.2020.07.040]
 - 41 朱晓佳, 吴璋莹, 戴华梅, 方军, 向阳, 杨力. 内镜冷圈套器切除结直肠腺瘤的一项回顾性队列研究. *中华消化内镜杂志* 2021; 38: 997-1002 [DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20210203-00800]
 - 42 Suzuki S, Gotoda T, Kusano C, Ikehara H, Sugita A, Yamauchi M, Moriyama M. Width and depth of resection for small colorectal polyps: hot versus cold snare polypectomy. *Gastrointest Endosc* 2018; 87: 1095-1103 [PMID: 29122600 DOI: 10.1016/j.gie.2017.10.041]
 - 43 Toyosawa J, Yamasaki Y, Fujimoto T, Tanaka S, Tanaka T, Mitsuhashi T, Okada H. Resection depth for small colorectal polyps comparing cold snare polypectomy, hot snare polypectomy and underwater endoscopic mucosal resection. *Endosc Int Open* 2022; 10: E602-E608 [PMID: 35571476 DOI: 10.1055/a-1785-8616]
 - 44 Shimodate Y, Itakura J, Takayama H, Ueno M, Takezawa R, Nishimura N, Mouri H, Sunami T, Hirai R, Yamamoto S, Miyake M, Matsueda K, Yamamoto Y, Mizuno M. Impact of submucosal saline solution injection for cold snare polypectomy of small colorectal polyps: a randomized controlled study. *Gastrointest Endosc* 2020; 92: 715-722.e1 [PMID: 32492377 DOI: 10.1016/j.gie.2020.05.039]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



五味子甲素增强奥沙利铂对结直肠癌细胞的杀伤作用

易弼顺, 马柏强, 李冰震, 邢永俊

易弼顺, 马柏强, 李冰震, 邢永俊, 丽水市人民医院创伤急腹症、疝与腹壁外科 浙江省丽水市 323000

易弼顺, 主治医师, 研究方向为结直肠癌的诊断治疗.

作者贡献分布: 此课题由易弼顺及马柏强设计; 研究过程由易弼顺及马柏强操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由易弼顺提供; 数据分析由李冰震及邢永俊完成; 本论文写作由易弼顺及李冰震完成.

通讯作者: 易弼顺, 主治医师, 323000, 浙江省丽水市大众街15号, 丽水市人民医院创伤急腹症, 疝与腹壁外科. yibishun855@163.com

收稿日期: 2022-07-11

修回日期: 2022-08-20

接受日期: 2022-10-20

在线出版日期: 2022-11-08

Schizandrin A enhances killing effect of oxaliplatin on colorectal cancer cells

Bi-Shun Yi, Bai-Qiang Ma, Bing-Zhen Li, Yong-Jun Xing

Bi-Shun Yi, Bai-Qiang Ma, Bing-Zhen Li, Yong-Jun Xing, Department of Trauma, Acute Abdomen, Hernia Surgery and Abdominal Surgery, Lishui City People's Hospital, Lishui 323000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Bi-Shun Yi, Attending Physician, Department of Trauma, Acute Abdomen, Hernia Surgery, and Abdominal Surgery, Lishui City People's Hospital, No. 15 Dazhong Street, Lishui 323000, Zhejiang Province, China. yibishun855@163.com

Received: 2022-07-11

Revised: 2022-08-20

Accepted: 2022-10-20

Published online: 2022-11-08

Abstract

BACKGROUND

Schizandrin A (SchA) has anticancer and multidrug resistance-reversing effects in a variety of tumors, but its effect on oxaliplatin (L-OHP) in colorectal cancer cells is

not clear.

AIM

To investigate whether SchA can enhance the killing effect of L-OHP on colorectal cancer cells, and to analyze the possible mechanism involved.

METHODS

Colorectal cancer cells were divided into control group, SchA treatment group, L-OHP treatment group, and SchA + L-OHP treatment group. Cell viability was detected by MTT assay. Cell apoptosis was detected by flow cytometry. The contents of reactive oxygen species (ROS) in cells was detected using a ROS probe. Mitochondrial membrane potential was evaluated by using the 1,1',3,3'-tetraethyl-5,5',6,6'-tetrachloroimidocarbocyanine iodide (JC-1) probe. Western blot was used to detect the expression of B-cell lymphoma 2 (Bcl-2), Bcl-2 associated X protein (Bax), cytochrome c (Cyt c), and cleaved cysteine proteinase-3 (caspase-3) in the cells.

RESULTS

Compared with the L-OHP treatment group, the viability of colorectal cancer cells in the SchA + L-OHP treatment group was significantly decreased, while apoptosis was significantly increased. SchA could enhance ROS accumulation, Bax and cleaved caspase-3 expression, and mitochondrial Cyt c release, and decrease Bcl-2 expression in colorectal cancer cells induced by L-OHP.

CONCLUSION

SchA enhances the killing effect of L-OHP on colorectal cancer cells, and the mechanism may be related to the enhancement of intracellular ROS accumulation and the expression of apoptosis-related proteins.

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

Key Words: Schizandrin A; Oxaliplatin; Colorectal cancer; Chemosensitivity

Citation: Yi BS, Ma BQ, Li BZ, Xing YJ. Schizandrin A enhances killing effect of oxaliplatin on colorectal cancer cells. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2022; 30(21): 956-963
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i21/956.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i21.956>

摘要

背景

五味子甲素(schizandrin A, SchA)在多种肿瘤中具有抗癌和逆转多药耐药性的作用,但其对奥沙利铂(oxaliplatin, L-OHP)在结直肠癌细胞的作用并不清楚。

目的

探讨SchA是否能增强L-OHP对结直肠癌细胞的杀伤作用,并分析其机制。

方法

将结直肠癌细胞分为对照组、SchA处理组、L-OHP处理组和SchA+L-OHP联合处理组。用噻唑蓝(methyl thiazolyl tetrazolium, MTT)法检测细胞活力;流式细胞术法检测细胞凋亡;活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)探针检测细胞ROS含量;5,5',6,6'-四氯-1,1',3,3'-四乙基苯并咪唑羧花青碘化物(1,1',3,3'-tetraethyl-5,5',6,6'-tetrachloroimidocarbocyanine iodide, JC-1)探针评估线粒体膜电位变化;Western blot检测B-细胞淋巴瘤-2(B-cell lymphoma 2, Bcl-2)、Bcl-2相关X蛋白(Bcl-2 associated X protein, Bax)、细胞色素c(cytochrome c, Cyt c)和劈开的半胱氨酸蛋白酶-3(cleaved cysteine proteinase-3, cleaved caspase-3)的表达。

结果

与L-OHP处理组比较, SchA +L-OHP联合处理组的结直肠癌细胞的细胞活力明显降低,细胞凋亡明显增加。SchA能增强L-OHP导致的结直肠癌细胞内ROS蓄积、Bax和cleaved caspase-3表达、线粒体Cyt c释放,并降低Bcl-2表达。

结论

SchA增强L-OHP对结直肠癌细胞的杀伤作用,其机制可能与增强细胞内ROS蓄积以及促凋亡相关蛋白表达相关。

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

关键词: 五味子甲素; 奥沙利铂; 结直肠癌; 化疗敏感性

核心提要: 约有30%-50%的结直肠癌患者对其一线化疗药物奥沙利铂(oxaliplatin, L-OHP)不敏感,因此需寻求L-OHP增敏的策略。本研究显示五味子甲素能通过增加

L-OHP诱导的结直肠癌细胞内活性氧簇蓄积和线粒体相关凋亡途径的信号活性来增强L-OHP对细胞的杀伤作用。

文献来源: 易弼顺, 马柏强, 李冰震, 邢永俊. 五味子甲素增强奥沙利铂对结直肠癌细胞的杀伤作用. *世界华人消化杂志* 2022; 30(21): 956-963

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i21/956.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i21.956>

0 引言

结直肠癌是当今世界最常见的癌症之一,其发病率和死亡率呈上升趋势^[1,2]。据报道,全球每年约有90万人死于结直肠癌^[3]。在中国,结直肠癌的发病率约为14.2/10万,死亡率约为7.4/10万,结直肠癌病死率为14.0%^[4]。约70%以上的结直肠癌患者在就诊时即处于进展期,化疗是结直肠癌的基本治疗方法^[5,6],其中奥沙利铂(oxaliplatin, L-OHP)是结直肠癌化疗的一线药物^[7]。其中约有30%-50%的结直肠癌患者对L-OHP化疗应答效果不理想,导致复发甚至病情恶化^[8],因此,寻找提高L-OHP敏感性的策略已成为化疗亟待解决的问题。

据报道^[9],源自中草药的天然活性成分对预防和治疗癌症有益。五味子甲素(schizandrin A, SchA)是一种从北五味子干燥果实中提取的木脂素类化合物,其具有抗炎、免疫调节和肝肾保护等功效^[10-12]。据最近报道^[13-16], SchA(剂量>30 μM)在结肠癌、乳腺癌和肺癌等多种肿瘤中具有抗癌以及逆转p-糖蛋白介导的癌细胞的多药耐药性的作用。但另有研究发现^[17],其在小剂量(<20 μM)时能增强乳腺癌阿霉素(doxorubicin, DOX)耐药细胞MCF-7/DOX对DOX敏感,但其并不影响肝癌DOX耐药细胞(BEL-7402/DOX和HepG2/DOX)以及白血病DOX耐药细胞(K-562/DOX)的DOX敏感性。因此,若要阐明SchA的抗肿瘤作用及其对化疗药物的相互作用应采用不同种类的肿瘤细胞以及不同的SchA剂量范围。本研究主要评估小剂量SchA对L-OHP在结直肠癌细胞的抗肿瘤活性的影响。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 主要试剂: SchA试剂(纯度98%,货号: R094260)购自上海易恩化学技术有限公司; L-OHP试剂(纯度98%,货号: BD146411)购自上海毕得医药科技股份有限公司; 噻唑蓝(methyl thiazolyl tetrazolium, MTT)试剂盒(货号: T6126)购自上海麦克林生化科技有限公司; 异硫氰酸荧光素标记膜联蛋白V/碘化丙啶(fluorescein isothiocyanate labeled annexin V/Propidium iodide, Annexin V-FITC/PI)试剂盒(货号: KGA107)、活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)活性氧检测试剂盒

