

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

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2022 年 12 月 28 日 第 30 卷 第 24 期 (Volume 30 Number 24)



24/2022

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

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



述评

- 1051 肠易激综合征低度炎症研究进展
池肇春

临床研究

- 1066 经口内镜下肌切开术治疗贲门失弛缓症的临床效果
苏荣芝, 陈艳敏

文献综述

- 1074 十二指肠黏膜微生态与乙肝相关慢加急性肝衰竭的相关性的研究进展
李世炼, 郑少琴, 汤影子, 刘慧敏, 毛青

临床实践

- 1079 幽门螺杆菌感染与胃癌组织Her-2、CyclinD1、miR-223的相关性及对肿瘤侵袭性的影响
陈进强, 马佳红
- 1086 单核细胞趋化蛋白-1、高迁移率族蛋白-1联合外周血铁蛋白在诊断和评估药物性肝损伤中的价值
鲁欢乐, 倪红妙, 张宇东, 刘媛

病例报告

- 1095 直肠恶性肿瘤并发肛周坏死性筋膜炎患者1例
陈光华, 王燕, 张如洁, 冷冬玲, 李璐

消 息

- 1065 《世界华人消化杂志》参考文献要求
1094 《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》书讯

封面故事

唐鲁, 博士、副主任护师、副教授、硕士生导师. 解放军第九六〇医院口腔科护士长, 兼中华护理学会口腔护理专委会青委副组长、山东省护理学会口腔护理专委会副主任委员、山东省口腔医学会口腔护理分会副主任委员, 《世界华人消化杂志》、《护理学杂志》审稿人. 研究方向为外科护理教育、疼痛管理, 主持或参与国家及省部级基金8项. 主编、副主编专著各1部, 参编7部. 以第一或共同第一作者发表SCI论文7篇, 以第一或通讯作者发表核心期刊论文40余篇.

本期责任人

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

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2022-12-28

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

共同主编

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

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

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

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

田艳涛, 博士, 教授, 主任医师, 100021, 北京市, 国

家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胰胃外科

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

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

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

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

[https://www.wjgnet.com/1009-3079/
editorialboard.htm](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 24 December 28, 2022

EDITORIAL

- 1051 Progress in research of low-grade inflammation in irritable bowel syndrome
Chi ZC

CLINICAL RESEARCH

- 1066 Clinical effects of peroral endoscopic myotomy in treatment of achalasia
Su RZ, Chen YM

REVIEW

- 1074 Progress in understanding of relationship between duodenal mucosal microecology and hepatitis B virus related acute-on-chronic liver failure
Li SL, Zheng SQ, Tang YZ, Liu HM, Mao Q

CLINICAL PRACTICE

- 1079 Correlation of *Helicobacter pylori* infection with Her-2, CyclinD1, and miR-223 expression in gastric cancer: Effect on tumor aggressiveness
Chen JQ, Ma JH
- 1086 Value of combined detection of peripheral blood monocyte chemotactic protein-1, high mobility group protein-1, and ferritin in diagnosis and assessment of drug-induced liver injury
Lu HL, Ni HM, Zhang YD, Liu Y

CASE REPORT

- 1095 Rectal malignant tumor complicated with perianal necrotizing fasciitis: A case report
Chen GH, Wang Y, Zhang RJ, Leng DL, Li L

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 30 Number 24 December 28, 2022

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Lu Tang, PhD, Associate Senior Nurse, Associate Professor and Supervisor of Postgraduate, Department of Stomatology, 960 Hospital, People's Liberation Army, No. 25 Normal Road, Tianqiao District, Jinan 250031, Shandong Province, China. tanglu_office@163.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*
Production Editor: *Yan-Liang Zhang*
Proof Editor: *Xu Guo*

Review Editor: *Yan-Liang Zhang*
English Language Editor: *Tian-Qi Wang*
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date December 28, 2022

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

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

CO-EDITORS-IN-CHIEF

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

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

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

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

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

100021, China

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

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

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

EDITORIAL BOARD MEMBERS

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

EDITORIAL OFFICE

Jin-Lei Wang, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

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

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: 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.

肠易激综合征低度炎症研究进展

池肇春

池肇春, 青岛市市立医院消化内科 山东省青岛市 266011

池肇春, 教授, 主任医师, 主要从事肝病与胃肠病的临床研究.

作者贡献分布: 本文由池肇春单独完成.

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

收稿日期: 2022-11-14

修回日期: 2022-11-28

接受日期: 2022-12-21

在线出版日期: 2022-12-28

Progress in research of low-grade inflammation in irritable bowel syndrome

Zhao-Chun Chi

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

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

Received: 2022-11-14

Revised: 2022-11-28

Accepted: 2022-12-21

Published online: 2022-12-28

Abstract

Irritable bowel syndrome (IBS) is a common intestinal disease with a prevalence of 10%-15%. However, its pathophysiology is still not completely clear, and it has long been considered as a functional disease. In recent years, it has been found that low-grade inflammation plays a pathogenic role in IBS. Studies have confirmed that there is persistent mucosal inflammation at the microscopic and molecular levels. This

review discusses the evidence, role, and clinical relevance of mucosal inflammation in IBS. In addition to mucosal inflammation, neuroinflammation may lead to changes in neuroendocrine pathways and glucocorticoid receptor genes through the "gut-brain" axis, and thus cause IBS through proinflammatory phenotype and hypothalamic pituitary adrenal axis and 5-hydroxytryptamine dysfunction. The observation that IBS patients can benefit from anti-inflammatory therapy also confirms that IBS is associated with inflammation.

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

Key Words: Irritable bowel syndrome; Inflammation; Low-grade inflammation; Pathogenesis; Anti inflammatory treatment

Citation: Chi ZC. Progress in research of low-grade inflammation in irritable bowel syndrome. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2022; 30(24): 1051-1065

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i24/1051.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i24.1051>

摘要

肠易激综合征是常见的肠道疾病, 患病率在10%-15%。在西方欧美国家的流行率约为10%-20%。但其病理生理学一直不完全清楚, 长期以来认为是一种功能性疾病。近十几年来逐渐发现低度炎症在肠易激症中起致病作用, 研究证实在微观和分子水平上存在持续的黏膜炎症。本综述旨在讨论与肠易激症中黏膜炎症存在的大量证据, 其在肠易激症中的作用及其临床相关性。除了黏膜炎症外, 神经炎症可能通过“肠-脑”轴导致神经内分泌途径和糖皮质激素受体基因的改变, 通过促炎表型和下丘脑-垂体-肾上腺轴和5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)功能失调而引起肠易激综合征。在临床上应用抗炎治疗获益, 反过来也证实肠易激综合征与炎症相关。

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

关键词: 肠易激综合征; 炎症; 低度炎症; 发病机制; 抗炎治疗

核心提要: 本文列举低度炎症引起肠易激综合征的证据与机制, 介绍当前肠易激综合征抗炎治疗的方法和现状。

文献来源: 池肇春. 肠易激综合征低度炎症研究进展. 世界华人消化杂志 2022; 30(24): 1051–1065

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i24/1051.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i24.1051>

0 引言

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种常见的肠道疾病, 其特征是慢性腹痛或不适以及排便习惯改变. 病因可能是多因素的, 包括下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamus pituitary adrenal gland, HPA)轴失调、神经内分泌改变和内脏超敏反应, 导致腹痛和肠道运动紊乱的标志性症状. 慢性、低度、亚临床炎症与疾病过程有关, 并被认为是IBS症状的永久性表现^[1]. 研究表明IBS是一种多因素疾病. IBS既涉及遗传因素, 也涉及环境因素, 尤其是似乎易患IBS的心理困扰^[2]. 全身或黏膜细胞因子的改变过程以及细胞因子基因多态性似乎在IBS的发展中起着重要作用. 这种疾病的病理生理学可归因于多种情况, 如肠道炎症、内脏敏感性改变、食物敏感性、基因易感性、肠道-宿主微生物群改变, 以及大脑-肠道信号传导改变相关^[3]. 以前, 在大多数IBS患者中, 常规组织学检查未发现明显的肠道黏膜异常; 然而, 通过现代测序技术、免疫组织化学分析和超微结构分析, 已经报道了细微的微观和分子改变^[4], 这对IBS的本质有了新的认识.

据新近的研究, 炎症可能在IBS发病机制和一组个体IBS症状的发展中起作用. 有大量研究证据表明IBS持续发炎, 这些研究在IBS患者中检测到低水平的抗炎细胞因子^[5], 或其他研究发现高水平的促炎细胞因子或促炎和抗炎细胞因子比例失衡^[6].

促炎细胞因子和抗炎细胞因子之间的失衡在IBS的发病机制中起着重要作用, 这一点已被世界各地的几项研究证实. 促炎细胞因子和抗炎细胞因子是免疫反应的重要调节剂, 它们也在肠道炎症中发挥作用. 细胞因子的产生受遗传控制, 由于细胞因子分泌水平的不平衡可能导致疾病的易感性以及临床症状^[7,8].

1 肠黏膜与肠道免疫系统

肠黏膜是复杂的肠道免疫系统的一部分, 具有多种免疫

细胞. 暴露于食物、细菌、寄生虫和病毒等可能有助于肠道免疫系统的致敏和炎症级联反应的激活. 与健康对照组相比, 具有典型IBS症状的患者结肠黏膜固有层免疫细胞增加, 油酰乙醇酰胺[一种内源性过氧化物酶体增殖物激活受体- α (peroxisome proliferators-activated receptors- α , PPAR- α)激动剂]和具有抗炎特性的脂肪酸酰胺水平显著降低^[9]. 这些在显微镜水平上提示慢性低度炎症. 与健康对照组相比, 肠易激综合征患者肠黏膜肥大细胞浸润增加. 由于肥大细胞通过激活和脱颗粒介导人体内的多种炎症反应, 因此认为观察到的肥大细胞体积密度增加可能是IBS患者持续炎症反应的结果^[10]. 一项随机对照试验发现肥大细胞稳定剂酮替芬具有良好的有益效果, 为肥大细胞和免疫激活在IBS中的作用提供了进一步证据. 黏膜T型和B型淋巴细胞也构成胃肠道适应性免疫系统的一部分. 来自IBS患者的结肠活检发现T细胞密度和激活增加^[11], 再次符合IBS疾病过程中潜在低级别免疫激活的假设. 十二指肠活检也证明了免疫激活增强. 来自IBS患者的血样也显示出活化表型^[12], 表达肠道归巢整合素 $\beta 7$ 的CD4⁺和CD8⁺T细胞频率增加. 这些发现提示IBS患者肠道免疫活化增加, 是导致IBS低度炎症的重要一步.

细胞因子是在信号传导中起重要作用的免疫成分, 由免疫细胞分泌, 当它们连接辅助T细胞1(T helper cell 1, TH1)、TH2和细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocytes, Tc)时, 它们会影响其他细胞^[13]. 细胞因子在肠道炎症中也起着重要的调节作用. 这些细胞因子中的一些降低了IBS的风险, 如抗炎细胞因子, 如白细胞介素(interleukins, IL)-10, 而其中另一些细胞因子发现与IBS的发生与发展相关, 如促炎细胞因子, 其总是促进炎症反应, 见于IL-1、IL-6、IL-8、IL-12、IL-18和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)等^[14,15]. 研究证实与IBS相关的主要促炎细胞因子是IL-6、IL-8和TNF- α . 在一些研究中, 发现IBS患者的IL-6、IL-8、IL-12和TNF- α 水平升高和IL-10(一种抗炎细胞因子)水平降低而导致IBS发生^[3,14].

IBS时肠黏膜中活化的免疫活性细胞数量增加, 包括T淋巴细胞、中性粒细胞和肥大细胞, 提示黏膜免疫系统在发病机制中起作用. 随后的调查发现IBS患者的胃肠道肥大细胞数量增加^[15,17]. 肥大细胞与创伤愈合、病原体防御和胃肠黏膜过敏有关. 它们脱颗粒产生炎性和免疫介质, 将额外的炎性细胞吸引到胃肠黏膜. 根据许多研究, IBS患者肥大细胞的增加与IBS的特定症状有关, 如腹胀和胃不适. IBS患者黏膜活检标本中存在活化T淋巴细胞是另一个发现^[17]. 几项研究发现, 患者肌间神经丛中的淋巴细胞浸润率高于健康对照^[16,17]. 此外, IBS

患者的结肠活检和血液样本中含有更多活化的T细胞。T淋巴细胞在适应性免疫中发挥作用,并执行多种任务,包括激活B淋巴细胞和巨噬细胞以及破坏受污染的宿主细胞^[18]。此外,外周血单核细胞和血清中促炎细胞因子表达的增加可能表明IBS患者的免疫激活倾向。支持炎症和促炎细胞因子在IBS中的功能的研究结果^[3]。

2 感染后IBS和改变的微生物群

有充分的证据表明,感染性胃肠炎后,超过10%的受感染者会发展为感染后IBS^[1]。与病毒性胃肠炎相比,细菌性胃肠炎感染后IBS的风险更大。在感染后IBS患者感染后3个月的直肠活检中报告了IL-1 β mRNA表达上调^[19]。研究显示IL-1 β 是一种促炎细胞因子,可导致细胞炎症。

感染后IBS患者的系列直肠活检也显示,与症状最终减轻的患者相比,T细胞和其他肠内分泌细胞持续增加。感染后IBS患者的胃肠黏膜中的CD3⁺、CD4⁺和CD8⁺T细胞计数也显著升高^[20]。这些细胞参与肠道的适应性免疫反应。综上所述,这些发现均支持IBS的炎症-免疫病因导致IBS的发生。

感染性胃肠炎的另一个后果是正常肠道菌群的破坏,通过使用16S rRNA测序,研究发现感染后IBS患者的微生物多样性减少^[21]。肠易激综合征患者中类杆菌和普氏杆菌的相对增加已被频繁报道。研究证明微生物组可调节炎症,并通过微生物代谢产物直接或间接发挥作用。因此,微生物失调已被证明会促进炎症并损害正常淋巴细胞功能,最终导致慢性低度炎症的持续(参见本文4)^[22]。临床上也看到补充益生菌可以缓解IBS症状,并对肠道微生物群产生持续的影响^[23]。

3 神经炎症、脑-肠轴与IBS

心理社会因素与IBS的病因密切相关。研究发现,儿童期虐待和创伤后应激障碍与成年期IBS的发展有关。压力(应激)被认为会增强免疫激活,因为它刺激促炎细胞因子和核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)。焦虑和情绪障碍也是感染后IBS的公认风险因素,其风险与严重感染性胃肠炎发作相似。现代心境障碍病因学研究常常暗示IBS时有系统性和神经性炎症的持续存在^[24]。

由于大脑可以干扰肠道功能,IBS症状被认为是一种心理表现。在过去十年中,越来越多的证据表明,在IBS的发病机制中,脑-肠轴(brain gut axis, GBA)的失调微生物群起着关键作用。GBA的概念是大脑和肠道之间存在串扰,因此暗示串扰具有影响其个体功能的能力^[25]。GBA是一个双向网络,包括中枢神经系统、自主神经系统、肠神经系统和HPA轴。它主要参与胃肠运动的调节、消化酶的分泌以及使用各种神经递质(如乙酰

胆碱、多巴胺和血清素)与其他器官的沟通。在涉及的各种系统中,肠神经系统是主要的网络,不仅调节肠道运动和分泌,还参与免疫系统和维持肠道内环境平衡^[26]。通过与肠道微生物群的相互作用,GBA失调被认为是IBS的病因之一。肠道微生物群及其代谢产物可以通过影响涉及肠神经元、神经胶质细胞或肠肌巨噬细胞的途径以影响胃肠运动,其改变是IBS的一个标志,这可能是IBS导致胃肠运动改变的潜在机制^[27]。

色氨酸途径已被强调为微生物群相关GBA的代谢途径。在这些代谢途径中,5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、尿氨酸和吲哚衍生物等分子可能通过GBA影响肠道微生物群^[28-30]。色氨酸是从饮食中获得的一种必需氨基酸,是5-HT的重要前体。据报道^[31],IBS患者的5-HT稳态发生改变,并可能与运动障碍有关。吲哚胺-2,3-双加氧酶激活或饮食限制导致宿主色氨酸耗竭,减少了乳酸杆菌的增殖,色氨酸水平的恢复选择性地诱导了乳酸杆菌的扩展。因此认为色氨酸代谢受损(可调节GBA)可能参与IBS症状的表现,且与局部和中枢神经系统相关。

早期生活虐待和创伤后应激障碍已被证明会导致致敏的促肾上腺皮质激素释放因子系统和HPA轴失调^[32],从而促进促炎表型。业已证明,炎症前血浆细胞因子IL-6和IL-8水平升高与IBS患者有关。由于促炎细胞因子增加,吲哚胺-2,3-双加氧酶(色氨酸降解途径中的限速酶)的活性将上调,最终影响色氨酸代谢并导致5-HT功能异常,与肠道运动改变和伤害性疼痛敏感性增强相关^[33],而这两个症状都是IBS的特征。

4 肠道微生物与IBS

目前认为肠道微生物失调是IBS发生的重要机制之一。肠道微生物群在食物色氨酸(tryptophan, Trp)分解代谢为多种代谢物中起着至关重要的作用,这些代谢物调节黏膜免疫和稳态、肠道运动和神经生物学功能^[34,35]。色氨酸代谢遵循三条途径:肠嗜铬细胞中的5-HT途径、上皮细胞和免疫细胞中的尿氨酸途径以及肠道微生物群中的吲哚途径^[34]。多种细菌能够产生吲哚,包括乳酸杆菌、梭状芽孢杆菌和类杆菌属。吲哚衍生物能够结合并激活芳基羟受体(aryl hydrocarbon receptor, AhR),通过先天性淋巴细胞3(group 3 innate lymphoid cell, ILC3)诱导下游细胞因子如IL-22的表达,从而调节上皮完整性和免疫力^[36]。值得注意的是,无AhR配体饮食或IL-22基因敲除小鼠的肠道微生物群组成可发生改变^[37]。最近,微生物群诱导的结肠神经元AhR表达已被证明在微生物群的神经元编程中很重要,以维持肠道运动,从而调节肠道生理^[38]。最后,多种Trp代谢途径的失调可能与IBS有关^[39]。

在临床前感染后肠易激综合征(post-infectious irritable bowel syndrome, PI-IBS)模型中, AhR/IL-22信号通路发生了改变. IL-22通过作用于肠黏膜完整性, 减轻PI-IBS症状, 如结肠超敏反应、认知障碍和焦虑样行为. 因此, 可以开发针对该途径的治疗策略来治疗患有慢性腹痛和相关障碍的IBS患者^[40].

在无菌小鼠和胃肠道感染模型的几项临床前研究中观察到肠道微生物群的组成可以影响认知功能^[41]. 最近, 色氨酸代谢, 特别是犬尿氨酸途径代谢产物对大脑功能和行为损伤的影响, 包括焦虑、抑郁以及认知表现和内脏疼痛感知, 已成为越来越多研究的焦点^[42,43]. 对相关黏膜微生物群的分析表明, 如PI-IBS患者所观察到的, 啮齿类梭状芽胞杆菌感染可导致结肠功能失调. 虽然肠道感染恢复后可能会出现生态系统恢复力, 但PI-IBS患者可能由于宿主因素而无法恢复微生物生态系统^[44]. 因此在清除病原体后, 在受感染小鼠中观察到细菌丰度下降, 且其微生物群与未受感染小鼠微生物群不同. 在IBS患者中观察到类杆菌相对丰度降低, 这一点得到了厚壁菌/类杆菌比率显著增加的支持, 该比率是IBS患者细菌种群变化的粗略指标. 厚壁菌门的丰度, 更准确地说, 拉奇诺菌科的丰度在患者中增加^[43-45]. 在感染后的小鼠中, 瘤胃球菌科家族的丰度也增加. 此外, 根据对IBS患者肠道微生物群的几项分析报告, 受感染动物的乳酸杆菌科减少^[45].

结果表明^[46], 感染改变了肠道的完整性、微生物群的组成和功能, 尤其是色氨酸向AhR配体的微生物分解代谢, 即使在病原体清除后, 也可以减少结肠IL-22的数量. 在PI-IBS患者中, 描述了肠通透性增加和低度炎症, 并在病原体清除后持续存在.

肠道微生物群被认为是肠易激综合征生理病理学中的关键角色, 通常与焦虑样行为的发展相关^[44]. Trp衍生的代谢物是微生物群肠脑轴功能成分的一部分. 在感染后小鼠的粪便和血清中, 尿氨酸/色氨酸的比率显著增加. 同样, 临床研究表明, 与对照组相比, IBS患者的尿氨酸浓度增加. 此外, 发现IBS严重程度(包括结肠超敏反应和焦虑)与犬尿氨酸/Trp比率呈正相关. 该比率反映了吲哚胺-2,3-双加氧酶(indoleamine-2,3-dioxygenase, IDO)的活性, 该酶催化Trp分解为犬尿氨酸, 并在炎症过程中诱导其表达. 比较Trp代谢物, 与健康对照组相比, 观察到患有IBS的妇女血清中吲哚代谢物水平(吲哚-3-乳酸)降低^[45].

色氨酸激活芳基羟受体, 这表明这种吲哚代谢物在啮齿类梭菌感染模型和PI-IBS的病理生理学中起着关键作用. 研究发现, 感染后的生态失调与乳酸杆菌科家族的减少有关. 在感染后的小鼠中, 类焦虑行为与乳酸

杆菌科家族的减少呈显著的负相关. 这个乳酸菌家族使用色氨酸作为能量来源, 并产生AhR配体, 激活ILC3和IL-22的释放, 从而刺激抗菌肽的产生^[46]. 病原体清除后, 观察到AhR配体和IL-22表达减少. AhR信号被认为是肠道屏障免疫反应的关键组成部分, 因此通过作用于上皮更新、屏障完整性和许多免疫细胞类型, 如上皮内淋巴细胞、Th17细胞和先天性淋巴细胞, 它们对肠道内稳态至关重要. 肠腔微生物群产生的AhR配体可以激活肠壁中的上皮细胞和免疫细胞^[47], 但它们也可以到达肠神经元及其投射附近, 以调节肠神经回路的运动输出^[36]. 研究认为AhR/IL-22途径应该具有关键作用, 针对IL-22产生可以恢复肠内稳态, 最终恢复脑-肠轴通信. 因此认为AhR/IL-22信号通路是逆转PI-IBS相关症状的重要药理学靶点^[40].

大量证据表明^[47], 肠易激综合征患者有肠道微生物群改变, 在IBS病理生理学中起着关键作用. 内脏过敏的IBS模型, 可以改变肠道微生物群组成. 此外, 这种微生物失衡, 即生物失调, 是通过增加循环脂多糖和促炎细胞因子水平介导的, 系通过破坏肠道屏障, 并增加促肾上腺皮质释放因子(corticotropin releasing factor, CRF)触发的HPA轴的活性所致. 这些证据表明, 通过激活促肾上腺皮质释放因子Toll样受体4(CRF toll like receptor 4, CRF-TLR4)-促炎细胞因子系统受损的肠道屏障可能改变微生物群, 从而导致内脏过敏^[48,49].

另一方面, 微生物群及其代谢物是肠上皮屏障完整性的主要贡献者之一, 生物失调可破坏上皮屏障以增加肠道通透性^[50]. 丁酸是一种来源于肠道细菌的短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFA), 可增加紧密连接蛋白(tight junction protein, TJP)的表达, 并有助于维持肠道屏障功能. 此外, 丁酸盐还可阻断CRF或脂多糖诱导的胃肠道改变^[51]. 与此同时, Vicario等人^[52]报道, 重复的使用白色脂肪(white fat, WAS)降低了产生丁酸的微生物群的紧密连接蛋白表达, 补充产生丁酸的细菌可逆转TJP的这种变化. 此外, 肠易激综合征患者的微生物群会诱导无菌大鼠的内脏过敏, 而健康个体的微生物群则不会.