H₂DCFDA(货号: KGAF018)和5,5',6,6'-四氯-1,1',3,3'-四乙基苯并咪唑羰花青碘化物(1,1',3,3'-tetraethyl-5,5',6,6'-tetrachloroimidacarbocyanine iodide, JC-1)探针线粒体膜电位检测试剂盒(货号: KGA603)购自江苏凯基生物技术股份有限公司; 细胞裂解液(货号: P0013C)、细胞线粒体蛋白分离试剂盒(货号: C3601)、极超敏电化学发光(electro-chemi-luminescence, ECL)试剂盒(货号: P0018FM)、辣根过氧化物酶标记山羊抗兔IgG(H+L)二抗(货号: A0208)、劈开的半胱氨酸蛋白酶-3(cleaved cysteine proteinase-3, cleaved caspase-3)抗体(货号: AC033)、细胞色素c(cytochrome c, Cyt c)(货号: AF2047)、环氧合酶IV(cyclooxygenase IV, COX IV)(货号: AF6549)和β-肌动蛋白(β-actin; 货号: AF5003)抗体购自上海碧云天生物科技有限公司; B细胞淋巴瘤-2(B cell lymphoma-2, Bcl-2)抗体(货号: BS1511)和Bcl-2相关X蛋白(Bcl-2 associated X protein, Bax)抗体(货号: BS6420)均购自南京巴傲得生物科技有限公司。

1.1.2 细胞培养: 结直肠癌细胞系(SW480和HT-29)购自中国科学院上海细胞库, 将其置于含10%胎牛血清(美国PAA公司)的达尔伯克改良伊格尔培养基(dulbecco's modified eagle medium, DMEM)细胞培养液(美国Corning公司)中培养, 培养条件为37 °C和5% CO₂。

1.2 方法

1.2.1 MTT实验检测细胞活性: 当SW480和HT-29细胞处于对数生长期时, 将细胞分别铺在96孔(每孔5000个细胞)板中, 分别给予不同浓度[(0、0.5、1、2、4、8、16) μmol/L]L-OHP、不同浓度[(0、2、4、8、10、20) μmol/L]SchA或2 μmol/L L-OHP联合不同浓度[(4、8、10、20) μmol/L]SchA处理24 h。每孔加入10 μL MTT试剂, 37 °C孵育4 h, 加入二甲基亚砷溶解结晶后, 酶标仪检测各孔450 nm波长处的吸光度值。

1.2.2 流式细胞术检测细胞凋亡: SW480和HT-29细胞分别给予2 μmol/L L-OHP联合10 μmol/L SchA处理24 h。消化收集细胞, 按照Annexin V-FITC/PI试剂盒的说明书步骤, 分别避光孵育Annexin V-FITC和PI试剂各10 min, 最后上流式细胞仪检测细胞凋亡情况。

1.2.3 H₂DCFDA探针检测ROS蓄积: SW480和HT-29细胞分别给予2 μmol/L L-OHP联合10 μmol/L SchA处理24 h, 用磷酸盐缓冲液(phosphate buffer solution, PBS)洗涤2次, 按照ROS活性氧检测试剂盒H₂DCFDA的说明书步骤, 分别避光孵育 H₂DCFDA试剂30 min, PBS洗涤2次后, 荧光显微镜下观察, 并统计荧光强度。

1.2.4 JC-1探针评估线粒体膜电位: SW480和HT-29细胞分别给予2 μmol/L L-OHP联合10 μmol/L SchA处理24 h, 用PBS洗涤2次, 按照JC-1探针线粒体膜电位检测试剂盒

的说明书步骤, 分别避光孵育JC-1染色试剂20 min, PBS洗涤2次后, 荧光显微镜下观察, 并分别统计绿色/红色荧光强度。线粒体膜电位以绿色/红色荧光强度的倒数表示。

1.2.5 Western blot分析: SW480和HT-29细胞分别给予2 μmol/L L-OHP联合10 μmol/L SchA处理24 h。用细胞裂解液裂解细胞并提取总蛋白, 用细胞线粒体蛋白分离试剂盒分别提取细胞浆蛋白与线粒体蛋白。取蛋白按照常规Western blot步骤进行转印。将已转印蛋白的聚偏二氟乙烯膜用5%脱脂奶粉封闭30 min后, 分别室温孵育一抗(Bcl-2、Bax、Cyt c、cleaved caspase-3、COX IV和β-actin; 均1:2000稀释)2 h, 洗膜后, 孵育1:2000稀释的辣根过氧化物酶标记山羊抗兔IgG(H+L)二抗1 h, 再次洗膜后, 用ECL显影系统显像, 并以β-actin为总蛋白和浆蛋白的内参, 以COX IV为线粒体蛋白的内参, 定量目的条带的相对表达量。

统计学处理 数据表示为3个独立实验的平均值±标准差(mean±SD)。使用SPSS 20.0软件进行统计学分析。通过使用单因素方差分析分析组之间的差异, 然后对均数进行Tukey-ramer多重比较检验, $P<0.05$ 则认为差异具备统计学意义。

2 结果

2.1 SchA增强结直肠癌细胞对L-OHP的敏感性 为研究SchA是否影响结直肠细胞的L-OHP敏感性, 本研究首先用梯度浓度的L-OHP处理SW480和HT-29 结直肠癌细胞24 h, 发现L-OHP可浓度依赖性抑制SW480和HT-29的细胞活性, SW480细胞L-OHP的IC₅₀ = 1.76 μmol/L, HT-29细胞L-OHP的IC₅₀ = 2.47 μmol/L(图1A和B)。用梯度浓度的SchA处理SW480和HT-29细胞, 发现在(0-10) μmol/L浓度范围内SchA不影响此俩者的细胞活性(图1C和D)。将SchA[(4-20) μmol/L]和L-OHP(2 μmol/L)联合处理SW480和HT-29 细胞24 h, 用MTT检测, 结果发现, 与单用L-OHP处理组比较, SchA浓度为(8-20) μmol/L时的联合用药组中SW480(图1E)和HT-29(图1F)的细胞活性均明显降低(均 $P<0.05$)。进一步将SchA(10 μmol/L)和L-OHP(2 μmol/L)联合处理SW480和HT-29细胞24 h, 流式细胞术结果显示, 与单用L-OHP处理组比较, SchA能增强L-OHP诱导的SW480(图2A和B)和HT-29(图2C和D)细胞凋亡(均 $P<0.05$)。综上, SchA能增强L-OHP对结直肠癌细胞的杀伤作用。

2.2 SchA增强L-OHP导致的结直肠癌细胞中ROS蓄积 ROS探针结果显示, 与对照组比较, L-OHP(2 μmol/L)能增加SW480(图3A和B)和HT-29(图3C和D)细胞中ROS蓄积水平(均 $P<0.05$), SchA(10 μmol/L)能进一步增强L-OHP诱导的ROS蓄积(均 $P<0.05$)。

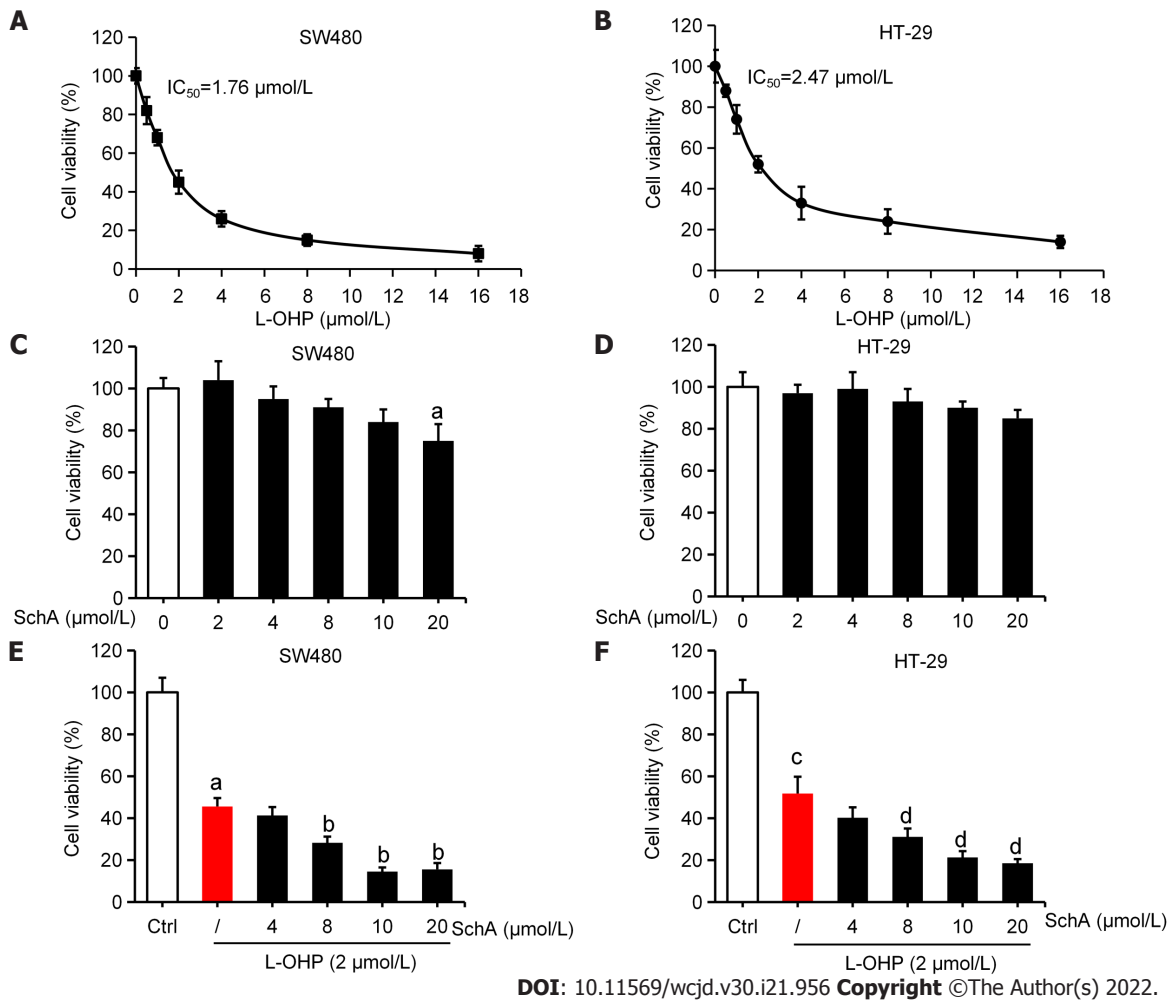


图 1 SchA和L-OHP对结直肠癌细胞的细胞活力的影响. A, B: MTT法检测L-OHP对SW480(A)和HT-29(B)细胞的细胞活力的影响; C, D: MTT法检测SchA对SW480(C)和HT-29(D)细胞的细胞活力的影响. mean $\pm$ SD, $n = 3$, 与0 $\mu\text{mol/L}$ 组相比, ^a $P < 0.05$; E, F: MTT法检测SchA(10 $\mu\text{mol/L}$)联合L-OHP(2 $\mu\text{mol/L}$)对SW480(E)和HT-29(F)细胞的细胞活力的影响. mean $\pm$ SD, $n = 3$, 与对照(Ctrl)组相比, ^a $P < 0.05$, ^c $P < 0.05$, 与单用L-OHP组相比, ^b $P < 0.05$, ^d $P < 0.05$. SchA: 五味子甲素; L-OHP: 奥沙利铂; MTT: 噻唑蓝.

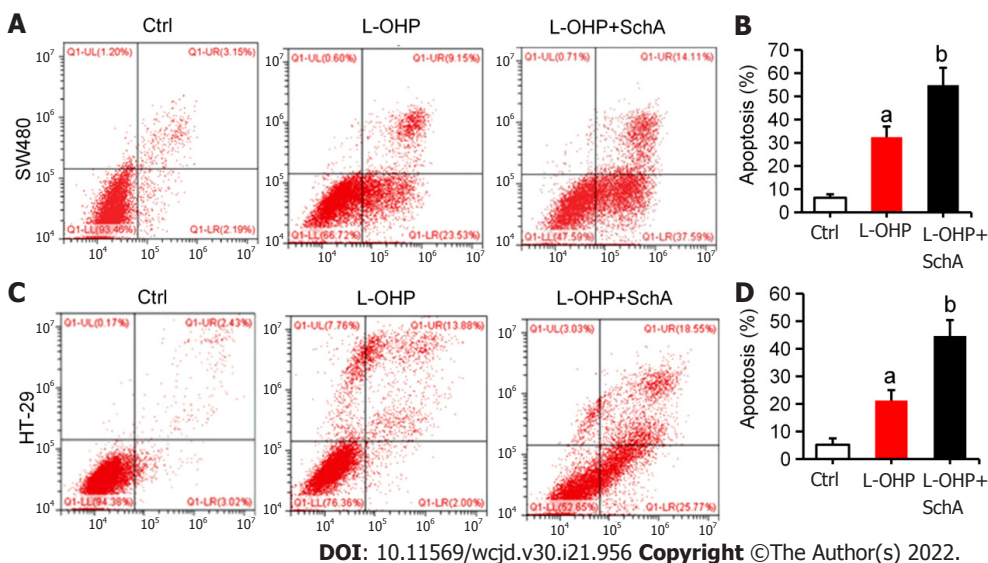
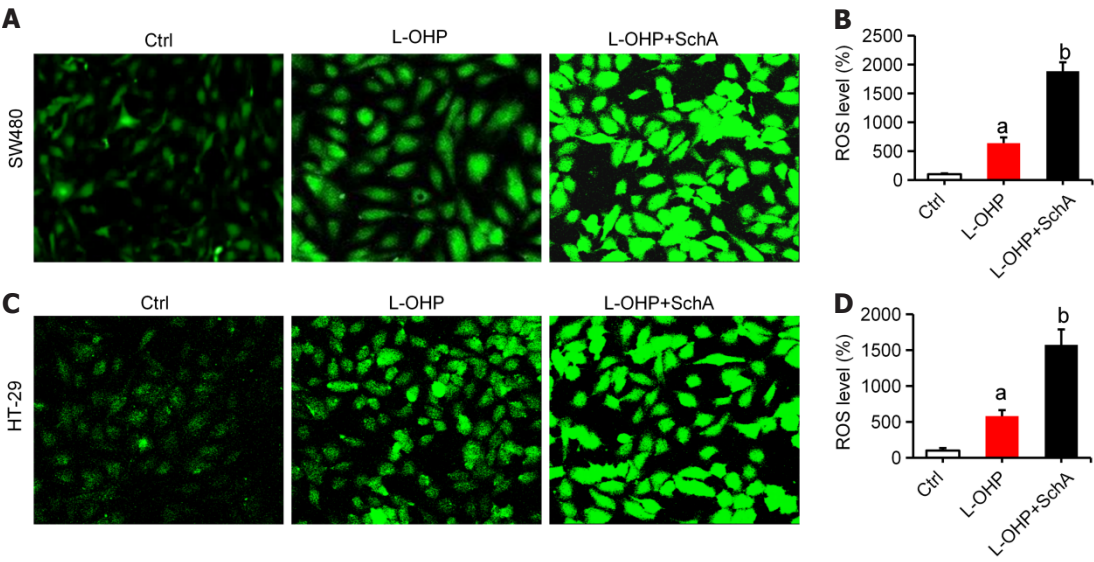
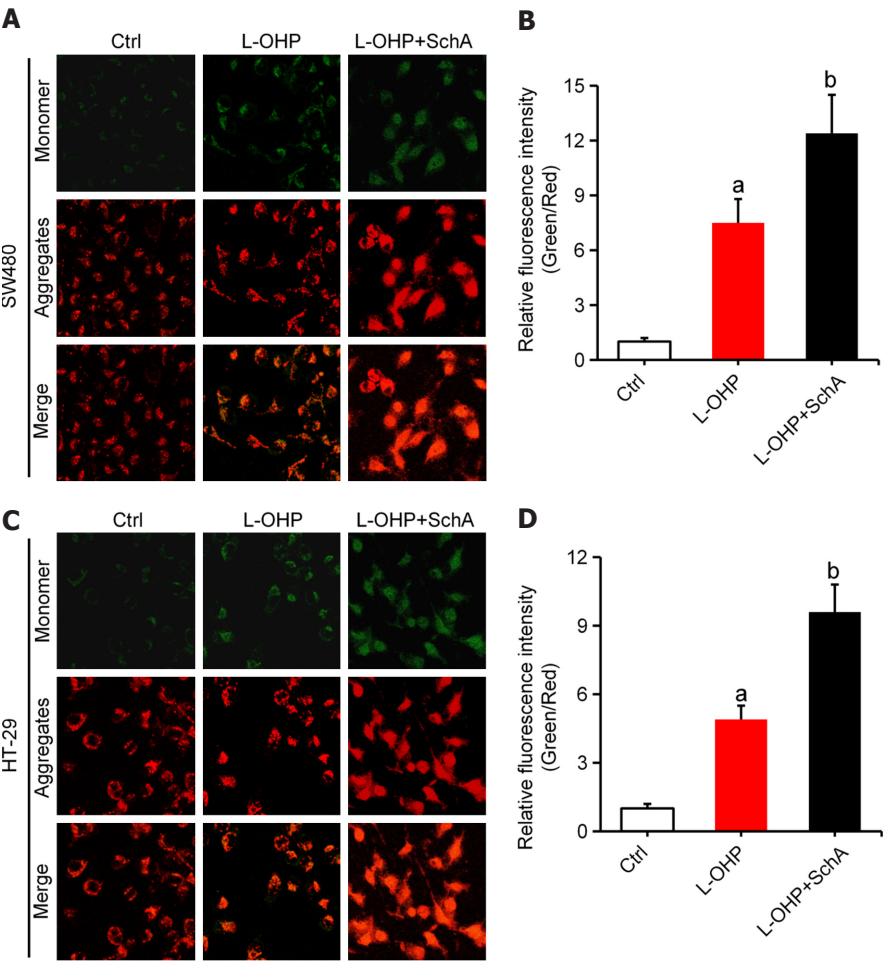


图 2 SchA对L-OHP诱导结直肠癌细胞凋亡的影响. A, B: 流式细胞术检测各组SW480细胞的凋亡. mean $\pm$ SD, $n = 3$, 与对照(Ctrl)组相比, ^a $P < 0.05$, 与单用L-OHP组相比, ^b $P < 0.05$; C, D: 流式细胞术检测各组HT-29细胞的凋亡. mean $\pm$ SD, $n = 3$, 与对照(Ctrl)组相比, ^a $P < 0.05$, 与单用L-OHP组相比, ^b $P < 0.05$. SchA: 五味子甲素; L-OHP: 奥沙利铂.



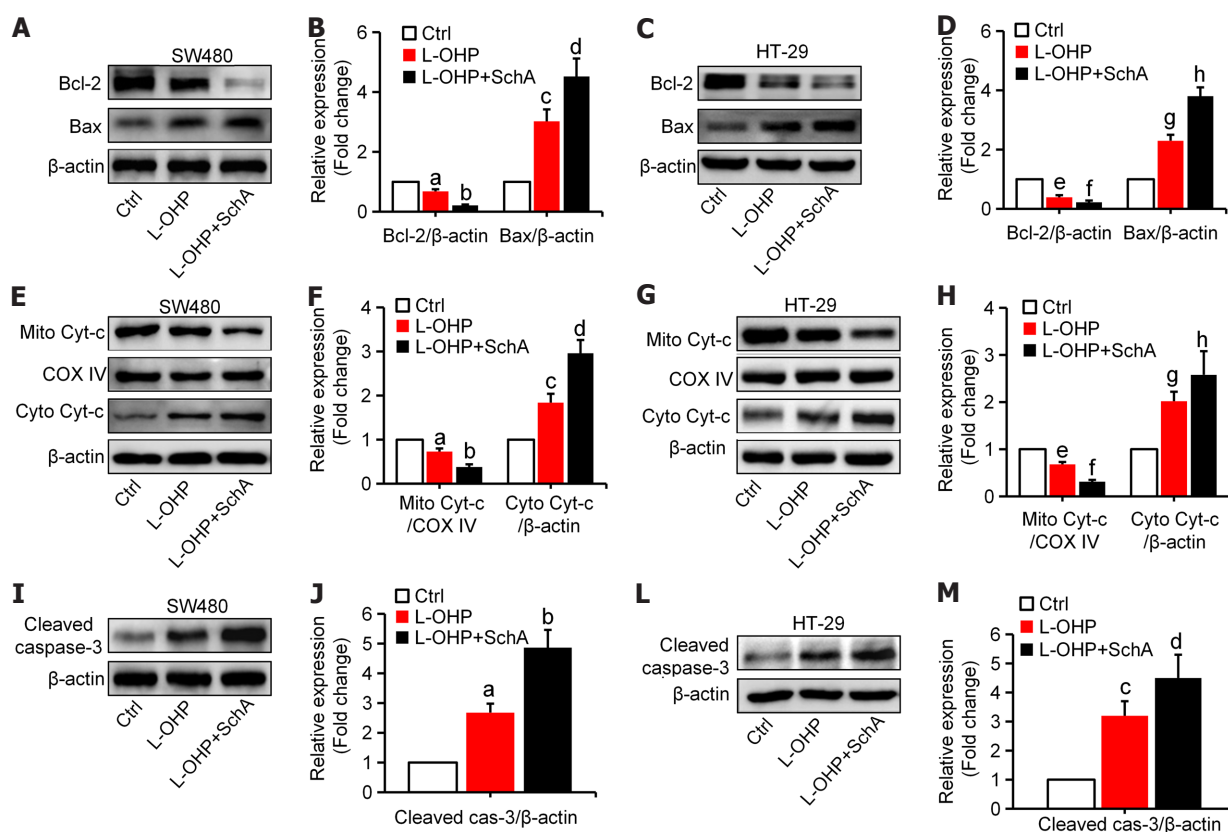
DOI: 10.11569/wcjd.v30.i21.956 Copyright ©The Author(s) 2022.