因此, 微生物群可以通过其代谢产物改变肠道屏障, 这似乎是生物失调损害肠道屏障的机制之一. 也就是说, 微生物群的变化和肠道屏障的受损被认为是一个原因和结果, 这是通过CRF-TLR4-促炎细胞因子信号介导的. 肠易激综合征患者的肠道完整性异常, 表现为肠道通透性增加^[43]. 肠道高渗性诱导细菌移位, 随后激活免疫系统, 导致炎症. 在这个过程中, LPS通过TLR4释放并触发产生促炎细胞因子. 在IBS中观察到血浆促炎细胞素和血清LPS水平升高^[44,45]. 此外, 在IBS中, LPS诱导的外周血单核细胞促炎细胞因子释放的刺激作用增强, 可发生

如急迫、腹泻等更严重的症状^[46]。

5 肠易激综合征中的免疫反应与炎症相关的证据

如前所述肠易激综合征被认为是一种脑-肠相互作用疾病(disorders of gut-brain interaction, DGBI), 表现为慢性腹痛和排便改变。症状通常与食物有关。该领域的许多工作集中于确定患者结肠中的生理、免疫和微生物异常; 然而, 小肠免疫激活和微生物失衡的证据在小型研究中已有报道。尽管越来越多的研究表明小肠内环境平衡失衡与DGBIs的发病机制有关。小肠细菌过度生长和小肠肥大细胞数量增加经常与IBS相关, 在IBS的发病机制中涉及微生物失衡和低度炎症。目前的文献表明IBS的发病机制不限于结肠, 而是可能涉及整个肠道的功能障碍^[47]。

5.1 结肠适应性免疫系统在IBS中的作用 IBS患者的细胞因子研究的荟萃分析发现促炎性肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)与IL-10的比例失衡^[48]。IL-10被认为具有抗炎作用, 因为它能够限制T细胞分化, 防止辅助T细胞极化, 突出了作为IBS特征的体内平衡失调。一项用脂多糖刺激外周血单核细胞的小型研究表明, 与对照组相比, IBS患者的单核细胞更成熟^[49], IBS患者表达活化标志物的T细胞水平更高^[50]。结肠中Toll样受体(toll-like receptors, TLR)表达改变和粪便中抗菌 β -防御素2水平升高的发现表明, 微生物成分激活先天免疫系统也可能有助于疾病的发病机制, 与健康对照组相比, 患者受TLR激动剂刺激的全血样本中炎症细胞因子(IL-1 β 、IL-6、IL-8和TNF)的过度释放支持了这一点。重要的是, 结肠免疫细胞的荟萃分析突出了免疫细胞数量的区域和亚型特异性差异^[51], 支持IBS是一种不局限于结肠某一区域的疾病的概念。

IBS最一致的报告特征是小肠和结肠中肥大细胞数量增加^[52,53]。结肠类胰蛋白酶和组胺分泌的增加支持肥大细胞在IBS中的作用^[54]。此外, 肥大细胞接近肠神经与IBS患者腹痛、内脏过敏、疲劳和共病抑郁的严重程度相关, 表明这些细胞在IBS的病理生理学和心理负担中起着重要作用。

鉴于在IBS中发现肥大细胞增多, 免疫激活的一个突出假设是抗原的概念, 可能来自食物和/或微生物, 刺激Th2型反应的诱导。在这种情况下, 抗原通过抗原呈递细胞(如树突状细胞)呈递给幼稚的T细胞, 这些细胞驱动分化为活化的Th2细胞, 以刺激B细胞产生免疫球蛋白E(IgE)。随后IgE与肥大细胞结合并再次暴露于抗原, 导致神经细胞附近的炎症介质脱颗粒和释放, 从而导致炎症症状的出现^[55]。

基于患者外周TNF和IL-6增加的间接证据^[56], 也提

出了IBS微炎症特征中Th17反应的可能性。Th17细胞与Treg保持平衡, 以维持肠道免疫稳态^[57]; 然而, Th17反应也可诱导炎症和自身免疫反应。一项研究表明, IBS-D患者的血清IL-17a和TNF水平显著升高, 同时IL-10水平降低^[58], 这意味着该亚型的Th17/Treg轴发生改变。虽然对IBS中结肠免疫细胞的荟萃分析发现患者的总淋巴细胞群(CD3⁺)增加, 可能是由于CD4⁺细胞增加所致^[51], 鉴于Th2和Th17免疫反应可能与肠腔抗原相关, IBS可能代表了对管腔抗原的适应性免疫反应, 这种免疫反应在小肠和结肠上表现为异质性。

5.2 肠易激综合征与小肠免疫有关的证据 肠易激综合征中黏膜屏障完整性的降低可能促进管腔抗原的易位, 以直接接触免疫系统, 从而周期性地促进屏障的持续通透性。小肠和结肠屏障通透性的增加与内脏超敏相关^[59], 独立于疾病亚型, 表明屏障完整性的丧失可能是IBS免疫系统启动的第一步。然而, 一项研究确定了小肠通透性仅归因于IBS-D亚型, 发现与对照组相比, IBS-C中小肠通透率的改变受混杂的生活方式因素的影响, 并且结肠通透性在使用多糖测试测量时没有变化^[60]。考虑到促肾上腺皮质激素释放因子与空肠肥大细胞和嗜酸性粒细胞之间的关联, 失调的应激反应可能介导小肠IBS的免疫激活^[61,62]。

研究表明, IBS患者十二指肠和空肠的淋巴细胞负荷更大, 而回肠的总淋巴细胞密度没有变化^[63]。与门诊对照组相比, 确定了肠易激综合征患者的上皮内淋巴(intraepithelial lymphocyte, IEL)亚临床增加和淋巴细胞浸润空肠肌间神经丛。鉴于肌间神经丛在收缩和运动协调中的作用, 该部位的淋巴细胞浸润表明肠道系统特有的亚临床炎症, 提出可能与患者的运动功能障碍有关^[64]。研究确定了肠易激综合征患者回肠肥大细胞增加, 但未发现十二指肠或空肠肥大细胞增加。研究小肠IBS病理学的唯一人群研究之一确定了腹泻和便秘亚型十二指肠中的IEL(仅针对IBS-C)和肥大细胞增加。似乎免疫细胞群的变化是一部分患者的小肠特征。

6 IBS的抗炎治疗

近几年来对IBS病理生理机制的理解, 如IBS低度炎症、胆汁酸代谢改变的作用、神经激素调节、免疫功能障碍、肠上皮屏障和分泌特性等, 使IBS的治疗有一些新的进展。临床研究证据表明, 低度肠道炎症在IBS的病理生理学中起着关键作用, IBS患者结肠黏膜固有层中的免疫细胞、巨噬细胞和肠内分泌细胞显著增加。这增加了肠道抗炎药可能有效治疗IBS的可能性^[65]。尽管如此, 鉴于对发病机制的复杂, 且尚不能完全了解, 因此疗效仍不理想。下面就IBS的抗炎治疗的进展与现状进行探

讨。

6.1 益生菌治疗 益生菌的抗炎治疗是当前共识的IBS有效治疗策略。婴儿胃肠道的早期定殖可能是后期肠道微生物群形成的关键决定因素^[66]。在健康成人中, 益生菌可增加SCFA的产生、粪便水分、排便频率和粪便量。肠道内益生菌的酶活性可在这些益生菌生物效应中发挥作用。乳酸杆菌和双歧杆菌表现出超过20种不同的酶活性, 其中 β -半乳糖苷酶活性是最典型的。肠道细菌 β -葡萄糖醛酸酶将葡萄糖醛酸代谢物水解为肠道中的有毒形式, 导致肠道损伤。此外, 粪便中 β -葡萄糖醛酸酶活性低与结肠腔中致癌物等物质的数量增加有关。

益生菌与肠腔中的胆汁酸相互作用, 改变胆汁酸代谢, 进而影响胆固醇吸收。胆汁盐水解酶(bile salt hydrolase, BSH)是一种酶, 由与胃肠道相关的多属细菌和大多数已知益生菌产生; BSH从益生菌中酶解胆汁酸被认为是益生菌引起的低胆固醇效应的主要机制之一^[67]。

益生菌引起短链脂肪酸增加, 结果使胰岛素敏感性增加导致脂质积蓄减少, 脂肪分解降低, 游离脂肪酸摄取增加, 由于大脑饱胀感增加, 改变了神经元兴奋性。此外一益生菌还可增加细胞粘附和产生粘蛋白的能力^[65]。

肠道微生物群通过产生具有免疫调节和抗炎功能的分子来调节免疫系统, 这些分子能够刺激免疫细胞。这些免疫调节作用是由于益生菌与上皮细胞和树突状细胞以及单核细胞/巨噬细胞和淋巴细胞的相互作用所致^[68]。

益生菌的主要作用机制之一是调节宿主免疫反应。益生菌调节分泌型免疫球蛋白(secretory immunoglobulin A, sIgA)和细胞因子的产生。sIgA由肠B细胞分泌, 并在肠上皮的基底外侧表面作为抗体转运体表达。sIgA促进IgA二聚体向上皮细胞腔表面的移位。几项研究报告表明^[69], 益生菌能有效刺激sIgA的产生, 从而增强屏障功能。无论如何, 益生菌与肠道和特异性免疫细胞相互作用, 从而产生选定的细胞因子。因此, 食用唾液酸杆菌CECT5713可增加健康成年志愿者中NK细胞和单核细胞的百分比以及免疫球蛋白M、A、G和IL-10的血浆浓度。此外, 干酪乳杆菌增加了循环T细胞和NK细胞上CD69(一种II型跨膜糖蛋白, 属于C-型凝集素受体家族, 也是NK细胞信号传导基因复合体家族的一员)活化标记物的表达, 并在健康成人中诱导黏膜唾液 γ -干扰素(interferon- γ , IFN- γ)、IgA1和IgA2浓度的增加^[70]。此外, 施用短芽孢杆菌CNCM I-4035导致粪便sIgA含量显著增加; 在用该菌株治疗的志愿者血清中, IL-4和IL-10的血浆浓度也升高, 而IL-12的浓度降低。

益生菌混合物De Simone制剂诱导上皮细胞NF- κ B。

最近有研究表明, TNF- α 可以刺激上皮细胞增殖, 因此, 益生菌可能通过上调TNF- α 参与上皮屏障再生。许多选定种类的乳酸杆菌和双歧杆菌已被证明是具有抗炎特性的显著益生菌, 通过增加IL-10和Th1型细胞因子的浓度来抑制促炎反应^[71]。益生菌能够通过下调TLR表达、分泌可能抑制TNF- α 进入血单个核细胞的代谢物以及抑制肠细胞中NF- κ B信号传导来抑制肠道炎症。不同的菌株, 如短杆菌、鼠李糖乳杆菌和干酪乳杆菌在人和小鼠原代免疫细胞中诱导不同数量的细胞因子产生。因此, 短双歧杆菌以TLR9依赖的方式诱导细胞因子的产生, 而较低的炎症水平是由于TLR2的抑制作用所致^[72]。

已如前述益生菌与脑-肠轴的相互作用。肠道微生物群、脑-肠信号系统以及微生物群与遗传受体的相互作用已被证明与儿童的健康以及短期和长期行为的发展有关。肠道微生物群在生命最初几年的健康和疾病中的作用变得非常重要, 因为有证据表明肠道微生物群可以影响人类行为的许多方面, 由生理或心理因素引起的压力可能与微生物群脑肠轴的失衡直接相关。最近, 通过使用机器学习分类器定量评估微生物群-大脑区域关联的强度, 发现大脑结构的变化与肠道微生物群的饮食依赖性变化相关^[73]。

关于益生菌在减少过敏反应中的作用, 潜在机制可能包括将淋巴细胞Th1/Th2平衡向Th1反应转移, 从而减少Th2细胞因子(如IL-4、IL-5和IL-13)的分泌, 以及降低IgE浓度和增加C反应蛋白和IgA的产生^[74]。

一般来说, 肠道微生物群对中枢神经系统影响的机制是多因素的(神经、内分泌和免疫学), 但这些影响被认为主要通过细菌代谢物的产生而发生^[73]。SCFA改变神经元的兴奋性, 肠道细菌产生多种神经活性化合物, 包括多巴胺、 γ -氨基丁酸、组胺、乙酰胆碱和色氨酸, 色氨酸是5-HT生物合成的前体。

总之, 益生菌在IBS治疗中的应用仍需要调查和标准化。并非每种益生菌、益生菌及其组合都是每种IBS亚型的合适治疗模式, 这也需要更详细的研究。尽管如此, 在基于微生物操纵的治疗领域中, 益生菌是缓解IBS患者症状的一个有希望的方向。

目前益生菌的种类繁多, 世界各国应用的制剂也不尽相同, 可根据当地资源合理选择使用。

6.2 抗生素 利福昔明是一种利福霉素衍生物, 通过抑制细菌核糖核酸(RNA)的合成发挥作用。口服后几乎不被吸收, 因此主要用于治疗胃肠道内的局部功能障碍。

美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)最初批准利福昔明用于治疗由大肠杆菌引起的旅行者腹泻, 并防止肝性脑病的复发。

随后, FDA批准利福昔明治疗IBS-D患者, 剂量为

550 mg, 3/d, 持续14天, 以及症状复发的患者. 利福昔明通过针对胃肠道的多种机制改善IBS症状. 事实上, 动物实验的大量证据表明, 利福昔明改善或维持IBS中的微生物群多样性和细菌组成, 减少肠道细胞因子炎症, 提供肠道屏障保护, 防止大肠菌群和病原体的附着和内化, 减少上皮细胞炎症和病原体诱导的炎症反应, 减少内脏痛觉过敏^[75].

在对两个独立的3期试验的联合分析中, IBS-D患者每天三次服用550 mg利福昔明14天疗程, 与安慰剂相比, 治疗后10周内, IBS-D患者的整体症状缓解率显著提高, IBS相关的腹胀、腹痛、不适、稀便或水样便得到改善^[76].

肠道微生物群的变化, 包括小肠细菌过度生长 (small intestinal bacterial overgrowth, SIBO), 可能在肠易激综合征的发病机制中发挥作用. 利福昔明能有效、安全地改善IBS症状. 利福昔明治疗后, 所有参与者的胃肠道症状亚区均有显著改善. 此外, 随着临床症状的改善, 生活质量分数增加^[77].

最近, Ghoshal等人^[78]评估了有无SIBO的IBS患者接受诺氟沙星治疗后的症状缓解情况, 以及与安慰剂相比, 其在获得阴性SIBO试验结果方面的疗效. 与安慰剂相比, 服用诺氟沙星的SIBO患者在1个月时, 症状更容易转为罗马III阴性. 没有SIBO且菌落计数为10 CFU/mL的患者比菌落计数小于10 CFU/mL的患者反应更好.

6.3 美沙拉秦 目前美沙拉秦(Mesalazine)治疗IBS的疗效存在较大分歧. 有学者认为, 美沙拉秦是5-氨基水杨酸 (5-Aminosalicylic acid, 5-ASA)最常用的制剂, 具有显著的抗炎作用, 已被证明影响白细胞趋化性、功能和上皮防御相关的多种介质和信号通路^[79]. 先前的研究表明^[80], IBS患者的肠黏膜含有更多的免疫细胞、细胞因子、免疫介质, 它们代表免疫激活和黏膜损伤. 因此, 有人认为美沙拉秦可能通过发挥抗炎作用而对IBS有效. 几项研究表明^[81], 美沙拉秦是减少肥大细胞浸润的有效且安全的方法, 可以改善IBS患者的腹痛、腹泻、排便习惯和总体健康状况. 但也有研究表明^[82,83], 美沙拉秦在减少肥大细胞数量和改善IBS患者症状方面没有明显作用.

临床研究证据表明^[84,85], 低度肠道炎症在IBS的病理生理学中起着关键作用, IBS患者结肠黏膜固有层中的免疫细胞、巨噬细胞和肠内分泌细胞显著增加. 这增加了肠道抗炎药可能有效治疗IBS的可能性. 美沙拉秦治疗降低了粪便细菌的丰度, 并重新平衡了菌群的主要成分^[86]. 一些研究显示^[87], IBS时免疫细胞(尤其是肥大细胞和T淋巴细胞)数量增加, 胃肠道不同部位释放组胺、细胞因子和蛋白酶等炎症介质. 研究表明^[88], 美沙拉秦可以激活核受体, 从而下调炎症过程并减少炎症细胞因子

的释放. 此外, 美沙拉秦可显著减少IBS患者肠黏膜中免疫细胞的数量, 尤其是肥大细胞的数量. 还有一些初步研究表明^[89], 美沙拉秦可以改变IBS患者的肠道菌群, 并改善肠上皮的屏障功能.

新近Zhang等^[90]病例荟萃分析, 结果显示美沙拉秦在缓解腹痛、腹胀和肠易激综合征的临床症状方面并不优于安慰剂, 与安慰剂相比, 美沙拉秦没有减少每日排便次数和免疫细胞浸润以及改善粪便稠度的优势. 由此可见今后需要大数据的临床研究, 以便进一步评估其治疗价值.

6.4 皮质类固醇 在Dunlop等^[91]进行的研究中, 29名感染后肠易激综合征患者接受了一项随机、双盲、安慰剂对照试验, 口服泼尼松龙3周, 30 mg/d. 治疗前后直肠活检中评估了黏膜肠嗜铬细胞、T淋巴细胞和肥大细胞, 并在每日日记中报告了肠道症状. 在这项研究中, 强的松或安慰剂治疗后, 肠嗜铬细胞计数没有显著变化. 虽然泼尼松龙治疗后固有层T淋巴细胞计数显著下降, 而安慰剂治疗后无明显下降, 但这与治疗相关的腹痛、腹泻、频率或紧急程度的显著改善无关. 硫酸脱氢表雄酮(dehydroepiandrosterone sulfate, DHEA-S)通过抑制促炎细胞因子的释放而具有抗炎特性. DHEA-S可以改善应激诱导的内脏变化, DHEA-S通过 γ -氨基丁酸A型(γ -Aminobutyric acid type A, GABAA)、NO、阿片类、中枢多巴胺D2和外周CRF2信号传导阻断应激诱导的内脏变化. 认为DHEA-S可用于IBS的治疗^[92,93].

此外, 强的松、甲基强的松龙、氢化可的松、丙酸倍氯米松和布地奈德还可改善肠屏障功能. IBS时肠道微生物群耐受性受损, 在这一过程中, 肠屏障功能(intestinal barrier function, IBF)不足可能是关键因素^[94]. 糖皮质激素(glucocorticoid, GC)在IBD中的应用不仅受到长期治疗中众所周知的副作用的限制, 而且还受到25%-30%的患者对GCs无反应以及无法延长复发期的限制^[95].

在基础条件下, GC似乎会降低渗透性并收紧细胞连接. 因此, 在肠上皮6(intestinal epithelial cells 6, IEC6)和IEC细胞中, 氢化可的松(500 nM)增加了小带闭塞蛋白(zonula occludens-1, ZO-1)表达, 相关的跨上皮电阻(transepithelial resistance, TEER)升高, 这与细胞间结合更紧密、微绒毛形成、内质网重组、反高尔基复合体和细胞骨架网络一致^[96]. 在Caco 2细胞中, 另一种肠细胞模型, 地塞米松(0.1 μ M-10 μ M)能够增加紧密连接蛋白-4(tight junctional protein claudin-4, CLDN4)的表达及其在细胞接触中的存在, 同时, 在基础条件下, 它降低形成孔的紧密连接蛋白2(claudin-2)的表达和连接位置^[97], 从而促进屏障功能恢复.

由于皮质类固醇治疗的众多副作用, 用药时应小心选择和观察, 一般不作为首选药。

6.5 肥大细胞稳定剂治疗 近年的研究显示IBS日益被视为一种低度炎症性疾病, 肥大细胞参与肠易激综合征的发病机制。一方面, 肠道内的局部微环境, 包括共生细菌和产物、食物抗原、过敏原和毒素, 在调节肥大细胞的活化和分泌方面起着关键作用。中枢应激, 如心理痛苦和负性生活事件, 也可能通过直接途径(外周神经支配)和间接途径(下丘脑-垂体-肾上腺轴和交感-肾上腺髓质轴)促进肥大细胞的激活和脱颗粒。另一方面, 肥大细胞的激活参与IBS肠道的多种病理生理过程: (1)通过作用于紧密连接调节上皮通透性; (2)调节上皮水和离子转运; (3)调节血流和内皮功能, 以及免疫调节、炎症和抵御微生物; (4)调节肠蠕动; 和(5)通过神经免疫机制调节内脏传入和感觉功能^[98,99]。肥大细胞(mast cells, MCs)增生被认为是IBS患者的共同特征。许多研究集中于MCs浸润与IBS临床方面的关系。IBS的严重程度与结肠MCs计数和类胰蛋白酶的自发释放显著相关。靠近神经的MCs与腹痛/不适的严重程度和频率显著相关^[100,101]。

MCs被认为是肠道炎症回路启动和维持的关键角色。作为一种低度炎症状态, IBS患者的结肠黏膜免疫细胞计数明显高于健康对照组, 包括MCs、上皮内淋巴细胞和固有层淋巴细胞。MCs释放炎症介质导致肠道MC脱颗粒诱导小鼠肠道炎症浸润增加^[102]。

鉴于上述情况, IBS时采用MCs稳定剂治疗, 主要通过稳定MCs的质膜来发挥治疗作用, 用药后可显著改善D-IBS患者的腹痛和大便稠度。同样, 酮替芬提高了IBS患者的直肠不适阈值, 显著降低了腹痛的严重程度, 并改善了生活质量^[101]。

靶向MC成熟、发育和归巢到肠道以及MC激活和主要介质的候选药物正在开发中, 色甘酸二钠(disodium cromoglycate, DSCG)和酮替芬是两种经典的MC稳定剂, 可用于IBS治疗, 有利于改善IBS症状。初步临床数据表明, 6个月DSCG治疗显著减少了空肠活检中类胰蛋白酶的释放, 并增加了D-IBS患者肠功能的临床改善^[103]。一项针对60名IBS患者的安慰剂对照试验表明, 酮替芬治疗8周后, IBS患者内脏超敏反应的不适阈值明显增加, IBS症状减轻, 并改善了与健康相关的生活质量^[104]。此外, 包括黄酮类化合物在内的天然药物, 如槲皮素和非西汀, 已被证明对MC稳定有效, 这可能是IBS的潜在选择^[105]。

人源化单克隆抗IgE抗体是一类新型MC稳定剂, 可中和可溶性IgE, 下调MC和嗜碱性粒细胞的高亲和力IgE受体(FcεRI)密度, 使其对过敏原不敏感^[105]。其他靶向MC激活的药物促肾上腺皮质激素释放因子受体

(corticotropin releasing factor receptor, CRF-R)和神经激肽受体拮抗剂, 可能在不久的将来成为IBS的创新治疗方法。 α 螺旋CRH9-41是一种非选择性CRF-R拮抗剂, 可改善IBS患者的运动和知觉改变。多项研究还表明^[106], 丝氨酸蛋白酶抑制剂和蛋白酶激活受体2(protease activated receptor 2, PAR2)拮抗剂可以控制小鼠结肠的黏膜炎症并阻断亲伤害作用。因此, 拮抗PAR2可能是IBS治疗的一种非常有说服力的手段。

肠易激综合征黏膜5-HT再摄取转运体的表达受肠道微生物群通过肥大细胞前列腺素E2调节。IBS-D患者粪便脂多糖与胰蛋白酶协同作用, 刺激黏膜肥大细胞释放前列腺素E2(prostaglandin E2, PGE2), 从而下调黏膜5-羟色胺转运体(serotonin transporter, SERT), 导致黏膜5-HT增加。这可能导致IBS常见的腹泻和腹痛。给小鼠结肠内输注IBS患者粪便上清(fecal supernatant of IBS patients, IBS-D FS)可上调小鼠结肠5-HT水平, 下调血清素再摄取转运蛋白(SERT)的表达, 从而减少结肠转运, 增加粪便含水量, 并增加对结肠扩张的内脏运动反应。昂丹司琼阻止了这些变化^[107]。

6.6 多酚在IBS抗炎治疗中的应用 多酚被归类为一种有机化学物质, 其酚类单元显示出一系列生物功能。人体内的多酚可以通过上调各种内源性抗氧化剂来激活抗氧化系统, 从而有效清除过量的自由基。此外, 多酚可以作为一种天然金属螯合剂, 抑制人体自由基的生成和脂质过氧化^[108]。此外, 据报道, 多酚除了具有抗氧化活性外, 还具有一系列生物功能, 包括抗炎、免疫调节、抗癌、抗糖尿病以及心脏保护、肾保护、神经保护和胃肠保护功能^[109,110]。然而, 每种多酚的生物功能与它们的代谢(生物转化)、吸收(肠屏障)和生物利用率有关。

6.6.1 芦荟: 芦荟(芦荟科)是一种在传统医学中用于多种诊断的草药^[111]。胶乳和凝胶是从芦荟叶中提取的, 富含多酚化合物, 凝胶主要用于治疗IBS^[112]。芦荟的抗炎作用可通过降低肠道过敏性而对IBS症状有利。维拉通常被用作强泻药, 改善胃肠动力^[113]。

临床试验的数据突出表明^[111], 在使用芦荟多酚提取物治疗前后, IBS症状评分有显著变化。随机临床试验的荟萃分析表明, 与安慰剂组相比, 芦荟治疗组在改善IBS症状和生活质量得分方面有显著差异, 但没有观察到异质性的迹象。结果表明, 在1个月的短期治疗中, 芦荟可显著改善IBS症状和生活质量评分。另一项荟萃分析报告^[111,114], 与安慰剂组相比, 维拉芦荟组的有效率较高, 研究之间没有异质性和不良事件。治疗1个月后, 治疗组的生活质量IBS评分有所改善。

芦荟多酚还通过清除自由基和超氧化物自由基, 以及通过抑制PGE2的产生、下调各种转录因子、抑制脂

氧合酶和环氧化酶的活性, 发挥抗氧化剂的作用, 从而导致IBS症状的控制。此外, 芦荟已显示出积极的抗菌活性, 主要是通过破坏细菌细胞壁。芦荟对革兰氏阳性和阴性细菌都有活性。相反, 据报道^[115], 芦荟汁的抗菌活性仅限于革兰氏阴性细菌。

芦荟的治疗作用主要是通过其清除自由基。植物化学研究表明, 大部分芦荟多酚化合物属于非类黄酮多酚。叶凝胶提取物由酚酸/多酚、吲哚和生物碱组成; 具有氧自由基吸收能力(oxygen radical absorbance capacity, ORAC)和铁还原抗氧化能力(ferric ion reducing antioxidant power, FRAP)分析证实的抗氧化性能, 有助于改善IBS^[116]。

6.6.2 胡椒薄荷: 从薄荷(薄荷科)中分离出的薄荷油含有萜烯混合物, 已被证明具有多种治疗作用。薄荷油和L-薄荷醇被认为是5HT₃拮抗剂、平滑肌钙通道拮抗剂, 可以减少钙的流入, 也被认为是卡帕阿片类激动剂、抗感染剂和抗炎剂^[117]。临床研究将该油作为IBS的一种有吸引力的药物治疗候选, 甚至优于抗痉挛药物三环抗抑郁剂。

口服187 mg(每日3至4粒)后, 薄荷油对78%的患者的腹痛、腹胀、大便次数和稠度、腹痛和肠胃胀气有积极影响, 明显优于安慰剂。在24小时, 薄荷油导致IBS症状总评分下降, 显著高于安慰剂组^[118]。

薄荷油可逆转乙酰胆碱诱导的收缩, 并通过钙通道阻滞拮抗5-HT诱导的收缩。据观察, 薄荷醇通过阻断肌膜L型Ca²⁺通道的Ca²⁺内流, 直接抑制收缩力, 从而诱导人结肠平滑肌松弛^[119]。薄荷油也可能直接影响肠道神经系统。薄荷油(通过薄荷醇)可通过减少位于肠道中的瞬时受体电位阳离子通道(TRP通道)超家族的瞬时受体电位M型8(transient receptor potential M8, TRPM8)和/或瞬时受体电位阳离子通道A1(transient receptor potential A1, TRPA1)受体, 减少IBS患者口服或腹腔内给药时的内脏疼痛。薄荷油的抗炎活性可预防二甲苯诱发的小鼠肠道炎症和醋酸诱发的大鼠结肠炎。薄荷油的抗炎作用可能至少部分通过TRPM8介导^[120,121]。

6.6.3 紫苏: 紫苏是一种富含多酚的植物。该植物含有多种酚类化合物, 如酚酸、肉桂酸衍生物、类黄酮和木脂素。百里香草本提取物(Serpylli herba extract, SHE)由野生百里香(百里香属百里香科)上部分组成, 最近, SHE引起了人们对IBS管理的极大兴趣, 这可能是因为其在实验性结肠炎中表现出的肠道抗炎特性, 以及其活性成分可以保护肠屏障完整性。

紫苏在IBS上的治疗作用, 鼠的试验证明, SHE改善了疼痛和内脏过敏反应。此外, SHE通过下调促炎介质IL-1 β 、IL-6、IFN- γ 、Tlr-4和诱导酶Cox-2的表达来增强

免疫状态, 从而诱导内脏镇痛, 并通过上调粘蛋白Muc-2和Muc-3, SHE能够使两种粘蛋白的表达正常化, 从而促进肠屏障功能的恢复。这些抗炎作用可能与它对肥大细胞的作用有关, 因为它显著抑制大鼠嗜碱性细胞白血病细胞(RBL-2H3)细胞中 β -己糖胺酶的产生^[122]。

紫苏提取物改善大鼠内脏高敏感性。SHE能够改善大脱氧胆酸引起的机械性躯体痛觉过敏和痛觉异常, 其程度与加巴喷丁相同。紫苏减少IBS相关肠道炎症过程, 与IBS对照大鼠相比, SHE给药后, IL-1 β 和Cox-2的表达显著降低, 这可能会下调前列腺素的产生和分泌, 可以改善痛觉过敏^[123,124]。

SHE削弱肥大细胞脱颗粒。SHE补充(25 μ g/mL、50 μ g/mL和100 μ g/mL)显著抑制了C48/80诱导的肥大细胞 β -己糖胺酶的产生和表达。这些结果揭示了SHE给药的高度相关和新颖的作用机制; 其有益效果可归因于其抑制 β -己糖胺酶释放并因此调节肥大细胞脱颗粒的能力^[125]。

总之, SHE改善了大鼠的免疫状态, 降低了在内脏镇痛中起作用的促炎介质的表达, 并修复了肠上皮屏障的完整性。SHE可以被认为是一种潜在的IBS新治疗方法, 因为它可以改善过敏反应、内脏痛觉过敏和炎症。这些有益的作用可能是由于肥大细胞脱颗粒和5-HT途径的抑制所致^[122]。

6.6.4 没食子酸: 没食子酸降低大鼠海马、脊髓和脊髓背根神经节(dorsal root ganglion of spinal cord, DRG)中嘌呤能离子通道型受体7和磷酸化细胞外信号调节激酶1/2的表达。此外, 没食子酸治疗降低大鼠的血清IL-1 β 和TNF- α 浓度, 同时提高了IL-10水平。因此, 没食子酸可能通过抑制海马、脊髓和DRG中嘌呤能离子通道型受体7(purinergic ligand-gated ion channel 7 receptor, P2X7受体)的表达, 成为治疗并发内脏疼痛和抑郁症的有效新候选药物^[126]。具有抗炎、抗氧化、抗抑郁和抗凋亡作用^[127,128]。然而, 没食子酸是单独作用于P2X7受体还是作用于其他途径仍有待研究确定。此外, 确切的分子机制仍需进一步研究。

总之, 研究表明P2X7受体可能是内脏疼痛和抑郁的有效靶点, 没食子酸可以通过抑制海马、脊髓和DRG中P2X7的表达来减轻大鼠的内脏疼痛及抑郁行为。没食子酸的可能机制可能与抑制ERK1/2磷酸化和炎症细胞因子密切相关, 值得进一步临床研究与应用^[123]。