图 3 SchA增强L-OHP诱导的细胞中ROS蓄积. A, B: H2DCFDA探针检测各组SW480细胞中ROS的水平. mean ± SD, $n = 3$, 与对照(Ctrl)组相比, ^a $P < 0.05$, 与单用L-OHP组相比, ^b $P < 0.05$; C, D: H2DCFDA探针检测各组HT-29细胞中ROS的水平. mean ± SD, $n = 3$, 与对照(Ctrl)组相比, ^a $P < 0.05$, 与单用L-OHP组相比, ^b $P < 0.05$. SchA: 五味子甲素; L-OHP: 奥沙利铂; ROS: 活性氧簇.



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i21.956 Copyright ©The Author(s) 2022.

图 4 SchA对L-OHP诱导的线粒体膜的影响. A, B: 5,5',6,6'-四氯-1,1',3,3'-四乙基苯并咪唑羰花青碘化物(JC-1)探针检测各组SW480细胞中线粒体膜电位水平. mean ± SD, $n = 3$, 与对照(Ctrl)组相比, ^a $P < 0.05$, 与单用L-OHP组相比, ^b $P < 0.05$; C, D: JC-1探针检测各组HT-29细胞中线粒体膜电位水平. mean ± SD, $n = 3$, 与对照(Ctrl)组相比, ^a $P < 0.05$, 与单用L-OHP组相比, ^b $P < 0.05$. SchA: 五味子甲素; L-OHP: 奥沙利铂.



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i21.956 Copyright ©The Author(s) 2022.

图 5 SchA对L-OHP诱导的线粒体凋亡通路相关蛋白表达的影响. A-D: Western blot检测各组SW480(A, B)和HT-29(C, D)细胞中Bcl-2和Bax的表达水平. mean $\pm$ SD, $n = 3$, 与对照(Ctrl)组相比, ^a $P < 0.05$, ^c $P < 0.05$, ^d $P < 0.05$, 与单用L-OHP组相比, ^b $P < 0.05$, ^e $P < 0.05$, ^h $P < 0.05$; E-H: Western blot检测各组SW480(E, F)和HT-29(G, H)细胞中Cyt c释放情况. mean $\pm$ SD, $n = 3$, 与对照(Ctrl)组相比, ^a $P < 0.05$, ^c $P < 0.05$, ^d $P < 0.05$, 与单用L-OHP组相比, ^b $P < 0.05$, ^e $P < 0.05$, ^h $P < 0.05$; I-M: Western blot检测各组SW480(I, J)和HT-29(L, M)细胞中cleaved caspase-3表达水平. mean $\pm$ SD, $n = 3$, 与对照(Ctrl)组相比, ^a $P < 0.05$, ^c $P < 0.05$, 与单用L-OHP组相比, ^b $P < 0.05$, ^d $P < 0.05$. SchA: 五味子甲素; L-OHP: 奥沙利铂; Bcl-2: B-细胞淋巴瘤-2; Bax: Bcl-2相关X蛋白; Cyt c: 细胞色素c; cleaved caspase-3: 裂开的半胱氨酸蛋白酶-3.

2.3 SchA增强L-OHP诱导的结直肠癌细胞中线粒体凋亡信号活性 JC-1探针结果(图4)显示, 与对照组比较, L-OHP(2 μ mol/L)能降低SW480(图4A和B)和HT-29(图4C和D)细胞中线粒体膜电位水平(均 $P < 0.05$); 与单用L-OHP处理组比较, SchA(10 μ mol/L)与L-OHP(2 μ mol/L)联合处理组的SW480(图3B和4A)和HT-29(图3D和4C)细胞中线粒体膜电位水平更低(均 $P < 0.05$). 进一步用Western blot检测线粒体凋亡相关蛋白的表达, 结果(图5)显示, 与对照组比较, L-OHP(2 μ mol/L)能降低SW480(图5A, B, E, F, I, J)和HT-29(图5C, D, G, H, L, M)细胞中Bcl-2和线粒体Cyt c表达水平并增加Bax、细胞浆Cyt c和cleaved caspase-3表达水平(均 $P < 0.05$); 与单用L-OHP处理组比较, SchA(10 μ mol/L)与L-OHP(2 μ mol/L)联合处理组SW480(图5A, B, E, F, I, J)和HT-29(图5C, D, G, H, L, M)细胞中Bcl-2和线粒体Cyt c表达水平明显降低且Bax、细胞浆Cyt c和cleaved caspase-3表达水平明显增高(均 $P < 0.05$).

3 讨论

结直肠癌是我国最常见的癌症之一. 近几十年来, L-OHP一直被用作结直肠癌治疗的一线药物^[7]. 临床使用发现, L-OHP对部分转移性或耐药性的结直肠癌患者的客观缓解率并不理想^[8]. 因此, 提高L-OHP的化疗敏感性至关重要. 近些年, 研究显示许多来源于天然中草药的小分子化合物能在肿瘤的放化疗中发挥增敏效应^[18,19]. SchA是一种从北五味子提取的活性化合物, 累积的证据表明它对多种癌细胞具有抗肿瘤活性^[12-16], 且已被发现能增强阿霉素和吉非替尼等药物效应^[17,20]. 然而, SchA对结直肠癌细胞的L-OHP敏感性的影响以及机制并不清楚. 本研究显示了低剂量(不影响结直肠细胞活性的剂量)的SchA即可表现出增强结直肠癌细胞对L-OHP的敏感性, 提示了SchA在结直肠癌细胞中的L-OHP增敏效应.

本研究探索了SchA对L-OHP的增敏的机制. 众所周知, 化疗药物常通过促使过量ROS生成来诱导肿瘤细胞

的凋亡, 同样高水平的ROS也能提高化疗药物的杀伤效果^[21]. 且已有直接的证据表明增强ROS生成水平能增加L-OHP对结直肠癌细胞诱导的凋亡^[22-24]. 本研究结果也显示, 相对于单用L-OHP处理组, 在SchA+L-OHP联用组结直肠细胞中ROS生成水平上升伴随着凋亡增加, 这一结果提示, SchA在结直肠癌细胞中对L-OHP的增敏效应是通过增强其诱导ROS介导的凋亡来实现的. 本研究进一步对SchA增强L-OHP诱导ROS介导下游的结直肠癌细胞凋亡的途径进行了探索. 线粒体凋亡途径是细胞凋亡的主要途径之一. 过量ROS蓄积可诱导线粒体膜电位下降、Cyt c释放最终导致凋亡的发生^[22-24, 25, 26]. 本研究显示, SchA在结直肠癌细胞中能促进L-OHP诱导凋亡, 表现为更低的线粒体膜电位(绿/红荧光高)、Cyt c释放增多、Bax和cleaved caspase-3表达增加以及Bcl-2表达降低, 说明SchA能增强L-OHP诱导的线粒体凋亡信号.

4 结论

总之, 本研究表明SchA能增强L-OHP对结直肠癌细胞的杀伤作用, 其机制可能与增加ROS生成以及启动线粒体凋亡相关信号有关.

文章亮点

实验背景

奥沙利铂(oxaliplatin, L-OHP)是结直肠癌患者的一线化疗药物, 但约30%-50%的患者对L-OHP敏感性不理想, 因此, 急需寻找能提高结直肠癌的L-OHP敏感性的策略.

实验动机

据报道, 五味子甲素(schizandrin A, SchA)在不同种类的肿瘤细胞中可能具有化疗增敏作用, 而目前并不清楚其是否在结直肠癌中具有化疗增敏作用.

实验目标

本研究评估SchA对结直肠癌L-OHP敏感性的影响.

实验方法

用噻唑蓝法筛选SW480和HT-29细胞的L-OHP的处理浓度后, 再分别选用L-OHP以及SchA+L-OHP处理SW480和HT-29细胞24 h. 分别检测处理后的结直肠癌细胞的细胞活力、细胞凋亡、细胞内活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)含量、线粒体膜电位以及凋亡相关蛋白表达.

实验结果

SchA能增加L-OHP对结直肠癌细胞的杀伤效力和细胞

内ROS蓄积并增强细胞中线粒体凋亡信号活性.

实验结论

SchA能增强结直肠癌细胞对L-OHP敏感性.

展望前景

SchA可能是潜在的可应用于结直肠癌患者L-OHP化疗的增敏剂.

5 参考文献

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 394-424 [PMID: 30207593 DOI: 10.3322/caac.21492]
- Inadomi J, Jung B. Colorectal Cancer-Recent Advances and Future Challenges. *Gastroenterology* 2020; 158: 289-290 [PMID: 31926588 DOI: 10.1053/j.gastro.2019.12.013]
- Downing A, Hall P, Birch R, Lemmon E, Affleck P, Rossington H, Boldison E, Ewart P, Morris EJA. Data Resource Profile: The COloRECTal cancer data repository (CORECT-R). *Int J Epidemiol* 2021; 50: 1418-1418k [PMID: 34255059 DOI: 10.1093/ije/dyab122]
- Zhu J, Tan Z, Hollis-Hansen K, Zhang Y, Yu C, Li Y. Epidemiological Trends in Colorectal Cancer in China: An Ecological Study. *Dig Dis Sci* 2017; 62: 235-243 [PMID: 27796769 DOI: 10.1007/s10620-016-4362-4]
- Kim JH. Chemotherapy for colorectal cancer in the elderly. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 5158-5166 [PMID: 25954089 DOI: 10.3748/wjg.v21.i17.5158]
- Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, Kasi PM, Wallace MB. Colorectal cancer. *Lancet* 2019; 394: 1467-1480 [PMID: 31631858 DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32319-0]
- Cassidy J, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, Koski S, Lichinitser M, Yang TS, Rivera F, Couture F, Sirén F, Saltz L. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2006-2012 [PMID: 18421053 DOI: 10.1200/JCO.2007.14.9898]
- Ergun Y, Acikgoz Y, Bal O, Ucar G, Dirikoc M, Caliskan Yildirim E, Akdeniz N, Uncu D. KRAS codon 12 and 13 mutations may guide the selection of irinotecan or oxaliplatin in first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Expert Rev Mol Diagn* 2019; 19: 1131-1140 [PMID: 31718325 DOI: 10.1080/14737159.2019.1693266]
- Xiang Y, Guo Z, Zhu P, Chen J, Huang Y. Traditional Chinese medicine as a cancer treatment: Modern perspectives of ancient but advanced science. *Cancer Med* 2019; 8: 1958-1975 [PMID: 30945475 DOI: 10.1002/cam4.2108]
- Jeong MJ, Kim SR, Jung UJ. Schizandrin A supplementation improves nonalcoholic fatty liver disease in mice fed a high-fat and high-cholesterol diet. *Nutr Res* 2019; 64: 64-71 [PMID: 30802724 DOI: 10.1016/j.nutres.2019.01.001]
- Zhou F, Wang M, Ju J, Wang Y, Liu Z, Zhao X, Yan Y, Yan S, Luo X, Fang Y. Schizandrin A protects against cerebral ischemia-reperfusion injury by suppressing inflammation and oxidative stress and regulating the AMPK/Nrf2 pathway regulation. *Am J Transl Res* 2019; 11: 199-209 [PMID: 30787979]
- Cui L, Zhu W, Yang Z, Song X, Xu C, Cui Z, Xiang L. Evidence of anti-inflammatory activity of Schizandrin A in animal models of acute inflammation. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2020; 393: 2221-2229 [PMID: 32076762 DOI: 10.1007/s00210-020-01837-x]
- Chen BC, Tu SL, Zheng BA, Dong QJ, Wan ZA, Dai QQ. Schizandrin A exhibits potent anticancer activity in colorectal