6.6.5 反式白藜芦醇: 白藜芦醇具有抗氧化、抗炎和心脏保护特性。该化合物还通过靶向脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)和磷酸二酯酶(phosphodiesterase, PDEs)等多种分子显示出神经保护活性。有人认为, 这种化合物可以通过增加海马

中的BDNF蛋白水平, 在各种动物模型中具有抗抑郁和抗焦虑作用^[129]。有证据表明^[130], 白藜芦醇通过对中枢神经和外周疾病的双重作用, 保护肠屏障功能免受氧化应激。例如, 白藜芦醇通过抑制负责脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)调节的cAMP降解磷酸二酯酶来改善精神和肠道功能障碍, 因而具有抗抑郁和抗焦虑作用。

抗氧化和抗炎特性白藜芦醇还显示出抑制脂质过氧化物的生成, 并可调节脂蛋白代谢。白藜芦醇参与增加抗炎免疫调节细胞因子IL-10。在另一项研究中, 白藜芦醇改善了T细胞和B细胞的活性, 导致PGE2和各种细胞因子如TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IFN- γ 和IL-12分泌减少^[131]。

白藜芦醇的抗炎活性主要归因于COX活性的抑制。白藜芦醇通过丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)、c-Jun(大鼠V-Jun肉瘤病毒癌基因同源物)和JNK(大鼠C-Jun氨基末端激酶)途径抑制过氧化物酶抗过氧化物酶(oxidase anti-oxidase, PAP)和嘌呤能2受体(purinergic 2 receptor, P2受体)信号传导, 从而干扰凝血酶的促炎信号传导, 进而减少活化血小板腺苷核苷酸的分泌, 降低中性粒细胞功能^[132]。

6.6.6 姜黄素: 姜黄素是姜黄的主要成分, 从姜黄根茎中提取, 传统上用作草药, 具有抗炎、利胆、抗菌、抗癌和保肝等功效。姜黄素通过抑制COX-2和iNOS的表达而发挥抗氧化、神经保护和驱散作用, 这对IBS等胃肠道功能紊乱有益。姜黄素促进了症状改善(即大便增多, 排便次数减少, 腹部疼痛和痉挛减少), 并降低了IBS的患病率和评分, 同时改善了IBS症状和生活质量评分^[133]。姜黄素显著上调IBS患者5-HT 1A的释放和再摄取, 也增加了海马中BDNF蛋白的水平^[134]。与非应激载体组相比, 姜黄素(20 mg/kg和40 mg/kg)的施用增加了粪便排出量。姜黄素(40 mg/kg)可抑制大鼠粪便排出量中的慢性-急性复合应激。

核因子-红细胞2相关因子2(nuclear factor-Erythrocyte 2 related factor 2, Nrf2)-抗氧化介质反应通路的激活是细胞内防御氧化应激的重要机制。Nrf2参与控制与系统中活性氧化自由基的解毒和消除相关的蛋白质的基因表达。姜黄素显著抑制了氧化应激和ROS, 部分原因是Nrf2诱导内源性谷胱甘肽(glutathione, GSH)的表达。Nrf2参与控制与系统中活性氧化自由基的解毒和消除相关的蛋白质的基因表达^[135]。

7 结语

直至今日IBS的发病机制尚不完全明了, 提出IBS是低度炎症疾病, 拓宽了人们对IBS本质的认识。本文系统复习

了这方面的研究进展和现状, 列出了证据, 总结了相应的治疗。今后应在现有的基础上进一步深入研究, 有望在防治上有新的突破, 为广大患者带来受益。

8 参考文献

- 1 Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CSM, Sandhu KV, Bastiaansen TFS, Boehme M, Codagnone MG, Cusotto S, Fulling C, Golubeva AV, Guzzetta KE, Jaggar M, Long-Smith CM, Lyte JM, Martin JA, Molinero-Perez A, Moloney G, Morelli E, Morillas E, O'Connor R, Cruz-Pereira JS, Peterson VL, Rea K, Ritz NL, Sherwin E, Spichak S, Teichman EM, van de Wouw M, Ventura-Silva AP, Wallace-Fitzsimons SE, Hyland N, Clarke G, Dinan TG. The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiol Rev* 2019; 99: 1877-2013 [PMID: 31460832 DOI: 10.1152/physrev.00018.2018]
- 2 Surdea-Blaga T, Băban A, Dumitrascu DL. Psychosocial determinants of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 616-626 [PMID: 22363132 DOI: 10.3748/wjg.v18.i7.616]
- 3 Kumar S, Singh P, Kumar A. Targeted therapy of irritable bowel syndrome with anti-inflammatory cytokines. *Clin J Gastroenterol* 2022; 15: 1-10 [PMID: 34862947 DOI: 10.1007/s12328-021-01555-8]
- 4 Ng QX, Soh AYS, Loke W, Lim DY, Yeo WS. The role of inflammation in irritable bowel syndrome (IBS). *J Inflamm Res* 2018; 11: 345-349 [PMID: 30288077 DOI: 10.2147/JIR.S174982]
- 5 Schmulson M, Pulido-London D, Rodriguez O, Morales-Rochlin N, Martinez-García R, Gutierrez-Ruiz MC, López-Alvarenga JC, Robles-Díaz G, Gutiérrez-Reyes G. Lower serum IL-10 is an independent predictor of IBS among volunteers in Mexico. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 747-753 [PMID: 22270083 DOI: 10.1038/ajg.2011.484]
- 6 Bashashati M, Moradi M, Sarosiek I. Interleukin-6 in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis of IL-6 (-G174C) and circulating IL-6 levels. *Cytokine* 2017; 99: 132-138 [PMID: 28886490 DOI: 10.1016/j.cyt.2017.08.017]
- 7 Maspi N, Abdoli A, Ghaffarifar F. Pro- and anti-inflammatory cytokines in cutaneous leishmaniasis: a review. *Pathog Glob Health* 2016; 110: 247-260 [PMID: 27660895 DOI: 10.1080/20477724.2016.1232042]
- 8 Aziz M, Jacob A, Yang WL, Matsuda A, Wang P. Current trends in inflammatory and immunomodulatory mediators in sepsis. *J Leukoc Biol* 2013; 93: 329-342 [PMID: 23136259 DOI: 10.1189/jlb.0912437]
- 9 Cremon C, Stanghellini V, Barbaro MR, Cogliandro RF, Bellacosa L, Santos J, Vicario M, Pigrau M, Alonso Cotoner C, Lobo B, Azpiroz F, Bruley des Varannes S, Neunlist M, DeFilippis D, Iuvone T, Petrosino S, Di Marzo V, Barbara G. Randomised clinical trial: the analgesic properties of dietary supplementation with palmitoylethanolamide and polydatin in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 45: 909-922 [PMID: 28164346 DOI: 10.1111/apt.13958]
- 10 O'Sullivan M, Clayton N, Breslin NP, Harman I, Bountra C, McLaren A, O'Morain CA. Increased mast cells in the irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2000; 12: 449-457 [PMID: 11012945 DOI: 10.1046/j.1365-2982.2000.00221.x]
- 11 Ohman L, Isaksson S, Lindmark AC, Posserud I, Stotzer PO, Strid H, Sjövall H, Simrén M. T-cell activation in patients with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1205-1212 [PMID: 19367268 DOI: 10.1038/ajg.2009.116]
- 12 Foley S, Garsed K, Singh G, Duroudier NP, Swan C, Hall IP, Zaitoun A, Bennett A, Marsden C, Holmes G, Walls A, Spiller RC. Impaired uptake of serotonin by platelets from patients with irritable bowel syndrome correlates with duodenal immune activation. *Gastroenterology* 2011; 140: 1434-43.e1 [PMID: 21315720 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.01.052]
- 13 Raad MA, Chams NH, Sharara AI. New and Evolving

- Immunotherapy in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Intest Dis* 2016; 1: 85-95 [PMID: 29922662 DOI: 10.1159/000445986]
- 14 Lazaridis N, Germanidis G. Current insights into the innate immune system dysfunction in irritable bowel syndrome. *Ann Gastroenterol* 2018; 31: 171-187 [PMID: 29507464 DOI: 10.20524/aog.2018.0229]
 - 15 Wojdasiewicz P, Poniatowski ŁA, Szukiewicz D. The role of inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the pathogenesis of osteoarthritis. *Mediators Inflamm* 2014; 2014: 561459 [PMID: 24876674 DOI: 10.1155/2014/561459]
 - 16 Piche T, Barbara G, Aubert P, Bruley des Varannes S, Dainese R, Nano JL, Cremon C, Stanghellini V, De Giorgio R, Galmiche JP, Neunlist M. Impaired intestinal barrier integrity in the colon of patients with irritable bowel syndrome: involvement of soluble mediators. *Gut* 2009; 58: 196-201 [PMID: 18824556 DOI: 10.1136/gut.2007.140806]
 - 17 Cremon C, Gargano L, Morselli-Labate AM, Santini D, Coglianaro RF, De Giorgio R, Stanghellini V, Corinaldesi R, Barbara G. Mucosal immune activation in irritable bowel syndrome: gender-dependence and association with digestive symptoms. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 392-400 [PMID: 19174797 DOI: 10.1038/ajg.2008.94]
 - 18 Martínez C, González-Castro A, Vicario M, Santos J. Cellular and molecular basis of intestinal barrier dysfunction in the irritable bowel syndrome. *Gut Liver* 2012; 6: 305-315 [PMID: 22844557 DOI: 10.5009/gnl.2012.6.3.305]
 - 19 Barbara G, Grover M, Bercik P, Corsetti M, Ghoshal UC, Ohman L, Rajilić-Stojanović M. Rome Foundation Working Team Report on Post-Infection Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology* 2019; 156: 46-58.e7 [PMID: 30009817 DOI: 10.1053/j.gastro.2018.07.011]
 - 20 Spiller RC, Jenkins D, Thornley JP, Hebden JM, Wright T, Skinner M, Neal KR. Increased rectal mucosal enteroendocrine cells, T lymphocytes, and increased gut permeability following acute *Campylobacter* enteritis and in post-dysenteric irritable bowel syndrome. *Gut* 2000; 47: 804-811 [PMID: 11076879 DOI: 10.1136/gut.47.6.804]
 - 21 Sundin J, Rangel I, Fuentes S, Heikamp-de Jong I, Hultgren-Hörnquist E, de Vos WM, Brummer RJ. Altered faecal and mucosal microbial composition in post-infectious irritable bowel syndrome patients correlates with mucosal lymphocyte phenotypes and psychological distress. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 342-351 [PMID: 25521822 DOI: 10.1111/apt.13055]
 - 22 Jalanka-Tuovinen J, Salojärvi J, Salonen A, Immonen O, Garsed K, Kelly FM, Zaitoun A, Palva A, Spiller RC, de Vos WM. Faecal microbiota composition and host-microbe cross-talk following gastroenteritis and in postinfectious irritable bowel syndrome. *Gut* 2014; 63: 1737-1745 [PMID: 24310267 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305994]
 - 23 Zhao Q, Yang WR, Wang XH, Li GQ, Xu LQ, Cui X, Liu Y, Zuo XL. Clostridium butyricum alleviates intestinal low-grade inflammation in TNBS-induced irritable bowel syndrome in mice by regulating functional status of lamina propria dendritic cells. *World J Gastroenterol* 2019; 25: 5469-5482 [PMID: 31576093 DOI: 10.3748/wjg.v25.i36.5469]
 - 24 Ng QX, Soh AYS, Lim DY, Yeo WS. Agomelatine, a novel therapeutic option for the management of irritable bowel syndrome. *J Clin Pharm Ther* 2018; 43: 752-756 [PMID: 30014556 DOI: 10.1111/jcpt.12749]
 - 25 van de Wouw M, Schellekens H, Dinan TG, Cryan JF. Microbiota-Gut-Brain Axis: Modulator of Host Metabolism and Appetite. *J Nutr* 2017; 147: 727-745 [PMID: 28356427 DOI: 10.3945/jn.116.240481]
 - 26 Fung C, Vanden Berghe P. Functional circuits and signal processing in the enteric nervous system. *Cell Mol Life Sci* 2020; 77: 4505-4522 [PMID: 32424438 DOI: 10.1007/s00018-020-03543-6]
 - 27 Bhattarai Y, Muniz Pedrego DA, Kashyap PC. Irritable bowel syndrome: a gut microbiota-related disorder? *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2017; 312: G52-G62 [PMID: 27881403 DOI: 10.1152/ajpgi.00338.2016]
 - 28 Agus A, Planchais J, Sokol H. Gut Microbiota Regulation of Tryptophan Metabolism in Health and Disease. *Cell Host Microbe* 2018; 23: 716-724 [PMID: 29902437 DOI: 10.1016/j.chom.2018.05.003]
 - 29 Gao K, Mu CL, Farzi A, Zhu WY. Tryptophan Metabolism: A Link Between the Gut Microbiota and Brain. *Adv Nutr* 2020; 11: 709-723 [PMID: 31825083 DOI: 10.1093/advances/nmz127]
 - 30 Saha L. Irritable bowel syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment, and evidence-based medicine. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 6759-6773 [PMID: 24944467 DOI: 10.3748/wjg.v20.i22.6759]
 - 31 Zelante T, Iannitti RG, Cunha C, De Luca A, Giovannini G, Pieraccini G, Zecchi R, D'Angelo C, Massi-Benedetti C, Fallarino F, Carvalho A, Puccetti P, Romani L. Tryptophan catabolites from microbiota engage aryl hydrocarbon receptor and balance mucosal reactivity via interleukin-22. *Immunity* 2013; 39: 372-385 [PMID: 23973224 DOI: 10.1016/j.immuni.2013.08.003]
 - 32 Ng QX, Yong BZJ, Ho CYX, Lim DY, Yeo WS. Early life sexual abuse is associated with increased suicide attempts: An update meta-analysis. *J Psychiatr Res* 2018; 99: 129-141 [PMID: 29454220 DOI: 10.1016/j.jpsychires.2018.02.001]
 - 33 Grover M, Camilleri M. Effects on gastrointestinal functions and symptoms of serotonergic psychoactive agents used in functional gastrointestinal diseases. *J Gastroenterol* 2013; 48: 177-181 [PMID: 23254779 DOI: 10.1007/s00535-012-0726-5]
 - 34 Zhou L, Zhang M, Wang Y, Dorfman RG, Liu H, Yu T, Chen X, Tang D, Xu L, Yin Y, Pan Y, Zhou Q, Zhou Y, Yu C. Faecalibacterium prausnitzii Produces Butyrate to Maintain Th17/Treg Balance and to Ameliorate Colorectal Colitis by Inhibiting Histone Deacetylase 1. *Inflamm Bowel Dis* 2018; 24: 1926-1940 [PMID: 29796620 DOI: 10.1093/ibd/izy182]
 - 35 Benech N, Rolhion N, Sokol H. Tryptophan metabolites get the gut moving. *Cell Host Microbe* 2021; 29: 145-147 [PMID: 33571438 DOI: 10.1016/j.chom.2021.01.009]
 - 36 Lamas B, Michel ML, Waldschmitt N, Pham HP, Zacharioudaki V, Dupraz L, Delacre M, Natividad JM, Costa GD, Planchais J, Sovran B, Bridonneau C, Six A, Langella P, Richard ML, Chamaillard M, Sokol H. Card9 mediates susceptibility to intestinal pathogens through microbiota modulation and control of bacterial virulence. *Gut* 2018; 67: 1836-1844 [PMID: 28790160 DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314195]
 - 37 Brawner KM, Yeramilli VA, Duck LW, Van Der Pol W, Smythies LE, Morrow CD, Elson CO, Martin CA. Depletion of dietary aryl hydrocarbon receptor ligands alters microbiota composition and function. *Sci Rep* 2019; 9: 14724 [PMID: 31604984 DOI: 10.1038/s41598-019-51194-w]
 - 38 Obata Y, Castaño Á, Boeig S, Bon-Frauches AC, Fung C, Fallesen T, de Agüero MG, Yilmaz B, Lopes R, Huseynova A, Horswell S, Maradana MR, Boesmans W, Vanden Berghe P, Murray AJ, Stockinger B, Macpherson AJ, Pachnis V. Neuronal programming by microbiota regulates intestinal physiology. *Nature* 2020; 578: 284-289 [PMID: 32025031 DOI: 10.1038/s41586-020-1975-8]
 - 39 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]
 - 40 Meynier M, Baudu E, Rolhion N, Defaye M, Straube M, Daugey V, Modoux M, Wawrzyniak I, Delbac F, Villéger R, Méleine M, Borras Noguez E, Godfraind C, Barnich N, Ardid D, Poirier P, Sokol H, Chatel JM, Langella P, Livrelli V, Bonnet M, Carvalho FA. AhR/IL-22 pathway as new target

- for the treatment of post-infectious irritable bowel syndrome symptoms. *Gut Microbes* 2022; 14: 2022997 [PMID: 35090380 DOI: 10.1080/19490976.2021.2022997]
- 41 Card T, Enck P, Barbara G, Boeckstaens GE, Santos J, Azpiroz F, Mearin F, Aziz Q, Marshall J, Spiller R. Post-infectious IBS: Defining its clinical features and prognosis using an internet-based survey. *United European Gastroenterol J* 2018; 6: 1245-1253 [PMID: 30288287 DOI: 10.1177/2050640618779923]
 - 42 Jeffery IB, O'Toole PW, Öhman L, Claesson MJ, Deane J, Quigley EM, Simrén M. An irritable bowel syndrome subtype defined by species-specific alterations in faecal microbiota. *Gut* 2012; 61: 997-1006 [PMID: 22180058 DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301501]
 - 43 Moloney RD, Johnson AC, O'Mahony SM, Dinan TG, Greenwood-Van Meerveld B, Cryan JF. Stress and the Microbiota-Gut-Brain Axis in Visceral Pain: Relevance to Irritable Bowel Syndrome. *CNS Neurosci Ther* 2016; 22: 102-117 [PMID: 26662472 DOI: 10.1111/cns.12490]
 - 44 Wang L, Alammari N, Singh R, Nanavati J, Song Y, Chaudhary R, Mullin GE. Gut Microbial Dysbiosis in the Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Case-Control Studies. *J Acad Nutr Diet* 2020; 120: 565-586 [PMID: 31473156 DOI: 10.1016/j.jand.2019.05.015]
 - 45 Rodiño-Janeiro BK, Vicario M, Alonso-Cotner C, Pascua-García R, Santos J. A Review of Microbiota and Irritable Bowel Syndrome: Future in Therapies. *Adv Ther* 2018; 35: 289-310 [PMID: 29498019 DOI: 10.1007/s12325-018-0673-5]
 - 46 Nozu T, Okumura T. Pathophysiological Commonality Between Irritable Bowel Syndrome and Metabolic Syndrome: Role of Corticotropin-releasing Factor-Toll-like Receptor 4-Proinflammatory Cytokine Signaling. *J Neurogastroenterol Motil* 2022; 28: 173-184 [PMID: 35189599 DOI: 10.5056/jnm21002]
 - 47 Burns GL, Talley NJ, Keely S. Immune responses in the irritable bowel syndromes: time to consider the small intestine. *BMC Med* 2022; 20: 115 [PMID: 35354471 DOI: 10.1186/s12916-022-02301-8]
 - 48 Bashashati M, Rezaei N, Shafieyoun A, McKernan DP, Chang L, Öhman L, Quigley EM, Schmulson M, Sharkey KA, Simrén M. Cytokine imbalance in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil* 2014; 26: 1036-1048 [PMID: 24796536 DOI: 10.1111/nmo.12358]
 - 49 Rodríguez-Fandiño OA, Hernández-Ruiz J, López-Vidal Y, Charúa-Guindic L, Escobedo G, Schmulson MJ. Maturation Phenotype of Peripheral Blood Monocyte/Macrophage After Stimulation with Lipopolysaccharides in Irritable Bowel Syndrome. *J Neurogastroenterol Motil* 2017; 23: 281-288 [PMID: 28044051 DOI: 10.5056/jnm16137]
 - 50 Nasser Y, Petes C, Simmers C, Basso L, Altier C, Gee K, Vanner SJ. Activation of Peripheral Blood CD4+ T-Cells in IBS is not Associated with Gastrointestinal or Psychological Symptoms. *Sci Rep* 2019; 9: 3710 [PMID: 30842618 DOI: 10.1038/s41598-019-40124-5]
 - 51 Bashashati M, Moossavi S, Cremon C, Barbaro MR, Moraveji S, Talmon G, Rezaei N, Hughes PA, Bian ZX, Choi CH, Lee OY, Coëffier M, Chang L, Ohman L, Schmulson MJ, McCallum RW, Simren M, Sharkey KA, Barbara G. Colonic immune cells in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil* 2018; 30 [PMID: 28851005 DOI: 10.1111/nmo.13192]
 - 52 Vicario M, González-Castro AM, Martínez C, Lobo B, Pigrau M, Guilarte M, de Torres I, Mosquera JL, Fortea M, Sevillano-Aguilera C, Salvo-Romero E, Alonso C, Rodiño-Janeiro BK, Söderholm JD, Azpiroz F, Santos J. Increased humoral immunity in the jejunum of diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome associated with clinical manifestations. *Gut* 2015; 64: 1379-1388 [PMID: 25209656 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-306236]
 - 53 Robles A, Perez Ingles D, Myneedu K, Deoker A, Sarosiek I, Zuckerman MJ, Schmulson MJ, Bashashati M. Mast cells are increased in the small intestinal mucosa of patients with irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil* 2019; 31: e13718 [PMID: 31498961 DOI: 10.1111/nmo.13718]
 - 54 Vivinus-Nébot M, Dainese R, Anty R, Saint-Paul MC, Nano JL, Gonthier N, Marjoux S, Frin-Mathy G, Bernard G, Hébuterne X, Tran A, Theodorou V, Piche T. Combination of allergic factors can worsen diarrheic irritable bowel syndrome: role of barrier defects and mast cells. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 75-81 [PMID: 21931380 DOI: 10.1038/ajg.2011.315]
 - 55 Gurram RK, Zhu J. Orchestration between ILC2s and Th2 cells in shaping type 2 immune responses. *Cell Mol Immunol* 2019; 16: 225-235 [PMID: 30792500 DOI: 10.1038/s41423-019-0210-8]
 - 56 Burns G, Pryor J, Holtmann G, Walker MM, Talley NJ, Keely S. Immune Activation in Functional Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2019; 15: 539-548 [PMID: 31802978]
 - 57 Cheng H, Guan X, Chen D, Ma W. The Th17/Treg Cell Balance: A Gut Microbiota-Modulated Story. *Microorganisms* 2019; 7 [PMID: 31756956 DOI: 10.3390/microorganisms7120583]
 - 58 Choghakhori R, Abbasnezhad A, Hasanvand A, Amani R. Inflammatory cytokines and oxidative stress biomarkers in irritable bowel syndrome: Association with digestive symptoms and quality of life. *Cytokine* 2017; 93: 34-43 [PMID: 28506572 DOI: 10.1016/j.cyto.2017.05.005]
 - 59 Martínez C, Lobo B, Pigrau M, Ramos L, González-Castro AM, Alonso C, Guilarte M, Guilá M, de Torres I, Azpiroz F, Santos J, Vicario M. Diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome: an organic disorder with structural abnormalities in the jejunal epithelial barrier. *Gut* 2013; 62: 1160-1168 [PMID: 22637702 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302093]
 - 60 Mujagic Z, Ludidi S, Keszthelyi D, Hesselink MA, Kruijmel JW, Lenaerts K, Hanssen NM, Conchillo JM, Jonkers DM, Masclee AA. Small intestinal permeability is increased in diarrhoea predominant IBS, while alterations in gastroduodenal permeability in all IBS subtypes are largely attributable to confounders. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 288-297 [PMID: 24943095 DOI: 10.1111/apt.12829]
 - 61 Salvo-Romero E, Martínez C, Lobo B, Rodiño-Janeiro BK, Pigrau M, Sánchez-Chardi AD, González-Castro AM, Fortea M, Pardo-Camacho C, Nieto A, Expósito E, Guagnozzi D, Rodríguez-Urrutia A, de Torres I, Farré R, Azpiroz F, Alonso-Cotner C, Santos J, Vicario M. Overexpression of corticotropin-releasing factor in intestinal mucosal eosinophils is associated with clinical severity in Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome. *Sci Rep* 2020; 10: 20706 [PMID: 33244004 DOI: 10.1038/s41598-020-77176-x]
 - 62 Guilarte M, Vicario M, Martínez C, de Torres I, Lobo B, Pigrau M, González-Castro A, Rodiño-Janeiro BK, Salvo-Romero E, Fortea M, Pardo-Camacho C, Antolín M, Saperas E, Azpiroz F, Santos J, Alonso-Cotner C. Peripheral Corticotropin-Releasing Factor Triggers Jejunal Mast Cell Activation and Abdominal Pain in Patients With Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome. *Am J Gastroenterol* 2020; 115: 2047-2059 [PMID: 32740086 DOI: 10.14309/ajg.0000000000000789]
 - 63 Zheng PY, Feng BS, Oluwole C, Struiksmas S, Chen X, Li P, Tang SG, Yang PC. Psychological stress induces eosinophils to produce corticotrophin releasing hormone in the intestine. *Gut* 2009; 58: 1473-1479 [PMID: 19651632 DOI: 10.1136/gut.2009.181701]
 - 64 Najjar SA, Edwards BS, Albers KM, Davis BM, Smith-Edwards KM. Optogenetic activation of the distal colon epithelium engages enteric nervous system circuits to initiate motility patterns. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2021; 321: G426-G435 [PMID: 34468219 DOI: 10.1152/ajpgi.00026.2021]
 - 65 Plaza-Diaz J, Ruiz-Ojeda FJ, Gil-Campos M, Gil A. Mechanisms of Action of Probiotics. *Adv Nutr* 2019; 10: S49-S66 [PMID: 30721959 DOI: 10.1093/advances/nmy063]

- 66 Almatroodi SA, Almatroudi A, Khan AA, Alhumaydhi FA, Alsahli MA, Rahmani AH. Potential Therapeutic Targets of Epigallocatechin Gallate (EGCG), the Most Abundant Catechin in Green Tea, and Its Role in the Therapy of Various Types of Cancer. *Molecules* 2020; 25 [PMID: 32660101 DOI: 10.3390/molecules25143146]
- 67 Pavlović N, Stankov K, Mikov M. Probiotics—interactions with bile acids and impact on cholesterol metabolism. *Appl Biochem Biotechnol* 2012; 168: 1880-1895 [PMID: 23054820 DOI: 10.1007/s12010-012-9904-4]
- 68 D'Amelio P, Sassi F. Gut Microbiota, Immune System, and Bone. *Calcif Tissue Int* 2018; 102: 415-425 [PMID: 28965190 DOI: 10.1007/s00223-017-0331-y]
- 69 Wang H, Gao K, Wen K, Allen IC, Li G, Zhang W, Kocher J, Yang X, Giri-Rachman E, Li GH, Clark-Deener S, Yuan L. Lactobacillus rhamnosus GG modulates innate signaling pathway and cytokine responses to rotavirus vaccine in intestinal mononuclear cells of gnotobiotic pigs transplanted with human gut microbiota. *BMC Microbiol* 2016; 16: 109 [PMID: 27301272 DOI: 10.1186/s12866-016-0727-2]
- 70 Harbige LS, Pinto E, Allgrove J, Thomas LV. Immune Response of Healthy Adults to the Ingested Probiotic Lactobacillus casei Shirota. *Scand J Immunol* 2016; 84: 353-364 [PMID: 27718254 DOI: 10.1111/sji.12495]
- 71 Giorgetti G, Brandimarte G, Fabiocchi F, Ricci S, Flamini P, Sandri G, Trotta MC, Elisei W, Penna A, Lecca PG, Picchio M, Tursi A. Interactions between Innate Immunity, Microbiota, and Probiotics. *J Immunol Res* 2015; 2015: 501361 [PMID: 26090492 DOI: 10.1155/2015/501361]
- 72 Plantinga TS, van Maren WW, van Bergenhenegouwen J, Hameetman M, Nierkens S, Jacobs C, de Jong DJ, Joosten LA, van't Land B, Garssen J, Adema GJ, Netea MG. Differential Toll-like receptor recognition and induction of cytokine profile by Bifidobacterium breve and Lactobacillus strains of probiotics. *Clin Vaccine Immunol* 2011; 18: 621-628 [PMID: 21288993 DOI: 10.1128/CVI.00498-10]
- 73 Ong IM, Gonzalez JG, McIlwain SJ, Sawin EA, Schoen AJ, Adluru N, Alexander AL, Yu JJ. Gut microbiome populations are associated with structure-specific changes in white matter architecture. *Transl Psychiatry* 2018; 8: 6 [PMID: 29317592 DOI: 10.1038/s41398-017-0022-5]
- 74 West CE, Jenmalm MC, Prescott SL. The gut microbiota and its role in the development of allergic disease: a wider perspective. *Clin Exp Allergy* 2015; 45: 43-53 [PMID: 24773202 DOI: 10.1111/cea.12332]
- 75 DuPont HL. Review article: the antimicrobial effects of rifaximin on the gut microbiota. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43 Suppl 1: 3-10 [PMID: 26618921 DOI: 10.1111/apt.13434]
- 76 Lacy BE. Diagnosis and treatment of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Int J Gen Med* 2016; 9: 7-17 [PMID: 26929659 DOI: 10.2147/IJGM.S93698]
- 77 Zhuang X, Tian Z, Luo M, Xiong L. Short-course Rifaximin therapy efficacy and lactulose hydrogen breath test in Chinese patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol* 2020; 20: 187 [PMID: 32532214 DOI: 10.1186/s12876-020-01336-6]
- 78 Ghoshal UC, Srivastava D, Misra A, Ghoshal U. A proof-of-concept study showing antibiotics to be more effective in irritable bowel syndrome with than without small-intestinal bacterial overgrowth: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016; 28: 281-289 [PMID: 26731696 DOI: 10.1097/MEG.0000000000000557]
- 79 Klotz U. The pharmacological profile and clinical use of mesalazine (5-aminosalicylic acid). *Arzneimittelforschung* 2012; 62: 53-58 [PMID: 22344548 DOI: 10.1055/s-0031-1299685]
- 80 Cremon C, Carini G, Wang B, Vasina V, Cogliandro RF, De Giorgio R, Stanghellini V, Grundy D, Tonini M, De Ponti F, Corinaldesi R, Barbara G. Intestinal serotonin release, sensory neuron activation, and abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 1290-1298 [PMID: 21427712 DOI: 10.1038/ajg.2011.86]
- 81 Dorofeyev AE, Kiriyan EA, Vasilenko IV, Rassokhina OA, Elin AF. Clinical, endoscopic and morphological efficacy of mesalazine in patients with irritable bowel syndrome. *Clin Exp Gastroenterol* 2011; 4: 141-153 [PMID: 21753896 DOI: 10.2147/CEG.S18381]
- 82 Ghadir MR, Poradineh M, Sotodeh M, Ansari R, Kolahdoozan S, Hormati A, Yousefi MH, Mirzaei S, Vahedi H. Mesalazine Has No Effect on Mucosal Immune Biomarkers in Patients with Diarrhea-Dominant Irritable Bowel Syndrome Referred to Shariati Hospital: A Randomized Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Middle East J Dig Dis* 2017; 9: 20-25 [PMID: 28316762 DOI: 10.15171/mejdd.2016.47]
- 83 Lam C, Tan W, Leighton M, Hastings M, Lingaya M, Falcone Y, Zhou X, Xu L, Whorwell P, Walls AF, Zaitoun A, Montgomery A, Spiller R. A mechanistic multicentre, parallel group, randomised placebo-controlled trial of mesalazine for the treatment of IBS with diarrhoea (IBS-D). *Gut* 2016; 65: 91-99 [PMID: 25765462 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309122]
- 84 Schmulson M, Bielsa MV, Carmona-Sánchez R, Hernández A, López-Colombo A, López Vidal Y, Peláez-Luna M, Remes-Troche JM, Tamayo JL, Valdovinos MA. Microbiota, gastrointestinal infections, low-grade inflammation, and antibiotic therapy in irritable bowel syndrome: an evidence-based review. *Rev Gastroenterol Mex* 2014; 79: 96-134 [PMID: 24857420 DOI: 10.1016/j.rgm.2014.01.004]
- 85 Sinagra E, Pompei G, Tomasello G, Cappello F, Morreale GC, Amvrosiadis G, Rossi F, Lo Monte AI, Rizzo AG, Raimondo D. Inflammation in irritable bowel syndrome: Myth or new treatment target? *World J Gastroenterol* 2016; 22: 2242-2255 [PMID: 26900287 DOI: 10.3748/wjg.v22.i7.2242]
- 86 Andrews CN, Griffiths TA, Kaufman J, Vergnolle N, Surette MG, Rioux KP. Mesalazine (5-aminosalicylic acid) alters faecal bacterial profiles, but not mucosal proteolytic activity in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 374-383 [PMID: 21671966 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04732.x]
- 87 Cenac N, Andrews CN, Holzhausen M, Chapman K, Cottrell G, Andrade-Gordon P, Steinhoff M, Barbara G, Beck P, Bunnett NW, Sharkey KA, Ferraz JG, Shaffer E, Vergnolle N. Role for protease activity in visceral pain in irritable bowel syndrome. *J Clin Invest* 2007; 117: 636-647 [PMID: 17304351 DOI: 10.1172/JCI29255]
- 88 Rousseaux C, Lefebvre B, Dubuquoy L, Lefebvre P, Romano O, Auwerx J, Metzger D, Wahli W, Desvergne B, Naccari GC, Chavatte P, Farce A, Bulois P, Cortot A, Colombel JF, Desreumaux P. Intestinal antiinflammatory effect of 5-aminosalicylic acid is dependent on peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. *J Exp Med* 2005; 201: 1205-1215 [PMID: 15824083 DOI: 10.1084/jem.20041948]
- 89 O'Mahony L, McCarthy J, Kelly P, Hurley G, Luo F, Chen K, O'Sullivan GC, Kiely B, Collins JK, Shanahan F, Quigley EM. Lactobacillus and bifidobacterium in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology* 2005; 128: 541-551 [PMID: 15765388 DOI: 10.1053/j.gastro.2004.11.050]
- 90 Zhang FM, Li S, Ding L, Xiang SH, Zhu HT, Yu JH, Xu GQ. Effectiveness of mesalazine to treat irritable bowel syndrome: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98: e16297 [PMID: 31305414 DOI: 10.1097/MD.00000000000016297]
- 91 Dunlop SP, Jenkins D, Neal KR, Naesdal J, Borgaonker M, Collins SM, Spiller RC. Randomized, double-blind, placebo-

- controlled trial of prednisolone in post-infectious irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 77-84 [PMID: 12848628 DOI: 10.1046/j.1365-2036.2003.01640.x]
- 92 Nozu T, Miyagishi S, Nozu R, Takakusaki K, Okumura T. Dehydroepiandrosterone sulfate improves visceral sensation and gut barrier in a rat model of irritable bowel syndrome. *Eur J Pharmacol* 2019; 852: 198-206 [PMID: 30935894 DOI: 10.1016/j.ejphar.2019.03.037]
 - 93 Lacy BE, Pimentel M, Brenner DM, Chey WD, Keefer LA, Long MD, Moshiree B. ACG Clinical Guideline: Management of Irritable Bowel Syndrome. *Am J Gastroenterol* 2021; 116: 17-44 [PMID: 33315591 DOI: 10.14309/ajg.0000000000001036]
 - 94 Yu LC, Wang JT, Wei SC, Ni YH. Host-microbial interactions and regulation of intestinal epithelial barrier function: From physiology to pathology. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2012; 3: 27-43 [PMID: 22368784 DOI: 10.4291/wjgp.v3.i1.27]
 - 95 Ford AC, Bernstein CN, Khan KJ, Abreu MT, Marshall JK, Talley NJ, Moayyedi P. Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 590-9; quiz 600 [PMID: 21407179 DOI: 10.1038/ajg.2011.70]
 - 96 Reichardt SD, Amouret A, Muzzi C, Vettorazzi S, Tuckermann JP, Lühder F, Reichardt HM. The Role of Glucocorticoids in Inflammatory Diseases. *Cells* 2021; 10 [PMID: 34831143 DOI: 10.3390/cells10112921]
 - 97 Tena-Garitaonandia M, Arredondo-Amador M, Mascaraque C, Asensio M, Marin JJG, Martínez-Augustín O, Sánchez de Medina F. Modulation of intestinal barrier function by glucocorticoids: Lessons from preclinical models. *Pharmacol Res* 2022; 177: 106056 [PMID: 34995794 DOI: 10.1016/j.phrs.2022.106056]
 - 98 Ohman L, Simrén M. Pathogenesis of IBS: role of inflammation, immunity and neuroimmune interactions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7: 163-173 [PMID: 20101257 DOI: 10.1038/nrgastro.2010.4]
 - 99 Zhang L, Song J, Hou X. Mast Cells and Irritable Bowel Syndrome: From the Bench to the Bedside. *J Neurogastroenterol Motil* 2016; 22: 181-192 [PMID: 26755686 DOI: 10.5056/jnm15137]
 - 100 Philpott H, Gibson P, Thien F. Irritable bowel syndrome - An inflammatory disease involving mast cells. *Asia Pac Allergy* 2011; 1: 36-42 [PMID: 22053295 DOI: 10.5415/apallergy.2011.1.1.36]
 - 101 Theoharides TC. Mast cells in irritable bowel syndrome and ulcerative colitis: function not numbers is what makes all the difference. *Dig Dis Sci* 2014; 59: 897-898 [PMID: 24445729 DOI: 10.1007/s10620-013-2988-z]
 - 102 De Winter BY, van den Wijngaard RM, de Jonge WJ. Intestinal mast cells in gut inflammation and motility disturbances. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1822: 66-73 [PMID: 21497195 DOI: 10.1016/j.bbdis.2011.03.016]
 - 103 Camilleri M. Current and future pharmacological treatments for diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Expert Opin Pharmacother* 2013; 14: 1151-1160 [PMID: 23621801 DOI: 10.1517/14656566.2013.794223]
 - 104 Klooker TK, Braak B, Koopman KE, Welting O, Wouters MM, van der Heide S, Schemann M, Bischoff SC, van den Wijngaard RM, Boeckstaens GE. The mast cell stabiliser ketotifen decreases visceral hypersensitivity and improves intestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 2010; 59: 1213-1221 [PMID: 20650926 DOI: 10.1136/gut.2010.213108]
 - 105 Zhang T, Finn DF, Barlow JW, Walsh JJ. Mast cell stabilisers. *Eur J Pharmacol* 2016; 778: 158-168 [PMID: 26130122 DOI: 10.1016/j.ejphar.2015.05.071]
 - 106 Labus JS, Hubbard CS, Bueller J, Ebrat B, Tillisch K, Chen M, Stains J, Dukes GE, Kelleher DL, Naliboff BD, Fanselow M, Mayer EA. Impaired emotional learning and involvement of the corticotropin-releasing factor signaling system in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2013; 145: 1253-61.e1-3 [PMID: 23954313 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.08.016]
 - 107 Gao J, Xiong T, Grabauskas G, Owyang C. Mucosal Serotonin Reuptake Transporter Expression in Irritable Bowel Syndrome Is Modulated by Gut Microbiota Via Mast Cell-Prostaglandin E2. *Gastroenterology* 2022; 162: 1962-1974.e6 [PMID: 35167867 DOI: 10.1053/j.gastro.2022.02.016]
 - 108 Chiu HF, Venkatakrishnan K, Golovinskaia O, Wang CK. Gastroprotective Effects of Polyphenols against Various Gastro-Intestinal Disorders: A Mini-Review with Special Focus on Clinical Evidence. *Molecules* 2021; 26 [PMID: 33917379 DOI: 10.3390/molecules26072090]
 - 109 Filosa S, Di Meo F, Crispi S. Polyphenols-gut microbiota interplay and brain neuromodulation. *Neural Regen Res* 2018; 13: 2055-2059 [PMID: 30323120 DOI: 10.4103/1673-5374.241429]
 - 110 Barahona MJ, Baratta V, Ollodart J, Mulligan D, Geibel JP. Design and implementation of novel nutraceuticals and derivatives for treating intestinal disorders. *Future Med Chem* 2019; 11: 847-855 [PMID: 30994367 DOI: 10.4155/fmc-2018-0313]
 - 111 Hong SW, Chun J, Park S, Lee HJ, Im JP, Kim JS. Aloe vera Is Effective and Safe in Short-term Treatment of Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Neurogastroenterol Motil* 2018; 24: 528-535 [PMID: 30153721 DOI: 10.5056/jnm18077]
 - 112 López A, de Tangil MS, Vega-Orellana O, Ramírez AS, Rico M. Phenolic constituents, antioxidant and preliminary antimycoplasmic activities of leaf skin and flowers of Aloe vera (L.) Burm. f. (syn. A. barbadensis Mill.) from the Canary Islands (Spain). *Molecules* 2013; 18: 4942-4954 [PMID: 23624648 DOI: 10.3390/molecules18054942]
 - 113 Werawatganon D, Rakananurak N, Sallapant S, Prueksapanich P, Somanawat K, Klaikeaw N, Nerkrumit R. Aloe vera attenuated gastric injury on indomethacin-induced gastropathy in rats. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 18330-18337 [PMID: 25561799 DOI: 10.3748/wjg.v20.i48.18330]
 - 114 Størstved S, Pontén I, Simrén M. A Pilot Study of the Effect of Aloe barbadensis Mill. Extract (AVH200®) in Patients with Irritable Bowel Syndrome: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *J Gastrointest Liver Dis* 2015; 24: 275-280 [PMID: 26405698 DOI: 10.15403/jgld.2014.1121.243.sst]
 - 115 Athiban PP, Borthakur BJ, Ganesan S, Swathika B. Evaluation of antimicrobial efficacy of Aloe vera and its effectiveness in decontaminating gutta percha cones. *J Consero Dent* 2012; 15: 246-248 [PMID: 22876011 DOI: 10.4103/0972-0707.97949]
 - 116 Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes* 2005; 54: 1615-1625 [PMID: 15919781 DOI: 10.2337/diabetes.54.6.1615]
 - 117 Hawrelak JA, Cattley T, Myers SP. Essential oils in the treatment of intestinal dysbiosis: A preliminary in vitro study. *Altern Med Rev* 2009; 14: 380-384 [PMID: 20030464]
 - 118 Cash BD, Epstein MS, Shah SM. A Novel Delivery System of Peppermint Oil Is an Effective Therapy for Irritable Bowel Syndrome Symptoms. *Dig Dis Sci* 2016; 61: 560-571 [PMID: 26319955 DOI: 10.1007/s10620-015-3858-7]
 - 119 Amato A, Liotta R, Mulè F. Effects of menthol on circular smooth muscle of human colon: analysis of the mechanism of action. *Eur J Pharmacol* 2014; 740: 295-301 [PMID: 25046841 DOI: 10.1016/j.ejphar.2014.07.018]
 - 120 Ghasemi-Pirbaluti M, Motaghi E, Bozorgi H. The effect of menthol on acute experimental colitis in rats. *Eur J Pharmacol* 2017; 805: 101-107 [PMID: 28322843 DOI: 10.1016/j.ejphar.2017.03.003]
 - 121 Ramachandran R, Hyun E, Zhao L, Lapointe TK, Chapman K, Hirota CL, Ghosh S, McKemy DD, Vergnolle N, Beck PL, Altier C, Hollenberg MD. TRPM8 activation attenuates inflammatory responses in mouse models of colitis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110: 7476-7481 [PMID: 23596210 DOI: 10.1073/

- pnas.1217431110]
- 122 Ruiz-Malagón AJ, Rodríguez-Sánchez MJ, Rodríguez-Sojo MJ, Vezza T, Pischel I, Algieri F, Rodríguez-Cabezas ME, Rodríguez-Nogales A, Gálvez J. Intestinal anti-inflammatory and visceral analgesic effects of a *Serpylis* herba extract in an experimental model of irritable bowel syndrome in rats. *Front Pharmacol* 2022; 13: 967644 [PMID: 36120292 DOI: 10.3389/fphar.2022.967644]
 - 123 Roudsari NM, Lashgari NA, Momtaz S, Farzaei MH, Marques AM, Abdolghaffari AH. Natural polyphenols for the prevention of irritable bowel syndrome: molecular mechanisms and targets; a comprehensive review. *Daru* 2019; 27: 755-780 [PMID: 31273572 DOI: 10.1007/s40199-019-00284-1]
 - 124 Shukla R, Ghoshal U, Ranjan P, Ghoshal UC. Expression of Toll-like Receptors, Pro-, and Anti-inflammatory Cytokines in Relation to Gut Microbiota in Irritable Bowel Syndrome: The Evidence for Its Micro-organic Basis. *J Neurogastroenterol Motil* 2018; 24: 628-642 [PMID: 30347939 DOI: 10.5056/jnm18130]
 - 125 Hagenlocher Y, Feilhauer K, Schäffer M, Bischoff SC, Lorentz A. Citrus peel polymethoxyflavones nobilatin and tangeretin suppress LPS- and IgE-mediated activation of human intestinal mast cells. *Eur J Nutr* 2017; 56: 1609-1620 [PMID: 27021766 DOI: 10.1007/s00394-016-1207-z]
 - 126 Wen L, Tang L, Zhang M, Wang C, Li S, Wen Y, Tu H, Tian H, Wei J, Liang P, Yang C, Li G, Gao Y. Gallic Acid Alleviates Visceral Pain and Depression via Inhibition of P2X7 Receptor. *Int J Mol Sci* 2022; 23 [PMID: 35682841 DOI: 10.3390/ijms23116159]
 - 127 BenSaad LA, Kim KH, Quah CC, Kim WR, Shahimi M. Anti-inflammatory potential of ellagic acid, gallic acid and punicalagin A&B isolated from *Punica granatum*. *BMC Complement Altern Med* 2017; 17: 47 [PMID: 28088220 DOI: 10.1186/s12906-017-1555-0]
 - 128 Zhou D, Yang Q, Tian T, Chang Y, Li Y, Duan LR, Li H, Wang SW. Gastroprotective effect of gallic acid against ethanol-induced gastric ulcer in rats: Involvement of the Nrf2/HO-1 signaling and anti-apoptosis role. *Biomed Pharmacother* 2020; 126: 110075 [PMID: 32179202 DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110075]
 - 129 Ge JF, Xu YY, Qin G, Cheng JQ, Chen FH. Resveratrol Ameliorates the Anxiety- and Depression-Like Behavior of Subclinical Hypothyroidism Rat: Possible Involvement of the HPT Axis, HPA Axis, and Wnt/ β -Catenin Pathway. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2016; 7: 44 [PMID: 27252679 DOI: 10.3389/fendo.2016.00044]
 - 130 Wang N, Han Q, Wang G, Ma WP, Wang J, Wu WX, Guo Y, Liu L, Jiang XY, Xie XL, Jiang HQ. Resveratrol Protects Oxidative Stress-Induced Intestinal Epithelial Barrier Dysfunction by Upregulating Heme Oxygenase-1 Expression. *Dig Dis Sci* 2016; 61: 2522-2534 [PMID: 27146412 DOI: 10.1007/s10620-016-4184-4]
 - 131 Sánchez-Fidalgo S, Cárdeno A, Villegas I, Talero E, de la Lastra CA. Dietary supplementation of resveratrol attenuates chronic colonic inflammation in mice. *Eur J Pharmacol* 2010; 633: 78-84 [PMID: 20132809 DOI: 10.1016/j.ejphar.2010.01.025]
 - 132 Siegmund B. Interleukin-1 β converting enzyme (caspase-1) in intestinal inflammation. *Biochem Pharmacol* 2002; 64: 1-8 [PMID: 12106600 DOI: 10.1016/s0006-2952(02)01064-x]
 - 133 Bar-Sela G, Epelbaum R, Schaffer M. Curcumin as an anti-cancer agent: review of the gap between basic and clinical applications. *Curr Med Chem* 2010; 17: 190-197 [PMID: 20214562 DOI: 10.2174/092986710790149738]
 - 134 Portincasa P, Bonfrate L, Scribano ML, Kohn A, Caporaso N, Festi D, Campanale MC, Di Rienzo T, Guarino M, Taddia M, Fogli MV, Grimaldi M, Gasbarrini A. Curcumin and Fennel Essential Oil Improve Symptoms and Quality of Life in Patients with Irritable Bowel Syndrome. *J Gastrointest Liver Dis* 2016; 25: 151-157 [PMID: 27308645 DOI: 10.15403/jgld.2014.1121.252.ccm]
 - 135 Jalili M, Hekmatdoost A, Vahedi H, Poustchi H, Khademi B, Saadi M, Zemestani M, Janani L. Co-Administration of Soy Isoflavones and Vitamin D in Management of Irritable Bowel Disease. *PLoS One* 2016; 11: e0158545 [PMID: 27490103 DOI: 10.1371/journal.pone.0158545]

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。

经口内镜下肌切开术治疗贲门失弛缓症的临床效果

苏荣芝, 陈艳敏

苏荣芝, 陈艳敏, 昆明理工大学医学院 云南省昆明市 650033

苏荣芝, 陈艳敏, 云南省第一人民医院消化内科 云南省昆明市 650034

苏荣芝, 主要从事贲门失弛缓症的诊疗及疗效研究.

作者贡献分布: 苏荣芝与陈艳敏对此文所作贡献均等; 此课题由陈艳敏设计; 研究过程、数据收集与分析、论文写作由苏荣芝完成; 陈艳敏指导.

通讯作者: 陈艳敏, 教授, 主任医师, 650034, 云南省昆明市西山区金碧路157号, 云南省第一人民医院消化内科. kmchenyanmin@163.com

收稿日期: 2022-08-15

修回日期: 2022-09-26

接受日期: 2022-12-21

在线出版日期: 2022-12-28

Clinical effects of peroral endoscopic myotomy in treatment of achalasia

Rong-Zhi Su, Yan-Min Chen

Rong-Zhi Su, Yan-Min Chen, Faculty of Medicine, Kunming University of Science and Technology, Kunming 650033, Yunnan Province, China

Rong-Zhi Su, Yan-Min Chen, Department of Gastroenterology, Yunnan First People's Hospital, Kunming 650034, Yunnan Province, China

Corresponding author: Yan-Min Chen, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, The First People's Hospital of Yunnan Province, No. 157 Jinbi Road, Xishan District, Kunming 650034, Yunnan Province, China. kmchenyanmin@163.com

Received: 2022-08-15

Revised: 2022-09-26

Accepted: 2022-12-21

Published online: 2022-12-28

Abstract

BACKGROUND

Peroral endoscopic myotomy (POEM) is a safe and effective

method for the treatment of achalasia of cardia (AC), which can significantly improve the clinical symptoms in a short term. However, there are few studies on its long-term efficacy.

AIM

To observe and analyze the clinical effects of POEM in the treatment of AC.

METHODS

The data of 28 patients diagnosed with AC and treated by POEM at the Department of Gastroenterology, Yunnan First People's Hospital from July 2013 to January 2019 were collected. The clinical symptom score and endoscopic and esophageal motility changes of the patients before and after POEM were analyzed to evaluate the clinical efficacy of POEM in the treatment of AC.

RESULTS

Among the 28 patients included, the duration of disease ranged from 2 to 360 mo, the success rate of surgery was 100.0%, and the follow-up time ranged from 1 to 36 mo. There was a significant difference in Eckardt score before and after POEM ($P < 0.001$). The total Eckardt scores in patients with types I and II AC after POEM were significantly lower than those before operation ($P < 0.05$). Postoperative follow-up gastroscopy showed no significant resistance through the cardia, improved esophageal dilatation, and no large amount of food retention in the lumen. The resting lower esophageal sphincter pressure and integrated relaxation pressure of the lower esophageal sphincter after operation were significantly lower than those before operation, and the differences in overall and type II patients were statistically significant ($P < 0.05$), while the differences in type I patients were not statistically significant. There was no significant difference in resting upper esophageal sphincter pressure or lower esophageal sphincter length after operation compared with before

operation.

CONCLUSION

POEM is an effective treatment for AC, with definite short-term efficacy and relatively high safety. Some esophageal motility indexes are improved, but its long-term complications and effectiveness need further follow-up with large samples.