- cancer cells by inhibiting heat shock factor 1. *Biosci Rep* 2020; 40 [PMID: 32110802 DOI: 10.1042/BSR20200203]
- 14 Chen L, Ren LQ, Liu Z, Liu X, Tu H, Huang XY. Bio-informatics and in Vitro Experiments Reveal the Mechanism of Schisandrin A Against MDA-MB-231 cells. *Bioengineered* 2021; 12: 7678-7693 [PMID: 34550868 DOI: 10.1080/21655979.2021.1982307]
 - 15 Zhu L, Wang Y, Lv W, Wu X, Sheng H, He C, Hu J. Schisandrin A can inhibit non-small cell lung cancer cell proliferation by inducing cell cycle arrest, apoptosis and autophagy. *Int J Mol Med* 2021; 48 [PMID: 34643254 DOI: 10.3892/ijmm.2021.5047]
 - 16 Huang M, Jin J, Sun H, Liu GT. Reversal of P-glycoprotein-mediated multidrug resistance of cancer cells by five schizandrins isolated from the Chinese herb *Fructus Schizandrae*. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008; 62: 1015-1026 [PMID: 18270702 DOI: 10.1007/s00280-008-0691-0]
 - 17 Zhang ZL, Jiang QC, Wang SR. Schisandrin A reverses doxorubicin-resistant human breast cancer cell line by the inhibition of P65 and Stat3 phosphorylation. *Breast Cancer* 2018; 25: 233-242 [PMID: 29181822 DOI: 10.1007/s12282-017-0821-9]
 - 18 Wu X, Li Q, Feng Y, Ji Q. Antitumor Research of the Active Ingredients from Traditional Chinese Medical Plant *Polygonum Cuspidatum*. *Evid Based Complement Alternat Med* 2018; 2018: 2313021 [PMID: 30584449 DOI: 10.1155/2018/2313021]
 - 19 Ye YT, Zhong W, Sun P, Wang D, Wang C, Hu LM, Qian JQ. Apoptosis induced by the methanol extract of *Salvia miltiorrhiza* Bunge in non-small cell lung cancer through PTEN-mediated inhibition of PI3K/Akt pathway. *J Ethnopharmacol* 2017; 200: 107-116 [PMID: 28088493 DOI: 10.1016/j.jep.2016.12.051]
 - 20 Xian H, Feng W, Zhang J. Schisandrin A enhances the efficacy of gefitinib by suppressing IKK β /NF- κ B signaling in non-small cell lung cancer. *Eur J Pharmacol* 2019; 855: 10-19 [PMID: 31028739 DOI: 10.1016/j.ejphar.2019.04.016]
 - 21 Kleih M, Böpple K, Dong M, Gaißler A, Heine S, Olayioye MA, Aulitzky WE, Essmann F. Direct impact of cisplatin on mitochondria induces ROS production that dictates cell fate of ovarian cancer cells. *Cell Death Dis* 2019; 10: 851 [PMID: 31699970 DOI: 10.1038/s41419-019-2081-4]
 - 22 Yue T, Zuo S, Bu D, Zhu J, Chen S, Ma Y, Ma J, Guo S, Wen L, Zhang X, Hu J, Wang Y, Yao Z, Chen G, Wang X, Pan Y, Wang P, Liu Y. Aminoxyacetic acid (AOAA) sensitizes colon cancer cells to oxaliplatin via exaggerating apoptosis induced by ROS. *J Cancer* 2020; 11: 1828-1838 [PMID: 32194794 DOI: 10.7150/jca.35375]
 - 23 Cao P, Xia Y, He W, Zhang T, Hong L, Zheng P, Shen X, Liang G, Cui R, Zou P. Enhancement of oxaliplatin-induced colon cancer cell apoptosis by alantolactone, a natural product inducer of ROS. *Int J Biol Sci* 2019; 15: 1676-1684 [PMID: 31360110 DOI: 10.7150/ijbs.35265]
 - 24 Kim BR, Jeong YA, Jo MJ, Park SH, Na YJ, Kim JL, Jeong S, Yun HK, Kang S, Lee DH, Oh SC. Genipin Enhances the Therapeutic Effects of Oxaliplatin by Upregulating BIM in Colorectal Cancer. *Mol Cancer Ther* 2019; 18: 751-761 [PMID: 30787174 DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-18-0196]
 - 25 Wang X, Lu X, Zhu R, Zhang K, Li S, Chen Z, Li L. Betulinic Acid Induces Apoptosis in Differentiated PC12 Cells Via ROS-Mediated Mitochondrial Pathway. *Neurochem Res* 2017; 42: 1130-1140 [PMID: 28124213 DOI: 10.1007/s11064-016-2147-y]
 - 26 Cui L, Bu W, Song J, Feng L, Xu T, Liu D, Ding W, Wang J, Li C, Ma B, Luo Y, Jiang Z, Wang C, Chen J, Hou J, Yan H, Yang L, Jia X. Apoptosis induction by alantolactone in breast cancer MDA-MB-231 cells through reactive oxygen species-mediated mitochondrion-dependent pathway. *Arch Pharm Res* 2018; 41: 299-313 [PMID: 29214600 DOI: 10.1007/s12272-017-0990-2]

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角码号。如马连生^[1]报告……,研究^[2-5]认为……;PCR方法敏感性高^[6,7]。文献序号作正文叙述时,用与正文同号的数字并排,如本实验方法见文献[8]。所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准,通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献,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。

血清PG、G-17、CDH-17检测联合窄带成像放大内镜在鉴别早期胃癌及癌前病变中的价值研究

潘杰, 雷李美

潘杰, 浙江中医药大学 浙江省杭州市 310053

潘杰, 雷李美, 丽水市人民医院全科医学科 浙江省丽水市 323000

潘杰, 主治医师, 主要从事慢性病、老年病、多病共存及未分化疾病的诊治。

作者贡献分布: 潘杰负责本研究的设计、实验和文章撰写; 雷李美负责本研究的数据分析。

通讯作者: 潘杰, 主治医师, 323000, 浙江省丽水市莲都区大众街15号, 丽水市人民医院全科医学科. wu93834316721@163.com

收稿日期: 2022-06-27

修回日期: 2022-08-11

接受日期: 2022-10-24

在线出版日期: 2022-11-08

Value of serum pepsinogen, gastrin, and cadherin-17 detection combined with narrowband imaging magnifying endoscopy in distinguishing early gastric cancer and precancerous lesions

Jie Pan, Li-Mei Lei

Jie Pan, Zhejiang Chinese Medicine University, Hangzhou 310053, Zhejiang Province, China

Jie Pan, Li-Mei Lei, General Medicine Department of Lishui People's Hospital, Lishui 323000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Jie Pan, Attending Doctor, General Medicine Department of Lishui People's Hospital, No. 15 Dazhong Road, Liandu District, Lishui 323000, Zhejiang Province, China. wu93834316721@163.com

Received: 2022-06-27

Revised: 2022-08-11

Accepted: 2022-10-24

Published online: 2022-11-08

Abstract

BACKGROUND

The early screening of cancer has always been the focus of cancer research. As a common cancer in the world, gastric cancer has had a high incidence rate and mortality for many years, and canceration is difficult to detect. Current detection methods are not ideal for early detection of gastric cancer and precancerous lesions.

AIM

To assess the value of detection of serum pepsinogen (PG), gastrin (G-17), and hepato-intestinal cadherin-17 (CDH-17) combined with narrowband imaging magnifying endoscopy in the identification of early gastric cancer and precancerous lesions.

METHODS

The clinical data of patients with early gastric cancer (106 cases) and precancerous lesions (134 cases) at our hospital from January 2018 to January 2021 were retrospectively analyzed. All patients underwent narrow-band imaging magnifying endoscopy and detection of serum PG (including PG I and PG II), G-17, and CDH-17 levels. The sensitivity, specificity, and accuracy of PG, G-17, CDH-17, and narrow-band imaging magnifying endoscopy, alone and in combination, in the diagnosis of early gastric cancer and precancerous lesions were calculated.

RESULTS

In the early gastric cancer group, the incidence of lesions with border limits, mucosal microvascular irregularities, irregular surface ducts, and increased glandular spacing as detected by narrow-band imaging magnifying endoscopy was higher than that in the precancerous lesion group ($P < 0.05$). The diagnostic coincidence rates of magnifying endoscopy for early gastric cancer and precancerous lesions were 83.02% and 85.07%, respectively, and the difference

was not statistically significant ($P > 0.05$). Serum PG I level in the early gastric cancer group was lower than that of the precancerous lesion group, but there was no significant difference in serum PG II between the two groups ($P > 0.05$); serum G-17 and CDH-17 levels were higher than those of the precancerous lesion group ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference in the diagnostic coincidence rates of serum PGI, G-17, and CDH-17 alone ($P > 0.05$). The sensitivity, specificity and accuracy of serum PG I, G-17, and CDH-17 combined with narrow-band imaging magnifying endoscopy in the diagnosis of early gastric cancer and precancerous lesions were higher than those of any serum index alone (PG I /G-17/CDH-17) or narrowband imaging magnifying endoscopy alone ($P < 0.05$).

CONCLUSION

The detection of serum PG, G-17, and CDH-17 combined with narrow-band imaging magnifying endoscopy has high sensitivity, specificity, and accuracy in the differential diagnosis of early gastric cancer and precancerous lesions.