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

Key Words: Peroral endoscopic myotomy; Achalasia of the cardia; Curative effect

Citation: Su RZ, Chen YM. Clinical effects of peroral endoscopic myotomy in treatment of achalasia. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2022; 30(24): 1066-1073

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i24/1066.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i24.1066>

摘要

背景

经口内镜下肌切开术(peroral endoscopy myotomy, POEM)是治疗贲门失弛缓症(achalasia of cardia, AC)的一种安全有效的方法,短期内能显著改善患者临床症状,但其远期疗效研究较少,通过对比分析AC患者行POEM治疗前后临床症状评分、内镜和食管动力改变,评价POEM治疗AC的临床效果,可为临床工作提供一定的诊断价值。

目的

观察分析POEM治疗AC的临床效果。

方法

采集云南省第一人民医院消化内科2013-07/2019-01诊断为AC并行POEM治疗的28例患者资料,对比分析AC治疗前后临床症状评分、内镜和食管动力改变,评价POEM治疗AC的临床效果。

结果

在28例患者中,病程2 mo-360 mo,手术成功率为100.0%,随访时间为1 mo-36 mo, POEM术治疗前后Eckardt评分有统计学差异($P<0.001$), I、II型AC患者的Eckardt总分均较术前明显下降(P 均 <0.05);术后随访复查胃镜,通过贲门无明显阻力,食道扩张改善,腔内未见大量食物潴留。食管下括约肌静息压(resting pressure of lower esophageal sphincter, LESP),食管下括约肌完整松弛压(integrated relaxation pressure, IRP),术后较术前明显降低,总体及II型差异有统计学意义($P<0.05$), I型差异无统计学意义。术后食管上括约肌静息压(resting pressure of the upper esophageal sphincter, UESP)及食管下括约肌长度(lower esophageal sphincter

length, LESL)较术前,总体及分型差异无统计学意义。

结论

POEM为治疗AC的有效手段,短期疗效确切,且安全性相对较高,部分食管动力学指标较前改善,但其远期并发症及有效性还需大样本进一步随访。

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

关键词: 经口内镜下肌切开术; 贲门失弛缓症; 疗效

核心提要: 本文综合患者经口内镜下肌切开术(peroral endoscopy myotomy, POEM)后主观方面(症状评分)及客观检查(胃镜及高分辨率食管测压)来评估患者临床效果,术后资料完整,随访时间较长,并根据术后各个时间段症状评分、测压分型,与术前进行对比,希望能为POEM治疗贲门失弛缓症提供可靠的临床依据。POEM作为一项新兴的内镜微创技术,具有创伤小,手术时间短,费用较外科手术治疗低,术后恢复较快,体表不留瘢痕等优势,但作为一个仍处于起步阶段的技术,POEM仍需更多前瞻性大样本随机对照试验明确其疗效及并发症。

文献来源: 苏荣芝, 陈艳敏. 经口内镜下肌切开术治疗贲门失弛缓症的临床效果. *世界华人消化杂志* 2022; 30(24): 1066-1073

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i24/1066.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i24.1066>

0 引言

贲门失弛缓症(achalasia of cardia, AC)是一种病因不明的食管动力障碍性疾病^[1],其特点是下食管括约肌(lower esophageal sphincter, LES)松弛障碍和食管体部平滑肌蠕动无效。AC临床表现主要为吞咽困难、反流、胸骨后疼痛和体质量下降等。目前诊断依靠高分辨率测压(high resolution esophageal manometry, HRM)、消化道造影及胃镜检查等。HRM被认为是诊断AC金标准,能对AC患者进行分型,评价预后^[2]。AC目前病因尚不完全明确,主要治疗目标为降低食管下括约肌压力(lower esophageal sphincter pressure, LESP),解决食管梗阻。目前主要治疗方法包括注射肉毒杆菌毒素、球囊扩张术、药物治疗、支架植入术、腹腔镜下Heller肌切开术(laparoscopic Heller myotomy, LHM)、经口内镜下肌切开术(peroral endoscopic myotomy, POEM)等。POEM不需要通过皮肤切口,为内镜微创技术,因其创伤小、手术时间短、费用较手术治疗低,术后恢复较快、体表不留瘢痕等特点而迅速普及,且技术日趋成熟。本研究对行POEM治疗的AC患者进行长期的随访研究,研究POEM对AC不同分型的治疗效果,希望能为POEM治疗AC提供可靠的临床

依据。

1 材料和方法

1.1 材料 采集云南省第一人民医院消化内科2013-07/2019-01诊断为AC并行POEM治疗的患者资料。按照标准, 总共纳入28例AC患者, 其中男13例(46.43%), 女15例(53.57%), 年龄14岁-67岁, 平均(42.04±13.73)岁, 病程2 mo-360 mo, 平均病程(75.10±86.60) mo。纳入标准: (1)根据患者临床症状、内镜检查、食管测压或者食管造影等项确诊为AC; (2)所有病人术后随访时间至少3年、术前术后均完善胃镜、食管测压且可获得完整的随访资料; (3)无严重心肺疾病。剔除标准: (1)经胃镜检查、食道造影或CT检查怀疑为贲门肿瘤; (2)食管测压或消化道造影检查证实为其他食管动力障碍性疾病引起继发性吞咽困难者; (3)具有严重心、脑血管及肺部基础疾病或凝而功能异常不能耐受手术者; (4)既往接受其他方法治疗者, 包括: 内镜下肉毒杆菌毒素注射、内镜下球囊扩张、支架植入术、腹腔镜下Heller肌切开术。

1.2 方法

1.2.1 操作器械: POEM所需电子胃镜、主机、治疗刀、钛夹等均为日本Olympus公司产品。具体为: CLV-260主机, CIF-Q260J胃镜(附送水), D-201-11802透明帽, NM-4L-1注射针, KD-620LR型Hook刀, KD-640L型TT刀, FD-410LR热活检钳, HX-610-90、HX-600-135止血夹。

1.2.2 术前准备: (1)术前2 d流质饮食、术前8 h禁食水; (2)术前完善胃镜明确食道下段解剖关系及食物潴留情况, 完善食道测压, 测得相关指标, 及其他术前常规检查, 排除POEM的禁忌症, 完成Eckardt评分; (3)口服抗凝药物患者, 术前视病情停药7 d-10 d。

1.2.3 手术过程: 患者行气管插管全身麻醉。(1)内镜下找到食管胃交界处(esophagogastric junction, EGJ), 于EGJ上方8 cm-10 cm处使用亚甲蓝与生理盐水混合液(或靛胭脂、肾上腺素与生理盐水的混合液)行黏膜下注射, 见图1A-C; (2)于注射点切开黏膜层, 暴露黏膜下层, 建立黏膜下隧道直至胃侧2 cm-3 cm处, 见图1D; (3)黏膜切口下方约2 cm处, 从上而下纵形切开所有环形肌束, 保留纵形肌束, 直至GEJ下方2 cm, 见图1E-G; (4)吸干隧道和食管腔内液体, 冲洗创面, 金属夹封闭隧道口, 见图1H。

1.2.4 术后处理及随访: (1)术后予禁食、禁水24 h, 补液及营养支持; (2)视病情酌情给予抗生素; (3)静脉使用质子泵抑制剂3 d; (4)观察患者有无胸骨后疼痛、气胸、出血、穿孔、皮下和纵膈气肿等情况; (5)术后1 d可进食流质饮食, 术后3 d进食半流质饮食, PPI改口服继续应用4 wk抑酸护胃、促进术口愈合, 并逐步恢复普通饮食; (6)术后1 mo复查胃镜观察食管创面和贲门口状况, 复查

HRM了解患者食管动力学改变情况。

于患者术后1 mo、3 mo、半年、1年、2年、3年及以上进行随访, 随访内容包括Eckardt评分、胃镜、HRM。

1.3 观察指标及判定标准

1.3.1 Eckardt评分: Eckardt症状评分可有效评价AC的躯体症状, 常用于POEM手术前后的疗效评估^[3](见表1)。目前学者们认为POEM术后Eckardt评分低于3分者视为临床成功^[4]。

1.3.2 胃镜检查: 内镜下AC的特点包括: (1)贲门紧闭, 甚至完全闭锁不能通过; (2)食管内可见食物和液体潴留; (3)食管体部扩张, 伴有不同程度扭曲变形; (4)管壁可呈节段性收缩环, 似憩室膨出。早期贲门失弛缓症内镜下可无明显异常表现, 有时镜身通过贲门阻力感并不明显。术后复查胃镜见食管内潴留物减少、食道扩张改善、贲门松弛, 无环状收缩波、内镜通过贲门无明显阻力为有效, 反之为无效。

1.3.3 HRM: 依据2020年HREM芝加哥分类标准v4.0贲门失弛缓症分型^[5], 分为以下三型: I型(无力型或经典型): 完整松弛压(integrated relaxation pressure, IRP)中位值异常, 包括仰卧位时IRP≥15 mmHg或立位时IRP≥12 mmHg, 食管体部100%为失蠕动。II型(体部增压型): IRP中位值异常, 包括仰卧位时IRP≥15 mmHg或立位时IRP≥12 mmHg, 食管体部100%无有效蠕动收缩, 且≥20%的吞咽可引起全段食管增压。III型(痉挛型): IRP中位值异常, 包括仰卧位时IRP≥15 mmHg或立位时IRP≥12 mmHg, ≥20%的吞咽为早熟性收缩或痉挛性收缩, 且无正常蠕动收缩。术后LES静息压小于或等于10 mmHg-15 mmHg是治疗长期有效的良好预测指标^[5]。本研所需测压数据: (1)食管上括约肌静息压(resting pressure of the upper esophageal sphincter, UESP); (2)食管下括约肌静息压(LESP); (3)完整松弛压力; (4)食管下括约肌长度(lower esophageal sphincter length, LESL)。术前分型: 根据食管测压, I型: 5例, II型: 22例, III型: 1例。

统计学处理 采用SPSS 27.0软件进行统计分析, 计量资料以平均数±标准差(mean±SD)表示, 配对t检验, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 手术情况 28例患者均顺利完成手术, 无手术相关死亡病例。术后出现皮下气肿2例, 未予特殊干预, 观察数天后自行消退。胸骨后疼痛10例, 予促胃动力、抑制胃酸对症处理后好转, 无出血、穿孔、气胸等发生, 于术后第3天开始逐渐恢复饮食, 进食时无明显吞咽困难、反流及胸骨后疼痛。

2.2 术前术后Eckardt评分变化 所有患者术前Eckardt评

表 1 Eckardt评分系统

体重减低	吞咽困难	胸骨后疼痛	反流	评分
无	无	无	无	0
<5 kg	偶尔	偶尔	偶尔	1
5-10 kg	每天	每天	每天	2
>10 kg	每餐	每餐	每餐	3

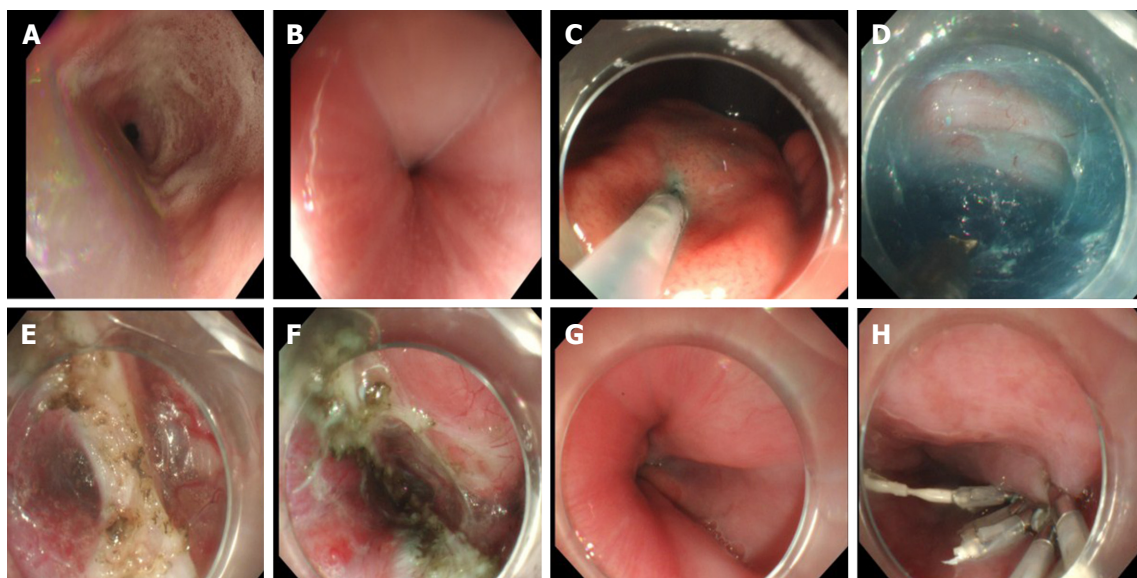
0级: 0-1分, I 级: 2-3分, II 级: 4-6分, III 级: >6分.

表 2 术后不同时间症状评分与术前比较

	术前	术后					
		1 mo	3 mo	6 mo	12 mo	24 mo	36 mo
评分	4.50 ± 1.58	0.14 ± 0.46	0.25 ± 0.59	0.43 ± 0.88	0.39 ± 0.86	0.82 ± 1.19	1.00 ± 1.22
<i>t</i>		14.28	14.25	14.01	14.04	9.82	9.39
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 3 I 型前后症状评分对比

	术前	术后					
		1 mo	3 mo	6 mo	12 mo	24 mo	36 mo
评分	4.60 ± 2.07	0.00 ± 0.00	0.20 ± 0.45	0.20 ± 0.45	0.00 ± 0.00	0.20 ± 0.45	0.20 ± 0.45
<i>t</i>		4.96	4.75	4.75	4.96	4.09	4.09
<i>P</i>		0.008	0.009	0.009	0.008	0.015	0.015



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i24.1066 Copyright ©The Author(s) 2022.

图 1 POEM操作过程. A: 食管腔内大量液体滞留; B: 贲门呈孔状, 通过有阻力; C: 于EGJ上方8 cm-10 cm处行黏膜下注射; D: 切开黏膜层, 建立黏膜下“隧道”; E: 内镜直视下切开环形肌层; F: 环形肌切开后向两侧移开; G: 贲门口明显松弛, 通过无阻力; H: 金属夹闭黏膜层切口. EGJ: 食管胃交界处. POEM: 经口内镜下肌切开术.

分平均为(4.50 ± 1.58)分, 术后各时间段Eckardt评分较术前均明显下降, 差异具有统计学意义($P < 0.001$), 且术后1

mo Eckardt评分显著降低, 为(0.14 ± 0.46)分, 差异具有统计学意义($P < 0.001$, $t = 14.278$), 术后3年及以上Eckardt评

表 4 II 型症状前后评分对比

	术前	术后					
		1 mo	3 mo	6 mo	12 mo	24 mo	36 mo
评分	4.50 ± 1.54	0.18 ± 0.50	0.27 ± 0.63	0.50 ± 0.96	0.50 ± 0.96	1.00 ± 1.27	1.23 ± 1.27
<i>t</i>		12.78	12.87	12.68	12.68	8.44	8.05
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 5 POEM术前和术后HRM参数比较(mean ± SD)

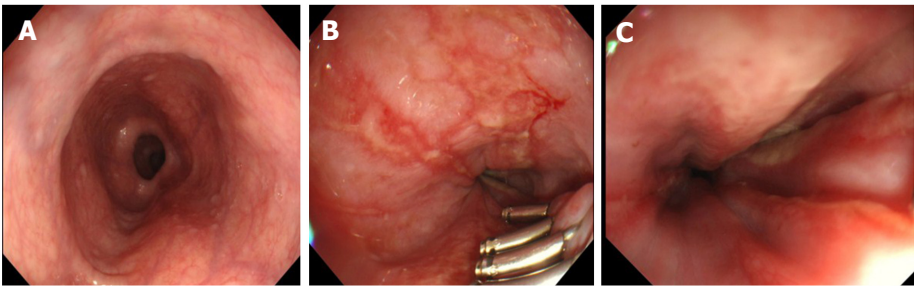
组别	LESP/mmHg				IRP/mmHg			
	术前	术后	<i>t</i>	<i>P</i>	术前	术后	<i>t</i>	<i>P</i>
I 型(<i>n</i> = 5)	21.12 ± 12.97	8.76 ± 6.17	2.90	0.105	17.32 ± 11.57	5.04 ± 4.09	2.31	0.082
II 型(<i>n</i> = 22)	22.90 ± 15.52	10.96 ± 8.19	3.21	0.004	17.25 ± 11.50	6.10 ± 4.10	4.34	<0.001
总体(<i>n</i> = 28)	22.94 ± 14.72	11.79 ± 10.04	3.51	0.002	17.78 ± 11.41	7.12 ± 7.56	4.67	<0.001

LESP: 食管下括约肌静息压; IRP: 完整松弛压力; POEM: 经口内镜下肌切开术; HRM: 高分辨率食管测压.

表 6 POEM术前和术后HRM参数比较(mean ± SD)

组别	LESL/cm				UESP/mmHg			
	术前	术后	<i>t</i>	<i>P</i>	术前	术后	<i>t</i>	<i>P</i>
I 型(<i>n</i> = 5)	3.34 ± 0.90	3.28 ± 0.29	0.14	0.899	39.34 ± 19.08	61.84 ± 14.63	-2.24	0.089
II 型(<i>n</i> = 22)	3.21 ± 1.14	3.40 ± 1.19	1.09	0.288	61.79 ± 20.31	53.65 ± 31.57	-0.54	0.596
总体(<i>n</i> = 28)	3.26 ± 1.07	3.41 ± 1.06	0.36	0.362	59.93 ± 24.46	57.59 ± 31.32	-0.51	0.612

UESP: 食管上括约肌静息压; LESL: 食管下括约肌长度; POEM: 经口内镜下肌切开术; HRM: 高分辨率食管测压.



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i24.1066 Copyright ©The Author(s) 2022.

图 2 术后1 mo余内镜所见. A: 食管腔扩张, 有环状收缩波, 未见潴留; B: 食管创面金属夹残留, 粘膜充血, 伴糜烂面、白斑; C: 贲门口明显扩大.

分仍显著降低, 为(0.96 ± 0.17)分, 差异具有统计学意义 ($P < 0.001$, $t = 9.39$), 表明POEM的近远期疗效确切(见表2). I、II型AC患者术后Eckardt总分均较术前明显下降(P 均 < 0.05)(见表3和4).

2.3 内镜结果 28例患者顺利进食半流质, 贲门口明显扩大, 食管扩张较前明显改善, 未见大量液体及食物潴留, 3例存在环状收缩波, 8例可见明显反流性食管炎表现,

覆盖隧道的黏膜无明显病变, 黏膜切口处可见小瘢痕, 进一步使用质子泵抑制剂及粘膜保护剂治疗. 见图2.

2.4 HRM结果 28例患者的POEM术前和术后食管测压结果见表5和6. 术后LESP及IRP较术前明显降低, 总体及II型差异有统计学意义($P < 0.05$), I型差异无统计学意义. 术后UESP及LESL较术前, 总体及分型差异无统计学意义. 见图3和4.

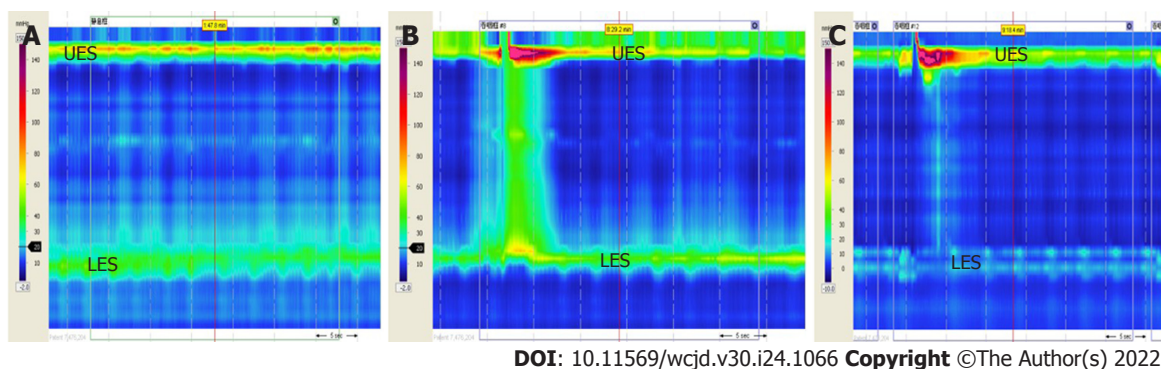


图 3 II型AC患者POEM术前及术后食管测压图像. A: AC患者术前静息状态下可见UES和LES两条高压带; B: AC患者术前吞咽状态下可见食管无推进性蠕动波, 全食管增压; C: 术后吞咽状态下全食管增压明显减少, LES压力降低. AC: 贲门失弛缓症; POEM: 经口内镜下肌切开术; UES: 上食管括约肌; LES: 下食管括约肌.

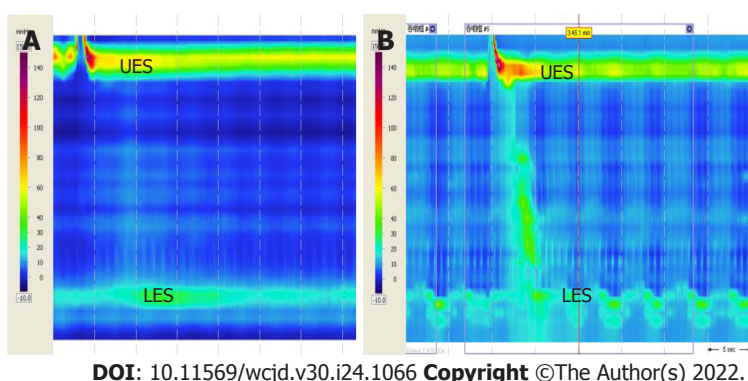


图 4 I型AC患者POEM术前及术后食管测压图像. A: AC患者术前吞咽状态下可见UES松弛, 食管体部呈无效吞咽; B: AC患者术后吞咽状态下可见LES较前下降, 食管体部可见蠕动波. AC: 贲门失弛缓症; POEM: 经口内镜下肌切开术; UES: 上食管括约肌; LES: 下食管括约肌.

3 讨论

AC是一种食管动力障碍性疾病, 发病率为1/10万-2/10万, 发病年龄主要在20岁-50岁, 男女发病无差异^[6]. AC发病机制尚不明确, 目前认为可能与食管内肌层Auerbach神经节变性所致^[7]. 近年来, 经自然腔道内镜技术取得了巨大进展^[8]. POEM利用内镜, 通过建立黏膜下隧道的方式进行食管肌切开术^[9]. 通过POEM手术策略不断优化, 包括后壁切开、全层肌切开、“推拉”技术、水刀技术等, POEM手术指征不断扩大, 年龄从最小11个月龄至最大近百岁, 从轻中度至重度, 从II型贲门失弛缓症至I、III型, 从初次手术至Heller手术失败或POEM术后复发的患者, 适用人群从30%扩展至95%^[10]. 国外一项纳入564例AC患者, 中位随访时间49 mo的研究结果显示, POEM术后第1、2、3、4、5年症状缓解率分别为94.2%, 92.2%, 91.1%, 88.6%和87.1%^[11]. 同时, He等^[12]纳入115例患者的回顾性研究也表明, POEM术后第1、2、3、4、5年的临床成功率分别为91.3%, 90.3%, 89.0%, 83.7%和80.1%. 郑方琴等^[13]研究报道POEM治疗AC术后成功率随时间的推移逐渐下降, 由随访3 mo的98.3%下降至84 mo 81.6%, 但随访72 mo的治疗成功率均>90%.

周平红等^[14]提出, 年龄不再是POEM术的禁忌证, 儿童和老年患者手术适应证和禁忌证与成人无异, 及时治疗对于改善儿童和老年患者的生活质量都至关重要. 本研究28例行POEM治疗的AC患者随访1 mo-36 mo, 时间较长, 并综合客观检查及主观症状评分方面, 评估POEM术后疗效.

Eckardt评分是评估POEM手术疗效的主观方法, 有研究显示, POEM术后总有效率达到96.23%^[15], 本研究术后3 mo、6 mo、12 mo所有患者Eckardt评分均小于3分, 治疗成功率100%, 验证了这一结果. 本研究28例患者, 均手术顺利, 通过对患者术后1 mo、3 mo、6 mo、12 mo、24 mo、36 mo和术前Eckardt评分进行比较, 各时间段术后较术前均显著下降, 均具有统计学意义. 且术后24 mo, 1例Eckardt评分=5分, 患者存在吞咽困难、胸骨后疼痛症状, 考虑为术后复发, 同时提示术后24 mo Eckardt评分较前有明显增高趋势; 18例随访至今仍无复发, 已满60 mo, 3例随访已满6年, 1例为1分, 2例为0分, 表明POEM术后患者的临床症状可以得到明显缓解.

国外研究报道^[2], POEM治疗AC的疗效与分型相关. 有研究显示^[16], II型在临床中最常见, 治疗效果最佳, III

型最不常见, 治疗效果最差. 本研究通过对 I 型、II 型 AC 患者术后相应时间与术前 Eckardt 评分进行比较均具有统计学意义. 有研究报道^[17] IRP 与 POEM 术后 AC 症状改善程度具有相关性, 即: 术前 IRP 越高提示 POEM 治疗 AC 的疗效可能越好. 同时部分研究^[18] 认为 LES 是反流性食管炎的独立预测因素, 并将其用于治疗效果的评价. 本研究中所有患者术前术后均进行了食管测压, 术前 LES 为 (22.94 ± 14.72) mmHg, 术后 LES 为 (11.79 ± 10.04) mmHg, 相比术前明显降低, 差异具有统计学意义 ($P = 0.002 < 0.05$), 术前 IRP 为 (17.78 ± 11.41) mmHg, 对比术后 (7.12 ± 7.56) mmHg, 差异具有统计学意义 ($P < 0.001$), 表明 POEM 术改善 AC 患者 LES 松弛功能具有明显效果. 患者手术前后 UESP 和 LESL 指标相比差异无统计学意义, 表明 POEM 手术对 UESP 和 LESL 影响较小. 本研究中对所有患者进行分型, 22 例 II 型患者 POEM 术前术后 LES 分别为 (22.90 ± 15.52) mmHg 和 (10.70 ± 8.55) mmHg ($P < 0.05$), IRP 分别为 (17.25 ± 11.50) mmHg 和 (6.10 ± 4.10) mmHg ($P < 0.05$), 5 例 I 型患者 POEM 术前术后 LES 分别为 (21.12 ± 12.97) mmHg 和 (8.76 ± 6.17) mmHg ($P > 0.05$), IRP 分别为 (17.32 ± 11.57) mmHg 和 (5.04 ± 4.09) mmHg ($P > 0.05$), 分析发现, I 型患者 LES 和 IRP 值平均降低率更高 (58.52%, 70.90%), 与相关研究报道^[16] 不相符, 考虑为 I 型 AC 患者纳入者较少及术前 4 例患者贲门严重紧闭, 食管测压未能通过 LES 导致.

POEM 的并发症均较轻, 大多经内科保守治疗后好转, 主要包括: 气体相关并发症 (气胸、气腹、皮下气肿等)、出血、感染、穿孔、胃食管反流病等. 本研究 28 例 AC 患者均完成手术, 手术成功率 100.00%, 术后发生皮下气肿 2 例, 未予处理, 观察数天后好转. 皮下气肿的发生可能与操作过程中隧道开窗过深、注气过快、固有肌层全层切开有关. 胸骨后疼痛 10 例, 考虑与术后并发胃食管反流病相关, 经促胃动力、抑酸对症处理后患者症状明显好转. 有研究表明^[19] 纵膈气肿、脓胸等并发症可通过结合术前超声内镜结果、准确判断狭窄部位及固有肌层厚度等避免. POEM 术后是否高发胃食管反流较有争议, 缺乏长期的疗效和并发症的评估. 有报道表明 POEM 术后有反流症状的发生率为 0%-37%^[20]. 本研究中术后复查胃镜, 8 例诊断为食道炎, 其中 2 例患者有反流症状, 与相关报道一致, 可通过药物控制症状.

4 结论

综上, AC 患者 POEM 术后 3 年及以上的疗效仍较好, 临床症状、食管动力、内镜检查均得到明显改善, 值得临床推广应用, 但由于本研究样本量较少, 尤其未能纳入 III 型 AC 患者, 未来可能需要更大样本的、前瞻性的研究

以进一步证实. 自全球首例 POEM 手术发展至今已整整 10 年. 这期间, POEM 手术作为一种微创治疗方式, 已为上万例患者带来福音, 相信随着术式改良和器械精进, 更高效、更安全的 POEM 手术会使更多患者获益.

文章亮点

实验背景

经口内镜下肌切开术 (peroral endoscopic myotomy, POEM) 作为一项新兴的内镜技术, 具有创伤小, 手术时间短, 费用较外科手术治疗低, 术后恢复较快, 体表不留瘢痕等特点, 可以成为治疗贲门失弛缓症的主流, 同时也能扩展应用于消化道肿瘤或其他胃肠道疾病, 具有良好的应用潜力. 然而, 作为一个仍处于起步阶段的技术, POEM 仍需更多前瞻性大样本随机对照试验明确其疗效及并发症.

实验动机

研究 POEM 治疗贲门失弛缓症 (achalasia of cardia, AC) 的临床效果, 旨在为 POEM 治疗 AC 提供可靠的临床依据.

实验目标

本研究以行 POEM 治疗的 AC 患者为研究对象, 探讨术后疗效.

实验方法

采集云南省第一人民医院消化内科 2013-07/2019-01 诊断为 AC 并行 POEM 治疗的患者资料. 于患者术后 1 mo、3 mo、半年、1 年、2 年、3 年及以上进行随访, 随访内容包括 Eckardt 评分、胃镜、HRM, 并与术前结果比较, 采用配对 t 检验进行统计分析.

实验结果

总体、I 型、II 型患者 POEM 术后 1 mo、3 mo、半年、1 年、2 年、3 年及以上症状评分与术前对比 ($P < 0.05$); POEM 术后复查胃镜通过贲门无明显阻力, 食道扩张改善, 腔内未见大量食物潴留; 总体及 II 型患者术后食管下括约肌静息压、食管下括约肌完整松弛压与术前对比 ($P < 0.05$), I 型差异无统计学意义; 总体、I 型、II 型患者 POEM 术后 UESP 及 LESL 较术前差异无统计学意义.

实验结论

POEM 为治疗 AC 的有效手段, 术后 3 年及以上的疗效仍较好, 且安全性相对较高, 临床症状、食管动力、内镜检查均得到明显改善, 值得临床推广应用.