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

Key Words: PG; G-17; CDH-17; Narrowband imaging magnifying endoscopy; Early gastric cancer; Precancerous lesions

Citation: Pan J, Lei LM. Value of serum pepsinogen, gastrin, and cadherin-17 detection combined with narrowband imaging magnifying endoscopy in distinguishing early gastric cancer and precancerous lesions. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2022; 30(21): 964-970
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i21/964.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i21.964>

摘要

背景

癌症的早期筛查一直是癌症研究领域的重点, 胃癌作为全世界常见的癌症, 发病率和死亡率常年居高不下, 且癌变不易察觉, 目前的检测方法对早期发现胃癌和癌前病变效果不理想。

目的

探讨血清胃蛋白酶原(pepsinogen, PG)、胃泌素17(gastrin-17, G-17)、肝肠钙黏连蛋白-17(cadherin-17, CDH-17)检测联合窄带成像放大内镜在鉴别早期胃癌及癌前病变中的价值。

方法

回顾性分析2018-01/2021-01我院早期胃癌患者(106例)及癌前病变患者(134例)的临床资料, 所有患者均行窄带成像放大内镜检查, 并检测血清PG(包括PG I、PG II)、G-17、CDH-17水平。分析PG、G-17、CDH-17和窄带成像放大内镜单独和联合诊断早期胃癌、癌前病变的敏感度、特异度、准确度。

结果

早期胃癌组的窄带成像放大内镜检查中, 病灶有边界、黏膜微血管不规则、表层腺管不规则、腺间距增大发生率高于癌前病变组($P < 0.05$); 窄带成像放大内镜对早期胃癌、癌前病变诊断符合率分别为83.02%、85.07%, 差异无统计学意义; 早期胃癌组的血清PG I水平低于癌前病变组, 血清G-17、CDH-17水平高于癌前病变组($P < 0.05$), 两组血清PG II无明显差异; 血清PG I、G-17、CDH-17单独诊断符合率差异无统计学意义; 血清PG I、G-17、CDH-17联合窄带成像放大内镜诊断早期胃癌、癌前病变的灵敏度、特异度、准确度高于单独血清(PG I /G-17/CDH-17)诊断或单独窄带成像放大内镜($P < 0.05$)。

结论

血清PG、G-17、CDH-17检测联合窄带成像放大内镜鉴别诊断早期胃癌及癌前病变的敏感度、特异度、准确度较高, 具有较高应用价值。

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

关键词: PG; G-17; CDH-17; 窄带成像放大内镜; 早期胃癌; 癌前病变

核心提要: 胃蛋白酶原(pepsinogen, PG)、胃泌素17(gastrin-17, G-17)、肝肠钙黏连蛋白-17(cadherin-17, CDH-17)检测联合窄带成像放大内镜鉴别, 充分发挥各自的早检优势, 取长补短, 对胃癌早期和癌前病变检测的灵敏度、特异性均大大提高, 具有较高应用价值。

文献来源: 潘杰, 雷李美. 血清PG、G-17、CDH-17检测联合窄带成像放大内镜在鉴别早期胃癌及癌前病变中的价值研究. *世界华人消化杂志* 2022; 30(21): 964-970

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i21/964.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i21.964>

0 引言

胃癌是发病率较高的消化道恶性肿瘤, 发病率占全球癌症发病率的6.8%, 全球每年新发病例约为95.1万, 死亡病例约72.3万^[1]。我国其发病率和死亡率仅次于肺癌, 高居第2位, 成为沉重的公共卫生负担。我国多数胃癌患者发现时已发展成进展期胃癌, 预后差, 5年生存率仅为33%左右^[2]。提高早期胃癌的鉴别诊断水平是改善胃癌患者预后的关键。窄带成像放大内镜是新型光学增强成像技术, 能够清晰显示病变部位黏膜表层形态、微血管状态, 提高黏膜毛细血管的成像质量, 为鉴别诊断癌前病变和早期胃癌提供影像依据^[3]。既往多项研究^[5-7]显示, 相较于传统内镜, 窄带成像放大内镜能够显著提高诊断早期

胃癌的效能. 但当前窄带成像放大内镜诊断早期胃癌仍未形成统一的标准. 此外, 早期病变不典型或受图像处理因素的影响, 窄带成像放大内镜鉴别诊断早期胃癌、癌前病变存在一定的难度. 随着胃癌的发生发展, 患者血清胃蛋白酶原(pepsinogen, PG)、胃泌素17(gastrin-17, G-17)、肝肠钙黏连蛋白-17(cadherin-17, CDH-17)会发生改变, 将血清PG、G-17、CDH-17联合窄带成像放大内镜对提高早期胃癌、癌前病变的鉴别诊断效果有一定的作用. 因此, 本研究观察了血清PG、G-17、CDH-17检测联合窄带成像放大内镜在鉴别早期胃癌及癌前病变中的价值, 报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 回顾性分析2018-01/2021-01我院早期胃癌患者(106例)及癌前病变患者(134例)的临床资料. 纳入标准: (1)符合《中国早期胃癌筛查及内镜共识意见(2014年, 长沙)》^[8]相关诊断标准, 且经病理检查确诊为早期胃癌、癌前病变; (2)初诊患者; (3)未接受放化疗、药物治疗等; (4)未进行手术治疗; (5)无窄带成像放大内镜禁忌症; (6)签署同意书. 排除标准: (1)合并严重造血系统疾病; (2)1周内使用非甾体类药物; (3)严重心、肝、肺功能不全; (4)合并消化道梗阻、穿孔、出血; (5)合并肺部感染; (6)不耐受检查者. 早期胃癌组男58例, 女48例, 年龄36-76岁, 平均(53.06±7.99)岁. 癌前病变组男70例, 女64例, 年龄34岁-77岁, 平均(52.95±8.03)岁. 两组性别、年龄差异不明显, 有可比性. 本研究经医院伦理委员会审批通过.

1.2 方法

1.2.1 实验室检查: 空腹采集静脉血液5 mL, 3000 r/min离心10 min, 取血清冻存待测. 使用酶联免疫吸附法检测PG、G-17、CDH-17水平, PG、G-17 ELISA试剂盒为英国Abcam, CDH-17 ELISA试剂盒为美国USCN.

1.2.2 窄带成像放大内镜检查: 仪器为日本奥林巴斯260内镜, 检查前禁食禁水8 h, 检查前30 min给予盐酸达克罗宁胶浆(扬子江药业集团有限公司, 国药准字H20041523, 规格: 0.1 g: 10 mL)10 mL口服. 内镜探入胃腔, 常规行白光内镜检查, 找到可疑病灶后, 切换至窄带成像技术(NBI)模式, 逐渐放大观察病灶与邻近组织的关系、病灶的形态、黏膜表层微血管形态、胃小凹结构. 早期胃癌诊断标准: (1)胃黏膜下的微血管呈不规则或消失; (2)胃黏膜结构不规则或消失; 符合上述至少一项视为早期胃癌.

1.2.3 病理检查: 胃镜下常规取胃窦、胃体处2块黏膜组织; 胃镜下有发红、发白、形态隆起或凹陷的异常

病变处, 常规取黏膜组织; 可疑病变者, 进行靶向活检或内镜下黏膜剥离. 将病理组织固定在10%福尔马林液中, 制备成石蜡片, 由医师对病理进行诊断.

1.3 观察指标 (1)观察早期胃癌、癌前病变患者的窄带成像放大内镜征象; (2)观察早期胃癌、癌前病变患者的血清PG、G-17、CDH-17水平; (3)观察血清PG、G-17、CDH-17联合窄带成像放大内镜诊断结果.

统计学处理 用SPSS 25.0统计学软件分析, 计量资料用mean±SD表示, 行 t 检验, 计数资料用%表示, 行 χ^2 检验, 采用(receiver operator characteristic curve, ROC)分析血清PG、G-17、CDH-17的诊断效能, $P<0.05$ 表示有统计学意义.

2 结果

2.1 早期胃癌、癌前病变患者的窄带成像放大内镜征象比较 早期胃癌组的窄带成像放大内镜检查中, 有边界、黏膜微血管不规则、表层腺管不规则、腺间距增大发生率高于癌前病变组($P<0.05$), 见表1. 提示, 早期胃癌病变窄带成像放大内镜征象: 多数病灶有边界、黏膜微血管及表层腺管紊乱、腺间距增大; 胃癌前病变窄带成像放大内镜征象: 多数病灶无边界, 黏膜微血管较规则, 部分病灶表层腺体紊乱、腺间距增大.

2.2 窄带成像放大内镜对早期胃癌、癌前病变的诊断结果 窄带成像放大内镜对早期胃癌、癌前病变诊断符合率分别为83.02%、85.07%, 差异无统计学意义, 见表2. 提示, 窄带成像放大内镜对部分早期胃癌漏诊(16.98%), 对部分癌前病变(11.94%)作出过度诊断, 即诊断为胃癌.

2.3 早期胃癌、癌前病变患者的血清PG、G-17、CDH-17水平比较 早期胃癌组的血清PG I水平低于癌前病变组, 血清G-17、CDH-17水平高于癌前病变组($P<0.05$), 两组血清PG II无明显差异, 见表3. 提示, 低PG I水平、高G-17、CDH-17水平的患者存在较高的胃癌变风险.

2.4 血清PG I、G-17、CDH-17诊断的ROC曲线分析 血清PG I、G-17、CDH-17诊断早期胃癌、癌前病变的ROC曲线分析显示, 血清PG I、G-17、CDH-17单独诊断符合率差异无统计学意义, 见表4.

2.5 血清PG I、G-17、CDH-17联合窄带成像放大内镜的诊断结果 早期胃癌联合诊断: 窄带成像放大内镜诊断为早期胃癌或PG I、G-17、CDH-17三项全阳性+窄带成像放大内镜诊断为非早期胃癌. 血清PG I、G-17、CDH-17联合窄带成像放大内镜诊断早期胃癌、癌前病变的灵敏度、特异度、准确度高于单独血清(PG I/G-17/CDH-17)诊断或单独窄带成像放大内镜

表 1 早期胃癌、癌前病变患者的窄带成像放大内镜征象比较[n(%)]

组别	n	有边界限	黏膜微血管不规则	表层腺管不规则	腺间距增大
早期胃癌组	106	104(98.11)	94(88.68)	86(81.13)	92(86.79)
癌前病变组	134	48(35.82)	26(19.40)	70(52.24)	64(47.76)
χ^2		98.893	113.613	21.718	39.632
P		0.000	0.000	0.000	0.000

表 2 窄带成像放大内镜对早期胃癌、癌前病变的诊断结果[n(%)]

组别	n	窄带成像放大内镜诊断结果		
		早期胃癌	癌前病变	不明确
早期胃癌组	106	88(83.02)	14(13.21)	4(3.77)
癌前病变组	134	16(11.94)	114(85.07)	4(2.98)
χ^2		126.425		
P		0.000		

表 3 早期胃癌、癌前病变患者的血清PG、G-17、CDH-17水平比较(mean ± SD)

组别	n	PG I (ng/mL)	PG II (ng/mL)	G-17(pmol/L)	CDH-17(pg/mL)
早期胃癌组	106	46.73 ± 4.21	12.03 ± 4.90	21.57 ± 2.05	65.54 ± 6.39
癌前病变组	134	57.12 ± 5.39	11.29 ± 5.35	12.16 ± 1.17	58.71 ± 5.27
t		16.297	1.104	44.732	9.074
P		0.000	0.116	0.000	0.000

PG: 胃蛋白酶原; G-17: 胃泌素17; CDH-17: 肝肠钙黏连蛋白-17.