展望前景

经口内镜下肌切开术是治疗贲门失弛缓症患者的良好术式, 为证实其远期并发症及有效性, 未来需更大样本、前瞻性的研究, 为POEM治疗AC提供可靠的临床依据。

5 参考文献

- Vaezi MF, Pandolfino JE, Yadlapati RH, Greer KB, Kavitt RT. ACG Clinical Guidelines: Diagnosis and Management of Achalasia. *Am J Gastroenterol* 2020; 115: 1393-1411 [PMID: 32773454 DOI: 10.14309/ajg.0000000000000731]
- Dimitriu A, Gheorghe C. High Resolution Manometry - A Mandatory Examination in the Pre and Postoperative Assessment of Patients with Achalasia. *Chirurgia (Bucur)* 2018; 113: 61-69 [PMID: 29509532 DOI: 10.21614/chirurgia.113.1.61]
- Prakhunhungsit S, Yannuzzi NA, Berrocal AM. Vitrectomy using the Eckardt temporary keratoprosthesis. *Am J Ophthalmol Case Rep* 2020; 19: 100709 [PMID: 32478197 DOI: 10.1016/j.ajoc.2020.100709]
- Kim SH, Kim NR, Chin HS, Jung JW. Eckardt keratoprosthesis for combined pars plana vitrectomy and therapeutic keratoplasty in a patient with endophthalmitis and suppurative keratitis. *J Cataract Refract Surg* 2020; 46: 474-477 [PMID: 32050221 DOI: 10.1097/j.jcrs.0000000000000098]
- Yadlapati R, Kahrilas PJ, Fox MR, Bredenoord AJ, Prakash Gyawali C, Roman S, Babaei A, Mittal RK, Rommel N, Savarino E, Sifrim D, Smout A, Vaezi MF, Zerbib F, Akiyama J, Bhatia S, Bor S, Carlson DA, Chen JW, Cisternas D, Cock C, Coss-Adame E, de Bortoli N, Defilippi C, Fass R, Ghoshal UC, Gonlachanvit S, Hani A, Hebbard GS, Wook Jung K, Katz P, Katzka DA, Khan A, Kohn GP, Lazarescu A, Lenglinier J, Mittal SK, Omari T, Park MI, Penagini R, Pohl D, Richter JE, Serra J, Sweis R, Tack J, Tatum RP, Tutuian R, Vela MF, Wong RK, Wu JC, Xiao Y, Pandolfino JE. Esophageal motility disorders on high-resolution manometry: Chicago classification version 4.0[®]. *Neurogastroenterol Motil* 2021; 33: e14058 [PMID: 33373111 DOI: 10.1111/nmo.12477]
- 庄羽骁, 胡颖. 经口内镜下肌切开术治疗贲门失弛缓症的现状和进展. *胃肠病学和肝病杂志* 2019; 28: 942-946 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2019.08.024]
- Shahrestani J, M Das J. Neuroanatomy, Auerbach Plexus. 2022 May 29. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan- [PMID: 31855386]
- 任威瑞, 姜晓宇, 姜慧卿. 2018年日本消化器内视镜学会《经口内镜下肌切开术临床实践指南》解读. *河北医科大学学报* 2019; 40: 497-500 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-3205.2019.05.001]
- 张树贤, 任玲, 李守英, 梁旭阳, 李伟, 吕胜祥. 经口内镜下肌切开术治疗贲门失弛缓症临床体会. *临床医药实践* 2019; 28: 337-339 [DOI: 10.16047/j.cnki.cn14-1300/r.2019.05.006]
- 周平红, 郜婷婷, 刘歆阳, 胡健卫. 内镜微创理念新认识: ERBEC. *中华医学杂志* 2022; 102: 690-696 [DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20210831-01981]
- Li QL, Wu QN, Zhang XC, Xu MD, Zhang W, Chen SY, Zhong YS, Zhang YQ, Chen WF, Qin WZ, Hu JW, Cai MY, Yao LQ, Zhou PH. Outcomes of per-oral endoscopic myotomy for treatment of esophageal achalasia with a median follow-up of 49 months. *Gastrointest Endosc* 2018; 87: 1405-1412.e3 [PMID: 29108981 DOI: 10.1016/j.gie.2017.10.031]
- He C, Li M, Lu B, Ying X, Gao C, Wang S, Ma C, Jin C. Long-Term Efficacy of Peroral Endoscopic Myotomy for Patients with Achalasia: Outcomes with a Median Follow-Up of 36 Months. *Dig Dis Sci* 2019; 64: 803-810 [PMID: 30478767 DOI: 10.1007/s10620-018-5373-0]
- 郑方琴, 谢华平, 郭巧珍, 田德安, 刘梅. 经口内镜括约肌切开术治疗贲门失弛缓症的有效性及安全性分析. *内科急危重症杂志* 2021; 27: 8-12, 22 [DOI: 10.11768/nkjwzzzz20210103]
- 徐佳昕, 周平红, 李全林. 经口内镜下肌切开术治疗贲门失弛缓症的“中山规范”. *中华胃肠外科杂志* 2019; 22: 613-618 [DOI: 10.3760/ema.j.issn.1671-0274.2019.07.003]
- 刘倩怡, 阮巍山, 李杰峰, 刘智尚, 黎嘉妍, 吴颖猛. 对比经口内镜下肌切开术与传统开胸Heller术治疗不同亚型贲门失弛缓症的疗效. *现代消化及介入诊疗* 2022; 27: 599-602 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2022.05.016]
- Kahrilas PJ, Bredenoord AJ, Fox M, Gyawali CP, Roman S, Smout AJ, Pandolfino JE; International High Resolution Manometry Working Group. The Chicago Classification of esophageal motility disorders, v3.0. *Neurogastroenterol Motil* 2015; 27: 160-174 [PMID: 25469569 DOI: 10.1111/nmo.12477]
- 谢忱等, 汤玉蓉, 王美峰, 姜柳琴, 施瑞华, 林琳. 高分辨率食管测压对POEM治疗贲门失弛缓症的疗效预测作用. *临床合理用药杂志* 2018; 11: 138-139 [DOI: 10.15887/j.cnki.13-1389/r.2018.35.086]
- Nabi Z, Karyampudi A, Ramchandani M, Chavan R, Basha J, Inavolu P, Darisetty S, Goud R, Reddy DN. Predictors of Long-Term Outcomes, Recurrent Dysphagia, and Gastroesophageal Reflux After Per-oral Endoscopic Myotomy in Esophageal Motility Disorders. *J Gastrointest Surg* 2022; 26: 1352-1361 [PMID: 35474561 DOI: 10.1007/s11605-022-05330-z]
- 苏义, 苏秉忠, 阿如汉. 经口内镜下肌切开术短期疗效及对不同临床分期患者疗效分析. *现代消化及介入诊疗* 2020; 25: 217-220 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2020.02.020]
- Gong F, Li Y, Ye S. Effectiveness and complication of achalasia treatment: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Asian J Surg* 2022 [PMID: 35484068 DOI: 10.1016/j.asjsur.2022.03.116]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



十二指肠黏膜微生态与乙肝相关慢加急性肝衰竭的相关性的研究进展

李世炼, 郑少琴, 汤影子, 刘慧敏, 毛青

李世炼, 郑少琴, 汤影子, 刘慧敏, 毛青, 陆军军医大学西南医院全军感染病研究所, 重庆市感染病研究重点实验室 重庆市 400038

李世炼, 初级临床研究专员, 主要研究方向为慢性乙型肝炎、慢加急性肝衰竭。

基金项目: 国家科技重大专项, No. 2017ZX10203201-006; 国家科技重大专项, No. 2017ZX10202201-00-010; 重庆市自然科学基金, No. cstc2017jcyjAX0398.

作者贡献分布: 本综述由李世炼、郑少琴、汤影子、刘慧敏完成; 毛青审校。

通讯作者: 刘慧敏, 副教授, 副主任医师, 400038, 重庆市沙坪坝区高滩岩正街30号, 陆军军医大学西南医院全军感染病研究所, 重庆市感染病研究重点实验室. liuhuimin_412@sina.cn

收稿日期: 2022-10-08

修回日期: 2022-11-16

接受日期: 2022-11-24

在线出版日期: 2022-12-28

Progress in understanding of relationship between duodenal mucosal microecology and hepatitis B virus related acute-on-chronic liver failure

Shi-Lian Li, Shao-Qin Zheng, Ying-Zi Tang, Hui-Min Liu, Qing Mao

Shi-Lian Li, Shao-Qin Zheng, Ying-Zi Tang, Hui-Min Liu, Qing Mao, Department of Infectious Diseases, Southwest Hospital, Army Medical University, Chongqing Key Laboratory of Infectious Disease Research, Chongqing 400038, China

Supported by: Major Program of National Science and Technology, No. 2017ZX10203201-006; Major Program of National Science and Technology, No. 2017ZX10202201-00-010; Chongqing Natural Science Foundation, No. cstc2017jcyjAX0398.

Corresponding author: Hui-Min Liu, Associate Professor, Deputy Chief Physician, Chongqing Key Laboratory of Infectious Disease

Research, Department of Infectious Diseases, Southwest Hospital, Army Medical University, No. 30 Gaotanyan Street, Shapingba District, Chongqing 400038, China. liuhuimin_412@sina.cn

Received: 2022-10-08

Revised: 2022-11-16

Accepted: 2022-11-24

Published online: 2022-12-28

Abstract

According to statistics, the rate of hepatitis B virus (HBV) infection is still high in China, and the mortality of acute-on-chronic liver failure (ACLF) is also high. In recent years, studies on the fecal flora of patients with HBV related ACLF have found that intestinal microecology affects the occurrence, development, and prognosis of HBV related ACLF. However, fecal flora cannot completely replace the whole intestinal microecology, and duodenal mucosal microecology may be a new research direction. This review discusses the influence of duodenal mucosal flora on the clinical outcome of HBV-ACLF with regard to mechanism, physiology, and anatomical characteristics.

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

Key Words: Hepatitis B virus; Acute-on-chronic liver failure; Duodenal mucosal flora; Intestinal flora; Review

Citation: Li SL, Zheng SQ, Tang YZ, Liu HM, Mao Q. Progress in understanding of relationship between duodenal mucosal microecology and hepatitis B virus related acute-on-chronic liver failure. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2022; 30(24): 1074-1078

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i24/1074.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i24.1074>

摘要

据统计, 全国范围内乙型肝炎病毒(hepatitis B virus,

HBV)感染率仍高, 发生慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)病死率高. 近年, 针对慢性乙型肝炎相关的慢加急性肝衰竭(hepatitis B virus related acute-on-chronic liver failure, HBV-ACLF)粪便菌群的研究结果发现, 肠道微生态影响着HBV-ACLF的发生、发展及转归. 但粪便菌群不能完全替代整个肠道微生态, 十二指肠黏膜微生态研究或许是一个新方向. 本文将从机制、生理、解剖特点方面, 对十二指肠黏膜菌群关于HBV-ACLF临床转归的影响作一综述.

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

关键词: 乙型肝炎病毒; 慢加急性肝衰竭; 十二指肠黏膜菌群; 肠道菌群; 综述

核心提要: 肠道微生态可能与口腔菌群侵入有关, 十二指肠作为小肠的开始端, 其黏膜微生态的改变可能先于粪便. “肠-肝-微生态”轴与乙型肝炎相关的慢加急性肝衰竭(hepatitis B virus related acute-on-chronic liver failure, HBV-ACLF)的发生密切相关, 以十二指肠黏膜作为研究突破口, 可为HBV-ACLF预警模型提供新方向.

文献来源: 李世炼, 郑少琴, 汤影子, 刘慧敏, 毛青. 十二指肠黏膜微生态与乙肝相关慢加急性肝衰竭的相关性的研究进展. 世界华人消化杂志 2022; 30(24): 1074-1078

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i24/1074.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i24.1074>

0 引言

据世界卫生组织统计, 全世界仍有超过2.6亿人存在慢性乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染(占全球人口的3%以上), 是很重大的公共卫生威胁, 因此世界卫生组织(World Health Organization, WHO)提出“2030年消除病毒性肝炎行动计划”. 同时我国仍有约7000万慢性HBV感染者^[1], 仅2019年乙型肝炎发病人数就高达1002292例. 我国2018版《肝衰竭诊治指南》指出^[2]: 慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)是在慢性肝病基础上发生的急性肝损伤, 导致急剧且进行性加重的肝衰竭, 且会导致短期内死亡. ACLF根据不同慢性肝病基础分为A、B、C三种类型. HBV相关的ACLF中A型较多见^[3]. 有数据显示, ACLF 28 d死亡率为33%, 90 d死亡率高达近50%^[4]. ACLF发生后, 患者病情危重, 死亡率高. 因此临床早期干预, 阻止其发生、发展极其重要. 肠道微生态通过微生物-肠-肝轴循环, 与HBV-ACLF的发生、发展密切相关^[2]十二指肠作为肠道的开端及在肠道胆汁酸代谢的第一站, 其黏膜菌群对HBV-ACLF肠道微生态的影响具有特殊的意义.

1 肠道微生态对HBV-ACLF的影响机制

肠道菌群是机体最大的微生态系统, 约有 10^{14} 个细菌寄居于肠道内. 包括30属500余种, 主要由厌氧菌、兼性厌氧菌和需氧菌构成, 亦可根据其功能大致可以分为3类, 即有益菌、有害菌和中性菌. 其中以乳酸杆菌和双歧杆菌等对人体有益的专性厌氧菌为主, 占肠道菌群总量95%以上^[5]. 而酵母菌、变形杆菌、金黄色葡萄球菌等细菌为致病菌, 另外大肠埃希菌、肠球菌等为条件致病菌. 肠道菌群与机体处于动态平衡并维护着机体健康, 当平衡打破时, 常表现为有益菌减少、致病菌过度生长、条件致病菌转为致病菌, 促使疾病进展. 人类肠道微生物组已成为人类健康和疾病的主要因素之一. 它携带着人体中最大的遗传物质库, 甚至比人类基因组还要大. 除了具有代谢活性, 还与宿主的免疫防御密切相关^[6]. 在健康状况下, 通过宿主的免疫系统、胆汁酸的分泌和上皮内免疫细胞释放的抗菌肽, 来精确调节肠道微生物的负荷、分布、组成和活性^[7]. HBV-ACLF的发生机制是细胞因子、炎症介质的增加, 启动机体相关免疫反应, 形成“炎症风暴”所致^[2]. HBV-ACLF发生时, 交感神经过度活跃, 胃肠蠕动降低, 初级胆汁酸分泌降低, 抗菌肽释放降低, 使得微生物组发生改变. 从而减少法尼醇X受体(farnesoid X receptor, FXR)、G蛋白偶联胆汁酸受体1(takeda G protein-coupled receptor 5, TGR5)等信号转导途径, 引起肠道炎症, 导致肠道上皮屏障的破坏, 增加血脑屏障的通透性. 微生物或其代谢物向门静脉血液循环的转运增加, 移位的细菌遇到循环免疫细胞, 导致树突状细胞活性受损, 表达肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)和 γ 干扰素(interferon γ , IFN γ)的淋巴细胞膨胀以及产生白细胞介素-17(interleukin 17, IL-17)的T辅助细胞耗竭, 发生内毒素血症^[8]. 由于穿过肠道上皮屏障的微生物触发了免疫反应, 因此启动了慢性全身性炎症, 从而推进病情发展. 但也有研究认为针对C型HBV-ACLF, 肠道微生态的改变是导致“炎症风暴”发生的前驱因素^[9-11]. 肠道菌群失调和慢性肝病进展至ACLF的因果关系仍值得进一步探索研究.

2 HBV-ACLF相关“微生态-肠-肝”轴的临床探索

近年来, 大量研究通过分析粪便菌群证明ACLF的发生与微生物-肠-肝轴之间的相互作用有关. 一项244例患者的研究结果显示: 用16S rRNA扩增测序对粪便的分析, 发现肝硬化及ACLF患者的益生菌家族(包括Ruminococcaceae和Lachnospiraceae)与其他致病菌家族(包括Enterobacteriaceae和Bacteroidaceae)的比例失衡^[12]. 病情进展程度, 与菌族丰度的下降一致. 此研究

认为肝硬化患者的肠道微生物组会发生变化, 而肠道病菌比例可能是评估病情进展有参考价值的定量指标. 另一项129例患者的研究结果显示: 粪便*Lachnospiraceae*的减少是ACLF的特征, 而*Pasteurellaceae*的相对丰富度可预测死亡率^[13]. 其他, 粪便16S rRNA基因扩增子的研究, 证明特定的微生物组特征可以区分肝硬化和健康对照^[14-17], 并且微生物组的变化可能能够监测疾病的严重程度和进展, 如肝硬化的进展、肝外器官的衰竭、ACLF和死亡. 有研究证实: 肠道微生态改变与ACLF常见并发症有关^[18], 如肝性脑病、自发性细菌性腹膜炎等. 另一研究, 入组45例肝移植患者^[19], 移植术后患者粪便益生菌(*Lachnospiraceae*)增多, 而致病菌(*Enterobacteriaceae*)减少. 此研究虽未证明肠道微生物对肝脏的影响, 但证实了肝脏对肠道微生物组有一定的影响. 不过粪便微生态并不能完全代表整个肠道微生态.

3 不同疾病中十二指肠黏膜肠道微生态的差异性

迄今为止, 大多数研究都是以粪菌分析来研究肠道微生态, 但事实上粪菌微生态并不能完全代表肠道微生态. 已有研究证明^[20,21], 粪便微生物群和结肠黏膜相关微生物群是不同的, 而且十二指肠、空肠、回肠的黏膜与抽吸内容物的相关生物群亦有区别. 近年来, 小肠微生物群的组成与健康 and 胃肠疾病的关系日益受到重视. 小肠菌群的特点是腔内小肠液流动和分泌部分肠道内抗菌肽^[22], 导致小肠菌群较低的密度(10^2 - 10^7 /g). 活检样本是目前人类研究黏膜菌群的金标准. 2009年Kerckhoffs等人^[23]的研究中, 用十二指肠黏膜刷取样, 通过荧光定量PCR的方法, 发现肠易激综合征的患者双链双歧杆菌(*Bifidobacterium*)水平低于健康者, 而高水平的铜绿假单胞(*Pseudomonas aeruginosa*)易激综合征的患者小肠中的糖蛋白水平显著高于健康人. 2020年瞿国强等人的研究中^[24], 通过胃镜下钳取15例健康体检者的十二指肠球部黏膜, 使用16S rRNA测序法进行生物信息分析. 发现球部黏膜菌群测得个28个门, 397个属, 以梭杆菌门、变形菌门、厚壁菌门、拟杆菌门、放线菌门为主要菌群, 而属水平球部黏膜以鲸甘菌属、气单胞菌属、贪铜菌属、不动杆菌属、梭菌属为主要菌群. 2020年Maccioni等人^[20]的研究中, 针对106例酒精性肝病患者小肠黏膜与粪便相关的临床实验, 认为肠道微生物移位的增加, 与十二指肠肠道黏膜营养不良有关, 与黏膜通透性增加没有关联. 但肠道通透性增加可能与粪便微生物失调有关. 2022年广州中医药大学的研究中^[25], 通过胃镜下钳取20例伴有纳差、嗝气、睡眠障碍的功能性消化不良患者和5例健康人的十二指肠黏膜, 同时用细胞刷提取十二指肠降肠内容物, 通过16S rDNA基因测序研究

了十二指肠上的微生物组. 采用LEfSe、FAPROTAX、SPSS等软件对十二指肠菌群的差异进行分析比较. 发现功能性消化不良患者与健康组的十二指肠黏膜菌群存在显著差异, 认为十二指肠微生态紊乱可能是导致功能性消化不良的主要原因. 由于解剖学的特点, 小肠部位的微生物样本收集很具挑战性, 目前对小肠分布的菌群的了解所知甚少. 小肠可能为ACLF患者肠道微生态的研究提供了新的切入点.

4 十二指肠黏膜对HBV-ACLF肠道微生态的特殊性

4.1 肠道的开端 口腔是细菌进入人体的首要通道. 细菌伴随食物, 由“口腔-食道-胃-十二指肠-空肠-回肠-结肠”的消化道路径进入到肠道. 肠道微生态可能与口腔菌群侵入有关. HBV-ACLF发生时, 患者消化道症状重, 食欲下降, 进食减少. 有研究认为^[18], 食量或饮食结构的改变, 会导致粪便菌落丰度的改变. 进食减少, 肠道益生菌的丰度减少, 致病菌的丰度增加. 有研究发现^[26], 口腔菌群会出现在肝硬化患者的粪便中. 最近对肝硬化患者和正常人的唾液菌群差异研究中发现, 在先前发生过肝性脑病患者中, 口腔原籍菌毛螺杆菌科和瘤胃球菌科丰度显著减少, 而普雷沃氏菌科和梭杆菌科丰度显著增加^[27]. 小肠吸收食物90%的能量供应身体机能, 对免疫、代谢和内分泌功能有着深远的影响. 十二指肠作为小肠的开始端, 可能对肠道菌群改变起着决定性作用. 十二指肠黏膜微生态对HBV-ACLF患者的早期干预性治疗, 具有临床研究意义. 探索十二指肠肠道黏膜菌群成份和代谢产物, 对宿主病情进展的影响机制, 为HBV-ACLF临床治疗可能提供参考, 如益生菌、益生元等相关疗法、关注饮食、微生物移植等.

4.2 胆汁酸代谢在肠道的第一站 HBV-ACLF进展过程中, 胆汁分泌减少及成分异常导致内毒素增加. 白蛋白合成减少导致肠黏膜淤血水肿、肠道黏膜微结构破坏. 库普弗细胞吞噬功能和T淋巴细胞功能下降导致机体抗感染清除外来病原体能力下降. 这些都会引起非优势菌群免疫功能和清除能力下降, 定植菌黏附定值能力减弱, 从而影响肠道微环境, 导致肠道黏膜菌群失调^[28]. 肠道菌群移位、内毒素血症等引起ACLF加重及其他并发症, 是患者死亡的直接原因. 一项在小肠和大肠中培养等量的大肠杆菌的研究发现, 小肠是细菌移位的主要部位^[27]. 胆汁酸代谢途径是通过“肠-肝”循环, 肠道微生态与“肠-肝”循环密切相关, 十二指肠作为胆汁酸至肠道的第一站, 可为肠道微生态影响HBV-ACLF宿主胆汁酸代谢、免疫功能相关的机制奠定研究基础. 十二指肠黏膜微生物组成分及其代谢产物, 对宿主胆汁酸代谢及相关通路的影响机制, 有待更深入的研究.

5 肠道微生态对HBV-ACLF转归的影响

肠道菌群失调与慢性肝病进展至ACLF有关, 但因果尚不明确^[29]。有学者发现, 肝衰竭患者存在肠道微生态失衡, 益生菌减少, 肠道有害菌增加^[30], 而应用肠道微生态制剂可改善肝衰竭患者预后。粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)作为一种新的治疗方法, 对顽固性肥胖、顽固性便秘、伪膜性肠炎、炎症性肠病等难治性消化系统疾病治疗有显著疗效^[31-35]。同时, 对肝衰竭尤其是肝性脑病的治疗可能优于单用益生菌^[36], 可进一步研究。但近年FMT的安全问题受到质疑, 需进一步优化方案。

6 结论与展望

肠道菌群失调和慢性肝病进展至ACLF的因果关系尚不明确。粪便微生态研究不能完全替代整个肠道微生态研究。肠道微生态可能与口腔菌群侵入有关, 十二指肠作为小肠的开始端, 其黏膜微生态的改变可能先于粪便。“肠-肝-微生态”轴与HBV-ACLF的发生密切相关, HBV-ACLF的肠道微生态仍有许多未解之谜, 十二指肠黏膜可作为研究突破口。HBV-ACLF患者十二指肠黏膜微生态改变与粪便微生态变化存在哪些成分差异, 能否发现特定的复合益生菌来优化HBV-ACLF治疗方案, 取代FMT, 增加临床安全性? 根据HBV-ACLF的病程特点寻找益生菌、益生元的最佳治疗时机, 能否降低HBV-ACLF的发病率或死亡率? 通过分析HBV-ACLF患者十二指肠黏膜的菌群-菌群、菌群-宿主之间的关系寻找影响因素, 能否建立相关预警模型, 量化致病菌的相关指标, 指导临床抗生素的使用时机?