表 4 血清PG I、G-17、CDH-17诊断的ROC曲线分析

组别	截断值	曲线下面积	早期胃癌诊断符合	癌前病变诊断符合
PG I	41.63 ng/mL	0.739	77.36(82/106)	80.60(108/134)
G-17	23.02 pmol/L	0.672	71.70(76/106)	79.10(106/134)
CDH-17	67.95 pg/mL	0.653	75.47(80/106)	77.61(104/134)
χ^2			0.935	0.361
P			0.626	0.835

PG: 胃蛋白酶原; G-17: 胃泌素17; CDH-17: 肝肠钙黏连蛋白-17; ROC: 受试者工作特征曲线.

($P < 0.05$), 见表5、图1.

3 讨论

胃癌起源于胃黏膜上皮病变, 病变早期的肿瘤组织侵袭至黏膜层或黏膜下层, 未达肌层, 且无转移灶, 预后较好, 术后5年生存率可高达90%; 若肿瘤组织侵袭至肌层, 则术后5年生存率降低至50%-60%; 肿瘤组织侵袭至浆膜层、浆膜外, 5年生存率降低至不足20%^[9]. 胃癌前病变是正常胃黏膜向胃癌转化的重要阶段, 包括肠上皮化生、异型增生, 其中胃黏膜上皮中重度不典型增生、不

完全性肠上皮化生具有高度恶化风险^[10]. 对早期胃癌、癌前病变的诊断对预后有重要的意义.

一般情况下, 早期胃癌与正常组织的黏膜血管结构存在差异, 使窄带成像放大内镜能够有效鉴别早期胃癌、癌前病变. 窄带成像放大内镜是新型内镜技术, 具有以下优点: (1)清晰显示病变部位及周围黏膜内微血管的形态、血管走行, 易于识别异常组织; (2)能够详细观察黏膜表面及病变的精细结构、腺管开口分型; (3)显示平坦型病变或微小病变, 指导靶向活检; (4)窄带成像的窄带光波难扩散, 能被血液吸收, 从而能够清晰显示黏

表 5 血清PG、G-17、CDH-17联合窄带成像放大内镜的诊断结果

组别	灵敏度	特异度	准确度
血清(PG I /G-17/CDH-17)	79.25%(84/106)	82.09%(110/134)	80.83%(194/240)
窄带成像放大内镜	83.02%(88/106)	85.07%(114/134)	84.17%(202/240)
联合诊断	94.34%(100/106)	95.52%(132/134)	95.00%(228/240)
χ^2	10.573	20.228	22.789
P	0.005	0.000	0.000

PG: 胃蛋白酶原; G-17:胃泌素17; CDH-17: 肝肠钙黏连蛋白-17.

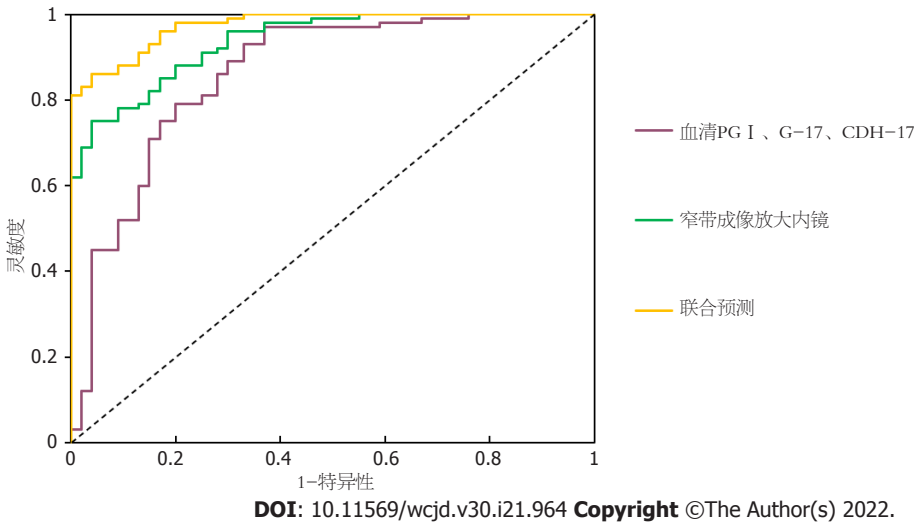


图 1 血清PG I、G-17、CDH-17联合窄带成像放大内镜的诊断ROC曲线. PG I: 胃蛋白酶原 I; G-17: 胃泌素17; CDH-17: 肝肠钙黏连蛋白-17; ROC: 受试者工作特征曲线.

膜血管、上皮, 并增强病变边界. 当胃黏膜发生病变时, 可出现胃黏膜形态结构出现不同程度的改变, 本研究中早期胃癌患者多数在窄带成像放大内镜下可观察到边界(98.11%)以及黏膜微血管不规则(88.68%)、表层腺管不规则(81.13%)、腺间距增大(86.79%), 而癌前病变较少出现这些征象, 分别占35.82%、19.40%、52.24%、47.76%. 提示, 早期胃癌病变的病灶以有边界、黏膜微血管及表层腺管紊乱, 腺间距增大为主, 而癌前病变则主要表现为病灶无边界, 黏膜微血管较规则. 相关研究^[11,12]亦显示, 早期胃癌的窄带成像技术联合放大内镜主要征象为病灶有边界线及黏膜微血管、表层腺管的异常改变. 这可能是由于胃癌细胞增殖异常所致.

胃癌的发生发展过程中, 会导致相关的标志物含量出现变化, PG来源于胃, 在不同胃部疾病中血清PG含量不同, 其能够反映胃黏膜状态及功能, 分为PG I、PG II, PG I 由胃底腺的主细胞、颈黏液细胞产生. PG II 由主细胞、颈黏液细胞及其他组织腺体合成并分泌. 早期胃癌、癌前病变患者由于胃黏膜萎缩, 主细胞、颈黏液细胞减少, 其分泌功能受损, 使PG I 分泌减少, 而PG II 受

影响较小^[13]. G-17是一种胃肠激素, 有调节胃酸分泌、胃黏膜生长及分泌等作用, 在胃肠肿瘤的增殖与调控中也起到重要的作用, 早期胃癌由于胃黏膜萎缩, 胃体部壁细胞数量减少, 胃酸分泌减少, 促使胃窦G细胞分泌G-17分泌, 从而使血清G-17含量升高^[14,15]. 正常情况下, CDH-17在胃黏膜组织中基本无表达, 在胃癌中呈高表达^[16]. 本研究结果显示, 早期胃癌组的血清PG I 水平低于癌前病变组, 血清G-17、CDH-17水平高于癌前病变组($P<0.05$), 两组血清PG II 差异不明显. 表明, 早期胃癌、癌前病变患者的血清PG I、G-17、CDH-17存在差异, 低PG I 水平、高G-17、CDH-17水平的患者存在较高的胃癌变风险, 这对鉴别早期胃癌、癌前病变具有一定的价值. 相关研究^[17]显示, 血清PG联合智能分光比色放大内镜能够提高胃癌、癌前病变的诊断率. 本研究中, 与单独血清PG、G-17、CDH-17或单独窄带成像放大内镜诊断结果比较, 两者联合诊断早期胃癌、癌前病变的灵敏度、特异度、准确度明显提高($P<0.05$). 表明, 血清PG、G-17、CDH-17联合窄带成像放大内镜能够提高早期胃癌、癌前病变的鉴别诊断效能.

4 结论

综上所述, 血清PG、G-17、CDH-17检测联合窄带成像放大内镜鉴别诊断早期胃癌及癌前病变的敏感度、特异度、准确度较高, 具有较高应用价值. 本研究存在一定局限, 胃癌的最准确判断方法是手术切除胃、清扫淋巴结等并作出综合判断, 由于手术切除胃并不适用于癌前期病变、早期胃癌的筛查, 因而本研究中的最终癌前期病变、早期胃癌通过胃镜取活检病理明确, 而胃镜活检结果本身有一定的误差, 这种误差会在一定程度上影响研究结果. 同时, 纳入的病例数较少, 且为单中心研究, 在一定程度上增大结果误差, 今后仍需大样本, 开展多中心研究进行进一步研究证实.

文章亮点

实验背景

早期胃癌症状不明显, 发现不及时一旦进入中晚期会导致病情难以控制, 降低生存时间. 通过有效的诊断设备和手段在早期或者癌前病变发现胃癌是治疗的关键.

实验动机

尽早准确发现胃癌早期和癌前病变是治疗胃癌的关键. 但是目前的检测手段并不理想, 受图像处理因素的影响, 窄带成像放大内镜鉴别诊断早期胃癌、癌前病变存在一定的难度. 因此, 如何提高检测灵敏度和准确度是早检的关键.

实验目标

为了寻找提高检测胃癌早期和癌前病变准确度、灵敏度的方法, 本研究将胃蛋白酶原(pepsinogen, PG)、胃泌素17(gastrin-17, G-17)、肝肠钙黏连蛋白-17(cadherin-17, CDH-17)血清学的检测与窄带成像放大内镜鉴别诊断的影响学相结合, 取长补短.

实验方法

本研究主要通过血清学检测和内镜影像学诊断相结合的方法, 通过对检测数据进行分析, 得到联合检测与准确性、灵敏度和特异性相关的结果.

实验结果

与癌前病变组相比, 早期胃癌组影响观察有边界、黏膜微血管不规则、表层腺管不规则、腺间距增大发生率更高; 血清PG I 水平更低, 血清G-17、CDH-17水平更高. 血清PG I、G-17、CDH-17联合窄带成像放大内镜诊断早期胃癌、癌前病变的灵敏度、特异度、准确度更高.

实验结论

血清学检测联合窄带成像放大内镜鉴别诊断能够更准确、更灵敏地发现早期胃癌及癌前病变的指征变化, 为胃癌的早发现早治疗提供新方法, 有较高应用价值.

展望前景

本研究在一定程度上提高了早期胃癌及癌前病变的检测准确性和灵敏性, 但是由于本研究结果建立在活检病理的基础上, 受病理切片只能反映局部组织的限制, 结果本身有一定的误差. 同时, 纳入的病例数较少, 且为单中心研究, 今后仍需大样本, 开展多中心研究进行进一步研究证实.

5 参考文献

- 1 张力, 汤玮, 岳芙蓉, 彭科瑜. 血清PG、G-17、CDH-17在胃癌中的表达及其诊断意义. 实用癌症杂志 2020; 35: 1258-1261 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5930.2020.08.010]
- 2 Yoshida N, Doyama H, Yano T, Horimatsu T, Uedo N, Yamamoto Y, Kakushima N, Kanzaki H, Hori S, Yao K, Oda I, Katada C, Yokoi C, Ohata K, Yoshimura K, Ishikawa H, Muto M. Early gastric cancer detection in high-risk patients: a multicentre randomised controlled trial on the effect of second-generation narrow band imaging. *Gut* 2021; 70: 67-75 [PMID: 32241898 DOI: 10.1136/gutjnl-2019-319631]
- 3 丁元军, 杨卫生. 窄带成像技术联合放大内镜诊断早期胃癌的价值研究. 临床消化病杂志 2020; 32: 221-223 [DOI: 10.3870/lcxh.j.issn.1005-541X.2020.04.04]
- 4 White JR, Sami SS, Reddiar D, Mannath J, Ortiz-Fernández-Sordo J, Beg S, Scott R, Thiagarajan P, Ahmad S, Parra-Blanco A, Kasi M, Telakis E, Sultan AA, Davis J, Figgins A, Kaye P, Robinson K, Atherton JC, Ragunath K. Narrow band imaging and serology in the assessment of premalignant gastric pathology. *Scand J Gastroenterol* 2018; 53: 1611-1618 [PMID: 30600732 DOI: 10.1080/00365521.2018.1542455]
- 5 滕腊梅, 章庆伟, 张昕恬, 陈锦南, 王奇雯, 周菁. 白光内镜与放大内镜联合窄带成像技术对肠型胃腺瘤与早期胃癌的诊断价值. 胃肠病学 2019; 24: 389-394 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2019.07.002]
- 6 Horiuchi Y, Tokai Y, Yamamoto N, Yoshimizu S, Ishiyama A, Yoshio T, Hirasawa T, Yamamoto Y, Nagahama M, Takahashi H, Tsuchida T, Fujisaki J. Additive Effect of Magnifying Endoscopy with Narrow-Band Imaging for Diagnosing Mixed-Type Early Gastric Cancers. *Dig Dis Sci* 2020; 65: 591-599 [PMID: 31367881 DOI: 10.1007/s10620-019-05762-9]
- 7 Matsumoto K, Ueyama H, Yao T, Abe D, Oki S, Suzuki N, Ikeda A, Yatagai N, Akazawa Y, Komori H, Takeda T, Matsumoto K, Hojo M, Nagahara A. Diagnostic limitations of magnifying endoscopy with narrow-band imaging in early gastric cancer. *Endosc Int Open* 2020; 8: E1233-E1242 [PMID: 33015324 DOI: 10.1055/a-1220-6389]
- 8 中华医学会消化内镜学分会, 中国抗癌协会肿瘤内镜专业委员会. 中国早期胃癌筛查及内镜诊治共识意见(2014年, 长沙). 中华消化杂志 2014; 34: 361-377 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-5511.2018.02.021]
- 9 Yoshimizu S, Yamamoto Y, Horiuchi Y, Omae M, Yoshio T, Ishiyama A, Hirasawa T, Tsuchida T, Fujisaki J. Diagnostic performance of routine esophagogastroduodenoscopy using magnifying endoscope with narrow-band imaging for gastric cancer. *Dig Endosc* 2018; 30: 71-78 [PMID: 28685858 DOI: 10.1111/den.12916]
- 10 Barbeiro S, Libânio D, Castro R, Dinis-Ribeiro M, Pimentel-

- Nunes P. Narrow-Band Imaging: Clinical Application in Gastrointestinal Endoscopy. *GE Port J Gastroenterol* 2018; 26: 40-53 [PMID: 30675503 DOI: 10.1159/000487470]
- 11 高杨, 李琳, 晁帅恒, 段淑芬. 窄带成像技术联合放大内镜与常规内镜对早期胃癌及癌前病变的诊断效果对比. *癌症进展* 2020; 18: 2180-2183 [DOI: 10.11877/j.issn.1672-1535.2020.18.21.06]
 - 12 Horiuchi Y, Aoyama K, Tokai Y, Hirasawa T, Yoshimizu S, Ishiyama A, Yoshio T, Tsuchida T, Fujisaki J, Tada T. Convolutional Neural Network for Differentiating Gastric Cancer from Gastritis Using Magnified Endoscopy with Narrow Band Imaging. *Dig Dis Sci* 2020; 65: 1355-1363 [PMID: 31584138 DOI: 10.1007/s10620-019-05862-6]
 - 13 张金宝, 张剑波, 史琦玉. 窄带成像联合放大内镜技术在低级别病变和早期胃癌中的诊断价值. *局解手术学杂志* 2019; 28: 996-999 [DOI: 10.11659/jjssx.06E019137]
 - 14 Yu G, Wang GX, Wang HG, Mo FF, Tang BB. The value of detecting pepsinogen and gastrin-17 levels in serum for precancerous lesion screening in gastric cancer. *Neoplasma* 2019; 66: 637-640 [PMID: 31058531 DOI: 10.4149/neo_2018_180825N647]
 - 15 Horii Y, Dohi O, Naito Y, Takayama S, Ogita K, Terasaki K, Nakano T, Majima A, Yoshida N, Kamada K, Uchiyama K, Ishikawa T, Takagi T, Handa O, Konishi H, Yagi N, Yanagisawa A, Itoh Y. Efficacy of Magnifying Narrow Band Imaging for Delineating Horizontal Margins of Early Gastric Cancer. *Digestion* 2019; 100: 93-99 [PMID: 30423568 DOI: 10.1159/000494053]
 - 16 谢德金, 王小忠, 孙晓丹, 郑楚发. 窄带成像技术结合放大内镜在早期胃癌诊断中的应用价值. *中国医师杂志* 2019; 21: 36-39 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-1372.2019.01.010]
 - 17 Fujiwara K, Tsuji AB, Sudo H, Sugyo A, Akiba H, Iwanari H, Kusano-Arai O, Tsumoto K, Momose T, Hamakubo T, Higashi T. ¹¹¹In-labeled anti-cadherin17 antibody D2101 has potential as a noninvasive imaging probe for diagnosing gastric cancer and lymph-node metastasis. *Ann Nucl Med* 2020; 34: 13-23 [PMID: 31605356 DOI: 10.1007/s12149-019-01408-y]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标。静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃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P^H, *H. pylori*不能写成HP, T_{1/2}不能写成tl/2或 $\frac{1}{2}$, 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. 如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*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(*N*-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), *S*(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, °C), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), ρ (密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), ϕ (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.

1 投稿总则

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

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

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

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

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

1.6 出版 《世界华人消化杂志》由Baishideng Publishing Group (BPG)编辑和出版. BPG联系地址如下:
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

E-mail: wcjd@wjgnet.com

Help Desk: <https://www.baishideng.com/helpdesk>

<https://www.wjgnet.com>

Telephone: +1-925-3991568

1.7 生产 《世界华人消化杂志》由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作. 公司联系地址如下:

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

E-mail: wcjd@wjgnet.com

Help Desk: <https://www.baishideng.com/helpdesk>

<https://www.wjgnet.com>

1.8 编辑部 《世界华人消化杂志》编辑部主任王金磊, 联系地址如下:

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

E-mail: j.l.wang@wjgnet.com

Help Desk: <https://www.baishideng.com/helpdesk>

<http://www.wjgnet.com>

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

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

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

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

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

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

2 手稿要求

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

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

2.3 外文字符 手稿应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射应缩写为iv, 肌肉注射为im, 腹腔注射为ip, 皮下注射为sc, 脑室注射为icv, 动脉注射为ia, 口服为po, 灌胃为ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm (应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或PH, *H. pylori*不能写成HP, T1/2不能写成tl/2或T, Vmax不能写成Vmax, μ 不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示, 包括生物学中拉丁学名的属名与种名(包括亚属、亚种、变种), 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn. var. *glaber* Chang (命名者勿划横线); 常

数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验, 概率*P*和相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*), 例如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), *n*-butyl acetate (醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide (N-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol (邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline (3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine (右旋苯丙胺), *l*-dopa (左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid (对氨基水杨酸); 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*, *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m* (质量), *V* (体积), *F* (力), *p* (压力), *W* (功), *v* (速度), *Q* (热量), *E* (电场强度), *S* (面积), *t* (时间), *z* (酶活性, kat), *t* (摄氏温度, °C), *D* (吸收剂量, Gy), *A* (放射性活度, Bq), ρ (密度, 体积质量, g/L), *c* (浓度, mol/L), *j* (体积分数, mL/L), *w* (质量分数, mg/g), *b* (质量摩尔浓度, mol/g), *l* (长度), *b* (宽度), *h* (高度), *d* (厚度), *R* (半径), *D* (直径), *T*_{max}, *C*_{max}, *V*_d, *T*_{1/2} *CI*等; 基因符号, 通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物, 用大写正体, 如P16蛋白.

2.4 计量单位 手稿应采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量, 如30 kDa改为*Mr* 30000或30 kDa (*M*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即*A_r* (*A*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u (小写正体). 计量单位在+、-及-后列出, 在±前后均要列出, 如37.6 °C ± 1.2 °C, 45.6岁 ± 24岁, 56.4 d ± 0.5 d, 3.56 ± 0.27 pg/ml应改为3.56 ng/L ± 0.27 ng/L. BP用kPa (mmHg), RBC数用1 × 10¹²/L, WBC数用1 × 10⁹/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. *Mr*明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸应改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸应改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm应写成10 cm × 6 cm × 4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO₂结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物用mmol/L; 胆红素、蛋白结合碘、肌酐、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸用μmol/L; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 国际代号应规范标识, 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5

周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位 IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把 1×10^{-3} g与 5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg·d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月应为15 d; 15克应为15 g; 10%福尔马林应为40 g/L甲醛; 95%酒精应为950 mL/L乙醇; 5% CO₂应为50 mL/L CO₂; 1:1000肾上腺素应为1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg应改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖应改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6} ; 离心的旋转频率(原称转速)应用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

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

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

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

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

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

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

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

3 手稿全文中文格式

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。

1 材料和方法

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

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。

3 讨论

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

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

4 参考文献

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

4 手稿英文摘要书写要求

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

4.2 作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名后姓;

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

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

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

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

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

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

5 手稿写作格式实例

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

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

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

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

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

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

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



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



ISSN 1009-3079