7 参考文献

- 中华医学会感染病学分会与中华医学会肝病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2019年版). 中国病毒病杂志 2020; 10: 1-25 [DOI: 10.16505/j.2095-0136.2019.0097]
- 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南(2018年版). 中华传染病杂志 2019; 37: 1-9 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6680.2019.01.001]
- Kim TY, Song DS, Kim HY, Sinn DH, Yoon EL, Kim CW, Jung YK, Suk KT, Lee SS, Lee CH, Kim TH, Kim JH, Choe WH, Yim HJ, Kim SE, Baik SK, Lee BS, Jang JY, Suh J 3rd, Kim HS, Nam SW, Kwon HC, Kim YS, Kim SG, Chae HB, Yang JM, Sohn JH, Lee HJ, Park SH, Han BH, Choi EH, Kim CH, Kim DJ; Korean Acute-on-Chronic Liver Failure Study Group. Characteristics and Discrepancies in Acute-on-Chronic Liver Failure: Need for a Unified Definition. *PLoS One* 2016; 11: e0146745 [PMID: 26789409 DOI: 10.1371/journal.pone.0146745]
- 刘慧敏, 张绪清, 郭艳, 刘明, 毛青. 核昔(酸)类似物抗病毒治疗对早期乙型肝炎病毒相关性慢加急性肝衰竭患者预后的影响. 第三军医大学学报 2017; 39: 2412-2417 [DOI: 10.16016/j.1000-5404.201708076]
- 熊德鑫主编. 现代肠道微生物学. 北京: 中国科技出版社 2003
- Sender R, Fuchs S, Milo R. Are We Really Vastly Outnumbered? Revisiting the Ratio of Bacterial to Host Cells in Humans. *Cell* 2016; 164: 337-340 [PMID: 26824647 DOI: 10.1016/j.cell.2016.01.013]
- Tilg H, Cani PD, Mayer EA. Gut microbiome and liver diseases. *Gut* 2016; 65: 2035-2044 [PMID: 27802157 DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312729]
- Acharya C, Bajaj JS. Gut Microbiota and Complications of Liver Disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2017; 46: 155-169 [PMID: 28164848 DOI: 10.1016/j.gtc.2016.09.013]
- Clària J, Stauber RE, Coenraad MJ, Moreau R, Jalan R, Pavesi M, Amorós À, Titos E, Alcaraz-Quiles J, Oetl K, Morales-Ruiz M, Angeli P, Domenicali M, Alessandria C, Gerbes A, Wendon J, Nevens F, Trebicka J, Laleman W, Saliba F, Welzel TM, Albillos A, Gustot T, Benten D, Durand F, Ginès P, Bernardi M, Arroyo V; CANONIC Study Investigators of the EASL-CLIF Consortium and the European Foundation for the Study of Chronic Liver Failure (EF-CLIF). Systemic inflammation in decompensated cirrhosis: Characterization and role in acute-on-chronic liver failure. *Hepatology* 2016; 64: 1249-1264 [PMID: 27483394 DOI: 10.1002/hep.28740]
- Trebicka J, Amorós A, Pitarch C, Titos E, Alcaraz-Quiles J, Schierwagen R, Deulofeu C, Fernandez-Gomez J, Piano S, Caraceni P, Oetl K, Sola E, Laleman W, McNaughtan J, Mookerjee RP, Coenraad MJ, Welzel T, Steib C, Garcia R, Gustot T, Rodriguez Gandia MA, Bañares R, Albillos A, Zeuzem S, Vargas V, Saliba F, Nevens F, Alessandria C, de Gottardi A, Zoller H, Ginès P, Sauerbruch T, Gerbes A, Stauber RE, Bernardi M, Angeli P, Pavesi M, Moreau R, Clària J, Jalan R, Arroyo V. Addressing Phenotypes of Systemic Inflammation Across the Different Clinical Phenotypes of Acutely Decompensated Cirrhosis. *Front Immunol* 2019; 10: 476 [PMID: 30941129 DOI: 10.3389/fimmu.2019.00476]
- Trebicka J, Fernandez J, Papp M, Caraceni P, Laleman W, Gambino C, Giovo I, Uschner FE, Jimenez C, Mookerjee R, Gustot T, Albillos A, Bañares R, Janicko M, Steib C, Reiberger T, Acevedo J, Gatti P, Bernal W, Zeuzem S, Zipprich A, Piano S, Berg T, Bruns T, Bendtsen F, Coenraad M, Merli M, Stauber R, Zoller H, Ramos JP, Solè C, Soriano G, de Gottardi A, Gronbaek H, Saliba F, Trautwein C, Özdoğan OC, Francque S, Ryder S, Nahon P, Romero-Gomez M, Van Vlierberghe H, Francoz C, Manns M, Garcia E, Tufoni M, Amorós A, Pavesi M, Sanchez C, Curto A, Pitarch C, Putignano A, Moreno E, Shawcross D, Aguilar F, Clària J, Ponzo P, Jansen C, Vitalis Z, Zaccherini G, Balogh B, Vargas V, Montagnese S, Alessandria C, Bernardi M, Ginès P, Jalan R, Moreau R, Angeli P, Arroyo V; PREDICT STUDY group of the EASL-CLIF Consortium. The PREDICT study uncovers three clinical courses of acutely decompensated cirrhosis that have distinct pathophysiology. *J Hepatol* 2020; 73: 842-854 [PMID: 32673741 DOI: 10.1016/j.jhep.2020.06.013]
- Bajaj JS, Heuman DM, Hylemon PB, Sanyal AJ, White MB, Monteith P, Noble NA, Unser AB, Daita K, Fisher AR, Sikaroodi M, Gillevet PM. Altered profile of human gut microbiome is associated with cirrhosis and its complications. *J Hepatol* 2014; 60: 940-947 [PMID: 24374295 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.12.019]
- Chen Y, Guo J, Qian G, Fang D, Shi D, Guo L, Li L. Gut dysbiosis in acute-on-chronic liver failure and its predictive value for mortality. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 30: 1429-1437 [PMID: 25711972 DOI: 10.1111/jgh.12932]
- Bajaj JS, Thacker LR, Fagan A, White MB, Gavis EA, Hylemon PB, Brown R, Acharya C, Heuman DM, Fuchs M, Dalmat S, Sikaroodi M, Gillevet PM. Gut microbial RNA and DNA analysis predicts hospitalizations in cirrhosis. *JCI Insight* 2018; 3 [PMID: 29515036 DOI: 10.1172/jci.insight.98019]
- Bajaj JS, Reddy KR, O'Leary JG, Vargas HE, Lai JC, Kamath PS, Tandon P, Wong F, Subramanian RM, Thuluvath P, Fagan A, White MB, Gavis EA, Sehrawat T, de la Rosa Rodriguez R, Thacker LR, Sikaroodi M, Garcia-Tsao G, Gillevet PM. Serum Levels of Metabolites Produced by Intestinal Microbes and

- Lipid Moieties Independently Associated With Acute-on-Chronic Liver Failure and Death in Patients With Cirrhosis. *Gastroenterology* 2020; 159: 1715-1730.e12 [PMID: 32687928 DOI: 10.1053/j.gastro.2020.07.019]
- 16 Solé C, Guilly S, Da Silva K, Llopis M, Le-Chatelier E, Huelin P, Carol M, Moreira R, Fabrellas N, De Prada G, Napoleone L, Graupera I, Pose E, Juanola A, Borruel N, Berland M, Toapanta D, Casellas F, Guarner F, Doré J, Solà E, Ehrlich SD, Ginès P. Alterations in Gut Microbiome in Cirrhosis as Assessed by Quantitative Metagenomics: Relationship With Acute-on-Chronic Liver Failure and Prognosis. *Gastroenterology* 2021; 160: 206-218.e13 [PMID: 32941879 DOI: 10.1053/j.gastro.2020.08.054]
- 17 Wang K, Zhang Z, Mo ZS, Yang XH, Lin BL, Peng L, Xu Y, Lei CY, Zhuang XD, Lu L, Yang RF, Chen T, Gao ZL. Gut microbiota as prognosis markers for patients with HBV-related acute-on-chronic liver failure. *Gut Microbes* 2021; 13: 1-15 [PMID: 34006193 DOI: 10.1080/19490976.2021.1921925]
- 18 Bajaj JS, Hylemon PB, Ridlon JM, Heuman DM, Daita K, White MB, Monteith P, Noble NA, Sikaroodi M, Gillevet PM. Colonic mucosal microbiome differs from stool microbiome in cirrhosis and hepatic encephalopathy and is linked to cognition and inflammation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 303: G675-G685 [PMID: 22821944 DOI: 10.1152/ajpgi.00152.2012]
- 19 Bajaj JS, Fagan A, Sikaroodi M, White MB, Sterling RK, Gilles H, Heuman D, Stravitz RT, Matherly SC, Siddiqui MS, Puri P, Sanyal AJ, Luketic V, John B, Fuchs M, Ahluwalia V, Gillevet PM. Liver transplant modulates gut microbial dysbiosis and cognitive function in cirrhosis. *Liver Transpl* 2017; 23: 907-914 [PMID: 28240840 DOI: 10.1002/lt.24754]
- 20 Maccioni L, Gao B, Leclercq S, Pirlot B, Horsmans Y, De Timary P, Leclercq I, Fouts D, Schnabl B, Stärkel P. Intestinal permeability, microbial translocation, changes in duodenal and fecal microbiota, and their associations with alcoholic liver disease progression in humans. *Gut Microbes* 2020; 12: 1782157 [PMID: 32588725 DOI: 10.1080/19490976.2020.1782157]
- 21 Mutlu EA, Gillevet PM, Rangwala H, Sikaroodi M, Naqvi A, Engen PA, Kwasny M, Lau CK, Keshavarzian A. Colonic microbiome is altered in alcoholism. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 302: G966-G978 [PMID: 22241860 DOI: 10.1152/ajpgi.00380.2011]
- 22 Wang ZK, Yang YS. Upper gastrointestinal microbiota and digestive diseases. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 1541-1550 [PMID: 23539678 DOI: 10.3748/wjg.v19.i10.1541]
- 23 Kerckhoffs AP, Samsom M, van der Rest ME, de Vogel J, Knol J, Ben-Amor K, Akkermans LM. Lower Bifidobacteria counts in both duodenal mucosa-associated and fecal microbiota in irritable bowel syndrome patients. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 2887-2892 [PMID: 19533811 DOI: 10.3748/wjg.15.2887]
- 24 范慧宁, 瞿国强. 十二指肠球部和末端回肠黏膜菌群多样性分析. 同济大学学报: 医学版 2020; 41: 228-234 [DOI: 10.16118/j.1008-0392.2020.02.015]
- 25 Zheng YF, Liang SP, Zhong ZS, Zhang W, Wu YY, Liu JB, Huang SP. Duodenal microbiota makes an important impact in functional dyspepsia. *Microb Pathog* 2022; 162: 105297 [PMID: 34883227 DOI: 10.1016/j.micpath.2021.105297]
- 26 Qin N, Yang F, Li A, Prifti E, Chen Y, Shao L, Guo J, Le Chatelier E, Yao J, Wu L, Zhou J, Ni S, Liu L, Pons N, Batto JM, Kennedy SP, Leonard P, Yuan C, Ding W, Chen Y, Hu X, Zheng B, Qian G, Xu W, Ehrlich SD, Zheng S, Li L. Alterations of the human gut microbiome in liver cirrhosis. *Nature* 2014; 513: 59-64 [PMID: 25079328 DOI: 10.1038/nature13568]
- 27 Bajaj JS, Betrapally NS, Hylemon PB, Heuman DM, Daita K, White MB, Unser A, Thacker LR, Sanyal AJ, Kang DJ, Sikaroodi M, Gillevet PM. Salivary microbiota reflects changes in gut microbiota in cirrhosis with hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2015; 62: 1260-1271 [PMID: 25820757 DOI: 10.1002/hep.27819]
- 28 Bures J, Cyraný J, Kohoutová D, Förstl M, Rejchrt S, Kvetina J, Vorisek V, Kopacova M. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 2978-2990 [PMID: 20572300 DOI: 10.3748/wjg.v16.i24.2978]
- 29 Mehtani R, Roy A, Singh V. Gut Microbial Metagenomics in ACLF: The Causality-Association Conundrum. *Gastroenterology* 2021; 160: 2205 [PMID: 33387519 DOI: 10.1053/j.gastro.2020.12.055]
- 30 Chen Y, Yang F, Lu H, Wang B, Chen Y, Lei D, Wang Y, Zhu B, Li L. Characterization of fecal microbial communities in patients with liver cirrhosis. *Hepatology* 2011; 54: 562-572 [PMID: 21574172 DOI: 10.1002/hep.24423]
- 31 Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, Ananthakrishnan AN, Curry SR, Gilligan PH, McFarland LV, Mellow M, Zuckerbraun BS. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 478-98; quiz 499 [PMID: 23439232 DOI: 10.1038/ajg.2013.4]
- 32 Zhang FM, Wang HG, Wang M, Cui BT, Fan ZN, Ji GZ. Fecal microbiota transplantation for severe enterocolonic fistulizing Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 7213-7216 [PMID: 24222969 DOI: 10.3748/wjg.v19.i41.7213]
- 33 Khoruts A. Faecal microbiota transplantation in 2013: developing human gut microbiota as a class of therapeutics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 11: 79-80 [PMID: 24296579 DOI: 10.1038/nrgastro.2013.231]
- 34 Sharma A, Roy A, Premkumar M, Verma N, Duseja A, Taneja S, Grover S, Chopra M, Dhiman RK. Fecal microbiota transplantation in alcohol-associated acute-on-chronic liver failure: an open-label clinical trial. *Hepatol Int* 2022; 16: 433-446 [PMID: 35349076 DOI: 10.1007/s12072-022-10312-z]
- 35 Trebicka J, Bork P, Krag A, Arumugam M. Utilizing the gut microbiome in decompensated cirrhosis and acute-on-chronic liver failure. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2021; 18: 167-180 [PMID: 33257833 DOI: 10.1038/s41575-020-00376-3]
- 36 Petrof EO, Khoruts A. From stool transplants to next-generation microbiota therapeutics. *Gastroenterology* 2014; 146: 1573-1582 [PMID: 24412527 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.01.004]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



幽门螺杆菌感染与胃癌组织Her-2、CyclinD1、miR-223的相关性及对肿瘤侵袭性的影响

陈进强, 马佳红

陈进强, 嘉兴市第一医院检验科 浙江省嘉兴市 314000

马佳红, 浙江省荣军医院检验科 浙江省嘉兴市 314031

陈进强, 主管技师, 本科, 研究方向为临床检验.

作者贡献分布: 陈进强负责文章撰写修改; 马佳红提供文献资料.

通讯作者: 陈进强, 主管技师, 本科, 314000, 浙江省嘉兴市中环南路1882号, 嘉兴市第一医院检验科. modong044@163.com

收稿日期: 2022-10-14

修回日期: 2022-11-01

接受日期: 2022-12-21

在线出版日期: 2022-12-28

Correlation of *Helicobacter pylori* infection with Her-2, CyclinD1 and miR-223 in gastric cancer tissues: Effect on tumor aggressiveness

Jin-Qiang Chen, Jia-Hong Ma

Jin-Qiang Chen, Department of Clinical Laboratory, Jiaying First Hospital, Jiaying 314000, Zhejiang Province, China

Jia-Hong Ma, Ma Jiahong, Department of Clinical Laboratory, Rongjun Hospital, Jiaying 314031, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Jin-Qiang Chen, Technician in Charge, Bachelor Degree, Department of Clinical Laboratory, Jiaying First Hospital, No. 1882 Zhonghuan Nanlu, Jiaying 314000, Zhejiang Province, China. modong044@163.com

Received: 2022-10-14

Revised: 2022-11-01

Accepted: 2022-12-21

Published online: 2022-12-28

Abstract

BACKGROUND

Helicobacter pylori (*H. pylori*) infection is one of the risk

factors for gastric carcinogenesis, but its exact carcinogenic mechanism is not clear. Human epidermal growth factor receptor 2 (Her-2), cell cycle protein D1 (CyclinD1), and microRNA-223 (miR-223) also have important roles in gastric carcinogenesis and cancer progression. We hypothesized that *H. pylori* infection may affect Her-2, CyclinD1, and miR-223 expression and thus influence the progression of the disease.

AIM

To investigate the correlation between *H. pylori* infection and Her-2, CyclinD1, and miR-223 expression in gastric cancer tissues and their effects on tumor aggressiveness.

METHODS

Fifty-four patients with gastric cancer treated at our hospital from June 2018 to June 2020 were selected as the study subjects. Tumor tissues and paraneoplastic tissues more than 5 cm away from the tumor were collected from the patients. The expression of Her-2, CyclinD1, and miR-223 was detected and compared between gastric cancer tissues and paraneoplastic tissues. Clinical data and the expression of Her-2, CyclinD1, and miR-223 were compared between *H. pylori* infected and uninfected patients. The relationship of Her-2, CyclinD1, and miR-223 expression in gastric cancer tissues with *H. pylori* infection and the clinical characteristics of patients with *H. pylori* infection were analyzed.

RESULTS

The expression of Her-2, CyclinD1, and miR-223 in gastric cancer tissues was significantly higher than that in normal tissues adjacent to the cancer ($P < 0.05$). Tumor infiltration depth and lymph node metastasis differed significantly between *H. pylori* infected and uninfected gastric cancer patients ($P < 0.05$). The differences in the expression of Her-2, CyclinD1, and miR-223 in gastric cancer tissues were

also statistically significant between *H. pylori*-infected and uninfected patients ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that the expression of Her-2, CyclinD1, and miR-223, tumor infiltration depth, and lymph node metastasis were associated with *H. pylori* infection in gastric cancer ($P < 0.05$). The expression of Her-2, CyclinD1, and miR-223 in gastric cancer patients with *H. pylori* infection was associated with the degree of differentiation, depth of infiltration, TNM stage, and lymph node metastasis ($P < 0.05$).

CONCLUSION

H. pylori infection is associated with the expression of Her-2, CyclinD1 and miR-223 in gastric cancer tissues, which may be jointly involved in the infiltration and metastasis of gastric cancer.

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

Key Words: Gastric cancer; *Helicobacter pylori*; Human epidermal growth factor receptor 2; Cell cycle protein D1; MicroRNA-223; Tumor invasiveness

Citation: Chen JQ, Ma JH. Correlation of *Helicobacter pylori* infection with Her-2, CyclinD1, and miR-223 expression in gastric cancer: Effect on tumor aggressiveness. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2022; 30(24): 1079-1085

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i24/1079.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i24.1079>

摘要

背景

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染是胃癌发生的因素之一, 但详细致癌机制尚不清楚, 人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, Her-2)、细胞周期蛋白D1(CyclinD1)、微小RNA-223(miR-223)在胃癌发生、发展中也具有重要作用, 猜想*H. pylori*感染可能影响Her-2、CyclinD1、miR-223从而影响病情进展。

目的

探讨*H. pylori*感染与胃癌组织Her-2、CyclinD1、miR-223的相关性及对肿瘤侵袭性的影响。

方法

选取2018-06/2020-06我院54例胃癌患者作为研究对象, 另取距离肿瘤5 cm以上的癌旁组织作为对照组。对比胃癌组织及癌旁组织Her-2、CyclinD1、miR-223表达, *H. pylori*感染与未感染患者临床资料、Her-2、CyclinD1、miR-223表达, 分析胃癌组织Her-2、CyclinD1、miR-223表达与*H. pylori*感染的关系及不同病理特征胃癌*H. pylori*感染患者Her-2、CyclinD1、miR-223表达。

结果

胃癌组织Her-2、CyclinD1、miR-223表达量高于癌旁正常组织, 差异有统计学意义($P < 0.05$); *H. pylori*感染与未感染胃癌患者浸润深度、淋巴结转移相比, 差异有统计学意义($P < 0.05$); *H. pylori*感染与未感染患者胃癌组织Her-2、CyclinD1、miR-223表达相比, 差异有统计学意义($P < 0.05$); Logistic回归分析可知, 胃癌组织Her-2、CyclinD1、miR-223表达、浸润深度、淋巴结转移与*H. pylori*感染有关($P < 0.05$); 胃癌*H. pylori*感染患者Her-2、CyclinD1、miR-223表达与分化程度、浸润深度、TNM分期、淋巴结转移有关($P < 0.05$)。

结论

*H. pylori*感染与胃癌组织Her-2、CyclinD1、miR-223表达相关, 可能共同参与胃癌浸润、转移过程。

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

关键词: 胃癌; 幽门螺杆菌; 人表皮生长因子受体2; 细胞周期蛋白D1; 微小RNA-223; 肿瘤侵袭性

核心提要: 胃癌幽门螺杆菌感染患者人表皮生长因子受体2、细胞周期蛋白D1、miR-223异常升高, 可能共同参与胃癌浸润、转移过程, 影响肿瘤侵袭性的影响。

文献来源: 陈进强, 马佳红. 幽门螺杆菌感染与胃癌组织Her-2、CyclinD1、miR-223的相关性及对肿瘤侵袭性的影响. *世界华人消化杂志* 2022; 30(24): 1079-1085

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i24/1079.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i24.1079>

0 引言

胃癌是常见消化系统恶性肿瘤, 仍是我国第3大常见恶性肿瘤, 第2大致致死性恶性肿瘤, 是危害国人健康的重大疾病之一^[1,2]。胃癌的早期诊断与及时治疗是改善预后的关键因素。人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, Her-2)是人表皮生长因子受体家族成员, 细胞周期蛋白D1(CyclinD1)是调控细胞周期的重要蛋白, 研究表明, 二者在胃癌组织中表达异常升高^[3,4]。恶性肿瘤发生发展过程中, 伴随着多种微小RNA(miRNA)异常表达, 其中miR-223发挥着癌基因的作用^[5]。幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染是诱发胃癌的最重要环境因素之一^[6]。研究发现^[7,8], *H. pylori*与Her-2、CyclinD1、miR-223在胃癌发生、发展中发挥交互作用。基于此, 本研究首次探讨*H. pylori*感染与胃癌组织Her-2、CyclinD1、miR-223的相关性及对肿瘤侵袭性的影响, 为揭示胃癌发生机制提供参考。报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2018-06/2020-06我院54例胃癌患者作为研究对象, 另取距离肿瘤5 cm以上的癌旁组织作为对照组。纳入标准: 均经病理学明确诊断为胃癌; 活检前或术前均未接受放化疗及免疫治疗; 患者签署知情同意书。排除标准: 合并其他恶性肿瘤; 长期口服糖皮质激素、非甾体类消炎药。年龄: <60岁24例, ≥60岁30例; 性别: 男34例, 女20例; 肿瘤大小: ≤5 cm, 32例, >5 cm, 22例; TNM分期: I期9例, II期13例, III期20例, IV期12例; 肿瘤位置贲门、胃底15例, 胃体12例, 胃窦27例。本研究符合医学伦理学标准, 经医院伦理委员会批准(批号: QY2368)。

1.2 方法 (1)胃癌组织及癌旁组织miR-223表达: Invitrogen公司组织总RNA提取试剂Trizol, TaKaRa公司反转录酶, 上海工研生物技术有限公司实时定量聚合酶链式反应(PCR)的2×SYBR Green Master Mix。利用Trizol试剂提取组织总RNA, 反转录酶的作用下合成cDNA, 按2×SYBR Green Master Mix要求行实时定量PCR反应, 在Bio-Rad实时定量PCR仪上进行, 反应条件: 95 °C 30 s, 紧接着40个循环(95 °C 30 s, 56 °C 30 s, 72 °C 30 s), 以U6 RNA为内参检测miR-223表达水平。其中引物序列为F:5'-GCCGCGCCCCGAGCTCTGGCTC-3', R:5'-TGTCAGTTTGTCAAATACCCCA-3'。内参为U6: F:5'-GTGCTCGCTTCGGCAGCACAT-3', R:5'-TACCTTGCAGGAGTCTTAAAC-3'; (2)胃癌组织及癌旁组织Her-2、CyclinD1表达: 英国Abcam公司兔抗人Her-2抗体, 北京中杉金桥生物技术有限公司兔抗人CyclinD1单克隆抗体。免疫组织化学染色sp方法检测胃癌组织、癌旁组织Her-2、CyclinD1表达, 实施染色, 阳性对照: 已知Her-2、CyclinD1染色阳性的胃癌组织, 阴性对照: 磷酸缓冲盐溶液(phosphate-buffered saline, PBS)代替一抗。观察切片, 每张切片随机选取5个(×400倍)高倍视野, 均计数100个细胞。参照《胃癌HER2检测指南(2016版)》^[9]判断HER2结果: HER2阳性表达为细胞膜出现棕黄色颗粒, 随机选取5个视野(×200倍), 均计数100个细胞, 细胞膜均无着色或≤10%呈淡黄色为(-); >10%细胞的细胞膜呈淡黄色或有隐约可见的膜染色, 未包绕细胞膜, 染色间断为(+); >10%细胞的细胞膜呈黄色或棕黄色, 包绕细胞膜, 染色连续为(2+); >10%细胞的细胞膜呈深棕色, 包绕细胞膜, 染色连续为(3+)。CyclinD1: 着色强度: 无着色、淡黄色、棕黄色、棕褐色分别为0分、1分、2分、3分; 阳性细胞数范围: <5%、5%-25%、26%-50%、51%-75%、>75%分别为0分、1分、2分、3分、4分; 两项结果相加<2分为阴性, >2分为阳性; (3)*H. pylori*感染判定: 胃粘膜组织快速尿素酶试验、组织切片染色、*H. pylori*

培养3项中任意一项显示阳性。¹⁴C尿素呼气试验结果显示阳性。

1.3 观察指标 (1)胃癌组织及癌旁组织Her-2、CyclinD1、miR-223表达; (2)*H. pylori*感染与未感染胃癌患者临床资料; (3)*H. pylori*感染与未感染患者胃癌组织侵袭基因、Her-2、CyclinD1、miR-223表达; (4)胃癌组织Her-2、CyclinD1、miR-223表达、浸润深度、淋巴结转移与*H. pylori*感染的关系; (5)不同病理特征胃癌*H. pylori*感染患者Her-2、CyclinD1、miR-223表达。

统计学处理 采用统计学软件SPSS 22.0处理数据, 计数资料以例数描述, χ^2 检验, 计量资料采取Bartlett方差齐性检验与Kolmogorov-Smirnov正态性检验, 均确认具备方差齐性且近似服从正态分布, 以(mean±SD)描述, 行*t*检验; 影响因素采用Logistic回归分析; 双变量正态分布采用Pearson分析相关性。均采用双侧检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 胃癌组织及癌旁组织Her-2、CyclinD1、miR-223表达 胃癌组织Her-2、CyclinD1、miR-223表达量高于癌旁正常组织, 差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1、图1-3。

2.2 不同病理特征胃癌*H. pylori*感染患者Her-2、CyclinD1、miR-223表达 胃癌*H. pylori*感染患者Her-2、CyclinD1、miR-223表达与分化程度、浸润深度、TNM分期、淋巴结转移有关($P<0.05$)。见表2。

2.3 *H. pylori*感染与未感染患者临床资料 *H. pylori*感染与未感染胃癌患者浸润深度、淋巴结转移相比, 差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

2.4 *H. pylori*感染与未感染患者胃癌组织Her-2、CyclinD1、miR-223表达 *H. pylori*感染与未感染患者胃癌组织Her-2、CyclinD1、miR-223表达相比, 差异有统计学意义($P<0.05$)。见表4。

2.5 Logistic回归分析 分析可知, 胃癌组织Her-2、CyclinD1、miR-223表达、浸润深度、淋巴结转移与*H. pylori*感染有关($P<0.05$)。见表4。

3 讨论

目前, 胃癌确切机制尚不清楚, 深入研究胃癌病因及发病机理仍是胃癌基础研究的重中之重。临床研究已证实, *H. pylori*感染是引发胃粘膜不典型增生、慢性萎缩性胃炎、胃溃疡等癌前病变的重要因素, 也是胃癌重要危险因素^[10]。世界卫生组织国际癌症研究机构已经将*H. pylori*列为I类致癌因素^[11]。研究认为, *H. pylori*致病性主要依赖脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)、CagA等毒力因子, LPS、CagA通过与宿主发生相互作用, 引起胃粘膜持续

表 1 胃癌组织及癌旁组织Her-2、CyclinD1、miR-223表达量对比(mean ± SD)

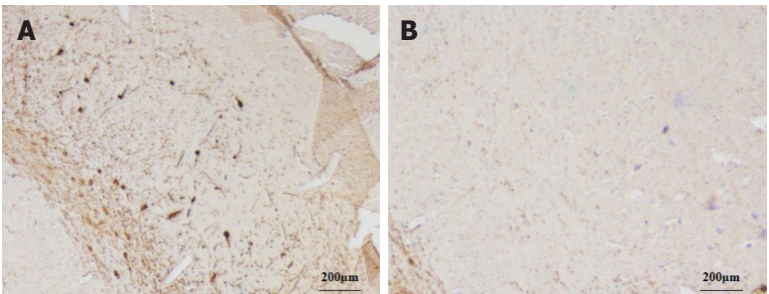
组别	胃癌组织(n = 54)	癌旁组织(n = 54)	t	P
Her-2	0.95 ± 0.24	0.52 ± 0.13	11.577	< 0.001
CyclinD1	0.64 ± 0.23	0.27 ± 0.12	10.481	< 0.001
miR-223	4.31 ± 0.78	0.94 ± 0.21	30.658	< 0.001

miR-223: 微小RNA-223; CyclinD1: 细胞周期蛋白D1; Her-2: 人表皮生长因子受体2.

表 2 不同病理特征胃癌H. pylori感染患者Her-2、CyclinD1、miR-223表达对比(mean ± SD)

组别	例数	Her-2	t/P/r	CyclinD1	t/P/r	miR-223	t/P/r
分化程度	高-中分化	23	0.94 ± 0.27	2.170/0.037/0.527	4.386/ < 0.001/ 0.632	5.02 ± 1.25	3.718/ < 0.001/ 0.702
	低-未分化	14	1.15 ± 0.31			6.74 ± 1.54	
浸润深度	T1+T2	14	0.92 ± 0.15	2.898/0.006/0.618	2.113/ < 0.042/ 0.674	4.89 ± 0.82	3.825/ < 0.001/ 0.684
	T3+T4	23	1.08 ± 0.17			6.14 ± 1.04	
TNM分期	I、II	16	0.91 ± 0.21	2.450/0.019/0.596	2.383/0.023/0.658	5.04 ± 0.94	3.141/0.003/0.632
	III、IV	21	1.10 ± 0.25			6.15 ± 1.15	
淋巴结转移	无	18	0.96 ± 0.13	2.594/0.014/0.604	2.428/0.021/0.621	5.12 ± 0.92	3.081/0.004/0.597
	有	19	1.08 ± 0.15			6.19 ± 1.17	

miR-223: 微小RNA-223; CyclinD1: 细胞周期蛋白D1; Her-2: 人表皮生长因子受体2; H. pylori: 幽门螺旋杆菌.



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i24.1079 Copyright ©The Author(s) 2022.

图 1 胃癌患者Her-2表达. A: 癌组织Her-2; B: 癌旁正常组织Her-2. Her-2: 为人表皮生长因子受体2.

慢性炎症, 诱导胃癌发生、发展; 并上调Toll样受体4表达, 促进胃癌细胞增殖; 也可通过减弱γ干扰素介导的细胞免疫及单核细胞介导的抗肿瘤活性, 促进胃癌进展^[12,13]. 但详细致癌机制尚不清楚. 本研究数据显示, 胃癌患者浸润深度、淋巴结转移与H. pylori感染有关, 提示H. pylori感染参与胃癌浸润、转移过程, 这与既往研究结果^[14]类似, 又不完全相同, 可能与研究样本量、病例分期等不同有关.

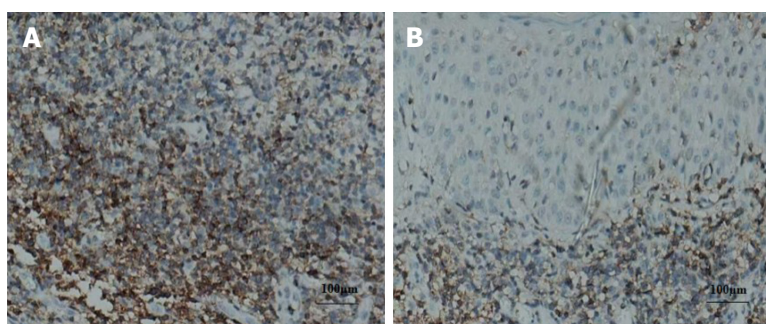
Her-2属原癌基因, 定位在染色体17q12, 编码产物为I型跨膜生长因子受体酪氨酸激酶, 可影响细胞生长、生存、分化及凋亡. 研究发现, 乳腺癌、食管癌、胃癌等恶性肿瘤组织均检测出Her-2过表达^[15]. 细胞周期紊乱是肿瘤形成的决定因素之一. CyclinD1是细胞周期重要调节蛋白, 可促进细胞周期由G1期进入S期. 正常情

况下, 细胞进入S期后, cyclinD1迅速分解, 若cyclinD1持续高表达, 可导致细胞提前进入S期, 出现增殖失控、紊乱, 促进恶性肿瘤的发生、发展. 本研究数据显示, 胃癌组织Her-2、CyclinD1表达量高于癌旁正常组织, 差异有统计学意义(P<0.05), 提示Her-2、CyclinD1表达均与胃癌发生有关, 与既往研究^[16,17]一致. 恶性肿瘤发生发展过程中, 存在多种miRNA异常表达. 研究报道, 定位于肿瘤脆弱区域或肿瘤相关区域的miRNA达50%, 扮演着原癌或抑癌基因的角色. miR-223作为miRNA众多与肿瘤相关家族中的一员, 涉及细胞增殖、分化、凋亡等多种生物学功能, 与肿瘤形成及发展直接相关^[18]. 体外研究显示^[19], H. pylori感染可诱导AGS、GES-1胃癌细胞株的miR-223表达, 且进一步研究显示, miR-223模拟物转染不仅可以促进AGS胃癌细胞生长、促进其克隆形成, 还

表 3 *H. pylori*感染与未感染胃癌患者临床资料对比

指标	<i>H. pylori</i> 感染(<i>n</i> = 37)	未感染(<i>n</i> = 17)	χ^2	<i>P</i>
年龄				
< 60	17(45.95)	7(41.18)	0.107	0.743
≥60	20(54.05)	10(58.82)		
性别				
男	21(56.76)	13(76.47)	1.941	0.164
女	16(43.24)	4(23.53)		
肿瘤大小				
≤5 cm	22(59.46)	10(58.82)	0.002	0.965
> 5 cm	15(40.54)	7(41.18)		
分化程度				
高-中分化	23(62.16)	11(64.71)	0.032	0.857
低-未分化	14(37.84)	6(35.29)		
浸润深度				
T1+T2	14(37.84)	12(70.59)	5.004	0.025
T3+T4	23(62.16)	5(29.41)		
临床分期				
I、II	16(43.24)	6(35.29)	0.305	0.581
III、IV	21(56.76)	11(64.71)		
肿瘤位置				
贲门、胃底	10(27.03)	5(29.41)	0.086	0.958
胃体	8(21.62)	4(23.53)		
胃窦	19(51.35)	8(47.06)		
淋巴结转移				
无	18(48.65)	14(82.35)	5.481	0.019
有	19(51.35)	3(17.65)		
胃癌分型				
肠型胃癌	30(81.08)	6(35.29)	28.595	< 0.001
弥漫性胃癌	7(18.92)	11(64.71)		

miR-223: 微小RNA-223; CyclinD1: 细胞周期蛋白D1; Her-2: 人表皮生长因子受体2; *H. pylori*: 幽门螺旋杆菌.



DOI: 10.11569/wjcd.v30.i24.1079 Copyright ©The Author(s) 2022.

图 2 胃癌患者CyclinD1表达. A: 癌组织CyclinD1; B: 癌旁正常组织CyclinD1. CyclinD1: 细胞周期蛋白D1.

可以提高胃癌细胞的迁移和侵袭能力. 本研究数据显示, 胃癌组织miR-223表达量高于癌旁正常组织, 提示胃癌中miR-223可能发挥癌基因的作用.

为明确胃癌患者与*H. pylori*感染与胃癌组织Her-2、CyclinD1、miR-223表达的关系, 进一步深入了解胃癌发

生机理, 本研究创新性探讨发现, *H. pylori*感染患者胃癌组织Her-2、CyclinD1、miR-223表达升高, 且与*H. pylori*感染有关. 推测*H. pylori*自身及其代谢产物具有潜在致癌活性, 可能引起Her-2、CyclinD1、miR-223扩增、激活, 促进胃癌浸润、转移过程. 但详细机制仍有待后续

表 4 *H. pylori*感染与未感染患者胃癌组织Her-2、CyclinD1、miR-223表达(mean ± SD)

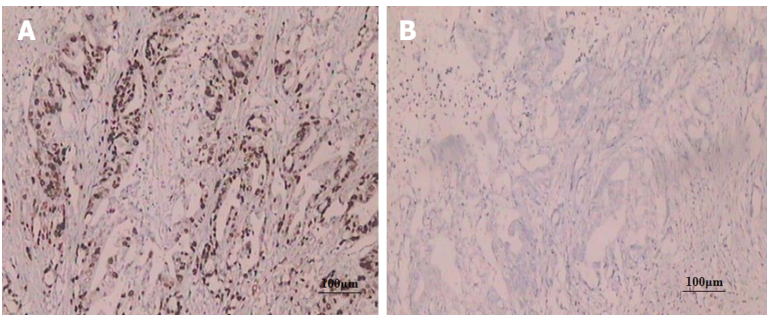
指标	<i>H. pylori</i> 感染(<i>n</i> = 37)	未感染(<i>n</i> = 17)	<i>t</i>	<i>P</i>
Her-2	1.02 ± 0.31	0.80 ± 0.24	2.587	0.013
CyclinD1	0.68 ± 0.15	0.55 ± 0.12	3.137	0.003
miR-223	5.67 ± 1.24	1.35 ± 0.32	14.083	< 0.001

miR-223: 微小RNA-223; CyclinD1: 细胞周期蛋白D1; Her-2: 人表皮生长因子受体2; *H. pylori*: 幽门螺旋杆菌.

表 5 Logistic回归分析

因素	β	S.E.	Wald χ^2	<i>P</i>	OR	95%CI
浸润深度	1.344	0.325	17.109	< 0.05	3.836	2.147–6.852
淋巴结转移	1.609	0.314	26.255	< 0.05	4.997	3.026–8.253
Her-2	1.547	0.379	16.667	< 0.05	4.699	2.415–9.142
CyclinD1	1.547	0.384	16.222	< 0.05	4.696	3.094–7.126
miR-223	1.638	0.363	20.360	< 0.05	5.145	3.253–8.136
胃癌分型	1.502	0.224	44.976	< 0.05	4.492	2.577–7.829

miR-223: 微小RNA-223; CyclinD1: 细胞周期蛋白D1; Her-2: 人表皮生长因子受体2. 赋值: 浸润深度: T1 = 1, T2 = 2, T3 = 3, T4 = 4; 淋巴结转移: 无 = 0, 有 = 1; Her-2、CyclinD1、miR-223: 以平均值为界, $\leq$ 平均值 = 1, $>$ 平均值 = 2; 胃癌分型: 肠型胃癌 = 2, 弥漫性胃癌 = 1.



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i24.1079 Copyright ©The Author(s) 2022.

图 3 癌组织患者miR-223表达. A: 癌组织miR-223; B: 癌旁正常组织miR-223. miR-223: 微小RNA-223.

研究进一步证实. 进一步分析发现, 胃癌*H. pylori*感染患者Her-2、CyclinD1、miR-223表达与分化程度、浸润深度、TNM分期、淋巴结转移有关. 分析机制可能为, HER-2过度表达, 通过上调血管内皮生长因子表达, 促进肿瘤新生血管生成, 参与肿瘤进展^[20]; CyclinD1是细胞周期调控机制中的重要基因, 可促进细胞增殖^[21]; miR-223可通过调控PI3K/AKT通路、JAK2/STAT3通路等, 增强胃癌细胞侵袭、转移能力, 抑制胃癌细胞凋亡^[22]. Her-2、CyclinD1、miR-223亦可能通过与*H. pylori*相互影响, 共同促进胃癌进展.

4 结论

综上所述, *H. pylori*感染可能通过影响胃癌组织Her-2、CyclinD1、miR-223表达而对肿瘤侵袭性产生影响. 本研究可能为胃癌及其转移患者的诊断与治疗提供新思路.

文章亮点

实验背景

胃癌是常见消化系统恶性肿瘤, 仍是我国第3大常见恶性肿瘤, 第2大致死性恶性肿瘤. 胃癌的早期诊断与及时治疗是改善预后的关键因素. 幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染是胃癌发生的因素之一, 但详细致癌机制尚不清楚, 人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, Her-2)、细胞周期蛋白D1(CyclinD1)、微小RNA-223(miR-223)、发展中也具有重要作用, 猜想*H. pylori*感染可能影响Her-2、CyclinD1、miR-223从而影响病情进展.

实验动机

本研究首次探讨*H. pylori*感染与胃癌组织Her-2、

CyclinD1、miR-223的相关性及对肿瘤侵袭性的影响, 为揭示胃癌发生机制提供参考。

实验目标

探讨*H. pylori*感染与胃癌组织Her-2、CyclinD1、miR-223的相关性及对肿瘤侵袭性的影响。

实验方法

选取2018-06/2020-06我院54例胃癌患者作为研究对象, 另取距离肿瘤5 cm以上的癌旁组织作为对照组。对比胃癌组织及癌旁组织Her-2、CyclinD1、miR-223表达, 采用Pearson相关性分析*H. pylori*感染与未感染患者临床资料、Her-2、CyclinD1、miR-223表达的相关性, 采用Logistic回归分析胃癌*H. pylori*感染的影响因素。

实验结果

胃癌组织Her-2、CyclinD1、miR-223表达量高于癌旁正常组织; *H. pylori*感染与胃癌组织Her-2、CyclinD1、miR-223具有显著相关性及对肿瘤侵袭性产生影响, 揭示了胃癌发生机制, 设计合理, 数据详实。

实验结论

*H. pylori*自身及其代谢产物具有潜在致癌活性, 可能引起Her-2、CyclinD1、miR-223扩增、激活, 促进胃癌浸润、转移过程。且胃癌*H. pylori*感染患者Her-2、CyclinD1、miR-223表达与分化程度、浸润深度、TNM分期、淋巴结转移有关; Her-2、CyclinD1、miR-223亦可能通过与*H. pylori*相互影响, 共同促进胃癌进展。

展望前景

本研究通过肿瘤新生血管生成、细胞周期调控基因和信号通路探讨了胃癌进展的作用机制, 设计合理, 数据详实, 切合实际, 值得推广继承和研究。对临床具有指导意义, 可为胃癌及其转移患者的诊断与治疗提供新思路。

5 参考文献

- 1 Fujitani K, Ando M, Sakamaki K, Terashima M, Kawabata R, Ito Y, Yoshikawa T, Kondo M, Koderia Y, Yoshida K. Multicentre observational study of quality of life after surgical palliation of malignant gastric outlet obstruction for gastric cancer. *BJO Open* 2017; 1: 165-174 [PMID: 29951619 DOI: 10.1002/bjs.5.26]
- 2 中国抗癌协会胃癌专业委员会. 胃癌诊治难点中国专家共识 (2020版). 中国实用外科杂志 2020; 8: 869-904 [DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2020.08.01]
- 3 陈菊华, 张宏伟, 应可明. 肿瘤标志物和免疫组织化学指标在胃癌组织中的表达及意义. 山西医药杂志 2019; 10: 1139-1142
- 4 Takegawa N, Nonagase Y, Yonesaka K, Sakai K, Maenishi O,

- Ogitani Y, Tamura T, Nishio K, Nakagawa K, Tsurutani J. DS-8201a, a new HER2-targeting antibody-drug conjugate incorporating a novel DNA topoisomerase I inhibitor, overcomes HER2-positive gastric cancer T-DM1 resistance. *Int J Cancer* 2017; 141: 1682-1689 [PMID: 28677116 DOI: 10.1002/ijc.30870]
- 5 郑培明, 高慧洁, 李俊蒙, 张鹏, 李刚. 巨噬细胞外泌体源miR-223对胃癌细胞转移能力的影响. 中华医学杂志 2020; 22: 1750-1755 [DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20200425-01309]
- 6 汪萍, 冯世兵, 晋颖. CYP2C19基因多态性与幽门螺杆菌感染后胃癌易感性研究. 中华医院感染学杂志 2020; 2: 170-173 [DOI: 10.11816/cn.jni.2020.190241]
- 7 张云海, 蔡晓波, 郭宝明, 李建周. 胃癌患者Hp感染与CyclinD1、NF- κ B、Beclin1表达及临床病理特征的关系分析. 中国实验诊断学 2020; 5: 773-776
- 8 朱文景, 李智雄, 安乃瑞, 张凯光, 高明太. 幽门螺杆菌感染性胃癌组织中cyclinD1、MMP-9的表达及其临床意义. 现代生物医学进展 2020; 6: 1103-1106, 1176 [DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.06.023]
- 9 《胃癌HER2检测指南(2016版)》专家组. 胃癌HER2检测指南 (2016版). 中华病理学杂志 2016; 8: 528-532 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2016.08.007]
- 10 Wang J, Yao Y, Zhang Q, Li S, Tang L. Inflammatory responses induced by *Helicobacter pylori* on the carcinogenesis of gastric epithelial GES-1 cells. *Int J Oncol* 2019; 54: 2200-2210 [PMID: 31081048 DOI: 10.3892/ijo.2019.4775]
- 11 Fung C, Tan S, Nakajima M, Skoog EC, Camarillo-Guerrero LF, Klein JA, Lawley TD, Solnick JV, Fukami T, Amieva MR. High-resolution mapping reveals that microniches in the gastric glands control *Helicobacter pylori* colonization of the stomach. *PLoS Biol* 2019; 17: e3000231 [PMID: 31048876 DOI: 10.1371/journal.pbio.3000231]
- 12 谢正兴, 邱雅南, 彭德银, 张波, 赵可. 幽门螺旋杆菌感染与Sox2蛋白在胃癌发病中的相关性研究. 检验医学与临床 2017; 18: 2711-2712, 2715 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2017.18.021]
- 13 付保芹, 郭成香, 王珊珊, 万相斌. 胃癌患者血清miR-204、HSP-70及IL-2与Hp感染及病情关系研究. 中华医院感染学杂志 2020; 7: 1012-1015 [DOI: 10.11816/cn.jni.2020.190938]
- 14 于斌, 朱蔚远, 彭文斌, 范月娥. 胃癌患者Hp感染与TNM分期及肿瘤恶性程度的关系分析. 中国中西医结合消化杂志 2020; 9: 663-667 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-038X.2020.09.04]
- 15 Wang HB, Liao XF, Zhang J. Clinicopathological factors associated with HER2-positive gastric cancer: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e8437 [PMID: 29095284 DOI: 10.1097/MD.00000000000008437]
- 16 高淳, 王志强, 邵俊. 胃癌组织Her-2的表达及其临床意义的研究. 重庆医学 2020; 2: 248-251 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2020.02.019]
- 17 Dozier C, Mazzolini L, Cénac C, Froment C, Burlet-Schiltz O, Besson A, Manenti S. CyclinD-CDK4/6 complexes phosphorylate CDC25A and regulate its stability. *Oncogene* 2017; 36: 3781-3788 [PMID: 28192398 DOI: 10.1038/onc.2016.506]
- 18 王静, 吴兵, 沙沙, 张国新, 周晓颖, 金雪琴. MicroRNA-223在胃癌患者血清中的表达及临床意义. 临床消化病杂志 2018; 2: 77-80 [DOI: 10.3870/lcxh.j.issn.1005-541X.2018.02.03]
- 19 马连君. microRNA-223在H.pylori相关胃癌中过表达并诱导胃癌细胞生长和迁移的研究. 吉林大学 2015
- 20 缪亚军, 张亮, 杨莉, 李莉. CA199、CA125与HER2与胃癌患者预后的关系. 现代消化及介入诊疗 2020; 9: 1200-1203 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2020.09.015]
- 21 刘玉海, 刘明明, 刘新华. miR-637调控CDK6/cyclinD1/Rb信号通路对人胃癌细胞增殖、迁移和侵袭的影响. 安徽医科大学学报 2019; 11: 1672-1677 [DOI: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2019.11.002]
- 22 谢琼, 胡桂明, 王洪涛. miRNA-223-3 p调控JAK2/STAT3信号通路对胃癌细胞增殖、凋亡、迁移的影响. 郑州大学学报(医学版) 2018; 5: 629-634 [DOI: 10.13705/j.issn.1671-6825.2018.05.112]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



单核细胞趋化蛋白-1、高迁移率族蛋白-1联合外周血铁蛋白在诊断和评估药物性肝损伤中的价值

鲁欢乐, 倪红妙, 张宇东, 刘媛

鲁欢乐, 倪红妙, 张宇东, 刘媛, 杭州市第九人民医院重症医学检验科
浙江省杭州市 330112

鲁欢乐, 本科, 检验师, 研究方向为生化免疫.

基金项目: 杭州市卫生科技计划项目编号, No. 0020190898.

作者贡献分布: 鲁欢乐负责文章撰写文章; 张宇东负责数据统计; 倪红妙负责搜集资料; 刘媛负责文章投稿事宜.

通讯作者: 刘媛, 本科, 主治医师, 330112, 浙江省杭州市钱塘区义蓬街道义隆路98号, 杭州市第九人民医院检验科. wangxiao20221020@163.com

收稿日期: 2022-08-19

修回日期: 2022-10-27

接受日期: 2022-12-21

在线出版日期: 2022-12-28

Value of combined detection of peripheral blood monocyte chemotactic protein-1, high mobility group protein-1, and ferritin in diagnosis and assessment of drug-induced liver injury

Huan-Le Lu, Hong-Miao Ni, Yu-Dong Zhang, Yuan Liu

Huan-Le Lu, Hong-Miao Ni, Yu-Dong Zhang, Yuan Liu,
Laboratory Department of Critical Care Medicine, Hangzhou Ninth
People's Hospital, Hangzhou 330112, Zhejiang Province, China

Supported by: Hangzhou Health Science and Technology Plan
Project, No. 0020190898.

Corresponding author: Yuan Liu, Bachelor, Attending Physician,
Laboratory Department of Critical Care Medicine, Hangzhou Ninth
People's Hospital, No. 98 Yilong Road, Yipeng Street, Qiantang
District, Hangzhou 330112, Zhejiang Province.
China. wangxiao20221020@163.com

Received: 2022-08-19

Revised: 2022-10-27

Accepted: 2022-12-21

Published online: 2022-12-28

Abstract BACKGROUND

Early and accurate diagnosis and assessment of drug-induced liver injury (DILI) are of important significance for its clinical management. The mechanism of DILI is complex and involves a variety of molecules. Serum ferritin (SF), monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1), and high mobility group protein-1 (HMGB1) are significantly elevated in liver injury and may be associated with DILI.

AIM

To investigate the diagnostic value of peripheral blood SF, MCP-1, and HMGB1 in DILI.

METHODS

One hundred and eighty-four patients with DILI admitted to our hospital from January 2018 to February 2021, including 94 mild patients (mild group), 52 moderate patients (moderate group), and 38 severe patients (severe group), 70 patients with alcoholic liver disease or non-alcoholic fatty liver disease treated in the same period (non-DILI liver disease group), and 70 healthy volunteers attending the physical examination (control group) were included in this study. Serum SF, MCP-1, and HMGB1 levels were compared among the groups. Pearson correlation analysis was performed to determine the relationship between serum SF, MCP-1, and HMGB1 and alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), total bilirubin (TBIL), and alkaline phosphatase (ALP). Spearman correlation analysis was performed to explore the relationship between serum SF, MCP-1, and HMGB1 and the severity of DILI. Multivariate logistic regression was used to identify the factors related to the severity of DILI, and receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was applied to

assess the performance of each index and their combination in the diagnosis of DILI.

RESULTS

ALT, AST, TBIL, and ALP, as well as serum SF, MCP-1, and HMGB1, were highest in the severe group, followed by the moderate group, mild group, and control group ($P < 0.05$ for all pairwise comparisons). The distribution of DILI severity between patients with high and low levels of serum SF, MCP-1, and HMGB1 was significantly different ($P < 0.05$). Serum SF ($r = 0.665$, $P < 0.001$), MCP-1 ($r = 0.693$, $P < 0.001$), and HMGB1 ($r = 0.728$, $P < 0.001$) were positively correlated with the severity of DILI. Multivariate logistic regression analysis showed that after adjusting for ALT, AST, TBIL, and ALP, serum SF, MCP-1, and HMGB1 were still factors significantly influencing the severity of DILI ($P < 0.05$). The area under the ROC curve (AUC) of serum SF, MCP-1, or HMGB1 alone for diagnosing DILI was 0.870, 0.803, and 0.859, respectively, and the AUC of their combination for diagnosing DILI was 0.926. For diagnosing severe DILI, the AUC of SF, MCP-1, or HMGB1 alone was 0.888, 0.774, and 0.807, respectively, and the AUC of their combination was 0.948.

CONCLUSION

Peripheral blood SF, MCP-1, and HMGB1 are related to DILI and its severity, and have high application value in DILI diagnosis and disease evaluation. They can be used as biomarkers to diagnose and evaluate the severity of DILI.

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

Key Words: SF; MCP-1; HMGB1; DILI; Severity

Citation: Lu HL, Ni HM, Zhang YD, Liu Y. Value of combined peripheral blood monocyte chemotactic protein-1, high mobility group protein-1, and ferritin in diagnosis and assessment of drug-induced liver injury. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2022; 30(24): 1086-1094
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i24/1086.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i24.1086>

摘要

背景

早期准确诊断、评估药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)病情对临床治疗具有重要指导意义。DILI机制复杂,涉及多种物质,铁蛋白(serum ferritin, SF)、单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)、高迁移率族蛋白-1(high mobility group protein-1, HMGB1)在肝损伤时明显升高,可能与DILI有关。

目的

探讨外周血SF、MCP-1、HMGB1诊断DILI的价值。

方法

选取2018-01/2021-02我院收治的184例DILI患者,其中94例轻度患者(轻度组)、52例中度患者(中度组)、38例重度患者(重度组),并选取同期酒精性肝病、非酒精性脂肪肝病患者70例作为非DILI肝病组以及体检中心70例健康人群作为对照组,比较各组SF、MCP-1、HMGB1水平,应用皮尔森(Pearson)分析SF、MCP-1、HMGB1与谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)关系,斯皮尔曼(Spearman)分析SF、MCP-1、HMGB1与DILI严重程度关系,采用多分类Logistic回归方程分析DILI严重程度的相关影响因素,应用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic, ROC)及ROC下面积(area under the curve, AUC)分析各指标及联合诊断DILI的价值。

结果

ALT、AST、TBIL、ALP: 重度组>中度组>轻度组>对照组($P < 0.05$); SF、MCP-1、HMGB1: 重度组>中度组>轻度组>对照组,两两比较差异均有统计学意义($P < 0.05$); SF、MCP-1、HMGB1高水平者与低水平者DILI严重程度分布比较,差异有统计学意义($P < 0.05$); SF、MCP-1、HMGB1与ALT、AST、TBIL、ALP呈正相关($P < 0.05$); SF($r = 0.665$, $P < 0.001$)、MCP-1($r = 0.693$, $P < 0.001$)、HMGB1($r = 0.728$, $P < 0.001$)与DILI严重程度正相关;多分类Logistic回归方程分析显示,将ALT、AST、TBIL、ALP控制后, SF、MCP-1、HMGB1仍是DILI病情程度的相关影响因素($P < 0.05$); SF、MCP-1、HMGB1诊断DILI的AUC分别为0.870、0.803、0.859, SF、MCP-1联合HMGB1诊断DILI的AUC为0.926; SF、MCP-1、HMGB1及联合鉴别重度DILI的AUC分别为0.888、0.774、0.807、0.948。

结论

外周血SF、MCP-1、HMGB1与DILI及其严重程度有关,在DILI诊断及病情评估呈现出较高应用价值,可作为诊断和评估DILI病情程度的生物标志物,为临床提供参考信息。

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

关键词: SF; MCP-1; HMGB1; DILI; 严重程度

核心提要: 外周血铁蛋白、单核细胞趋化蛋白-1、高迁移率族蛋白-1与药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)的严重程度相关,且联合应用可作为诊断和评估DILI病情程度的生物标志物,为临床上DILI的诊断与治

疗提供参考。

文献来源: 鲁欢乐, 倪红妙, 张宇东, 刘媛. 单核细胞趋化蛋白-1、高迁移率族蛋白-1联合外周血铁蛋白在诊断和评估药物性肝损伤中的价值. 世界华人消化杂志 2022; 30(24): 1086-1094

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i24/1086.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i24.1086>

0 引言

药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)是由各种药物及其代谢产物诱发的肝损伤, 是最常见和最严重的一种药物不良反应, 可导致急性肝衰竭, 甚至死亡, 迄今仍缺乏特效治疗手段, 因此研究客观、特异、简便诊断和病情评估方法意义重大^[1]. 现阶段DILI的诊断常依据患者用药史、肝功能检测、临床症状体征、肝组织活检等, 存在流程繁琐、特异性低、有一定创伤等缺点, 在DILI患者初步筛查中应用受限, 故有必要研究便捷性的诊断方法. 血清铁蛋白(serum ferritin, SF)是评估机体铁储存量的有效指标, 根据既往资料^[2], SF在肝损伤患者中水平高于无肝损伤者. 单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)在放射性肝损伤小鼠中水平升高, 可反映小鼠肝损伤情况^[3]. 高迁移率族蛋白-1(high mobility group protein-1, HMGB1)在利福平致肝损伤小鼠中水平升高, 阻断HMGB1可通过抑制HMGB1-内质网应激途径减轻利福平导致的小鼠肝损伤^[4]. 故推测SF、MCP-1、HMGB1可能与DILI有关, 并有助于DILI的诊断, 但现阶段关于这方面的临床报道鲜见, 基于此本研究对此进行探讨, 旨在为临床诊治DILI提供参考, 报告如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2018-01/2021-02我院收治的184例DILI患者作为研究对象进行前瞻性研究, 其中154例可明确用药名称, 30例未能明确具体用药. 导致DILI的药物种类有中草药32例(主要有蜂胶糖脂舒软胶囊、维C银翘片、雷公藤多甙片、小柴胡), 保健品类66例(主要有健脑类、益肾类等), 解热镇痛消炎药30例(主要有对乙酰氨基酚、安乃近、布洛芬、别嘌醇), 抗生素22例(主要有阿奇霉素、头孢类抗菌素、克林霉素), 抗肿瘤药4例(环磷酰胺), 除保健品类40例患者说明存在过量服用外, 剩余患者均主诉遵医嘱或售卖商家建议的剂量用药, 未过量用药. 纳入标准: (1)DILI的诊断参考《药物性肝损伤诊治指南》^[5]中标准(见图1); (2)首次确诊; (3)入组前无相关治疗史; (4)年龄 ≥ 18 岁. 排除标准: (1)肝癌患者; (2)用药前肝功能异常者; (3)用药前有病毒性肝炎、自身免疫性肝炎者. 并选取同期酒精性肝病(16例)、非酒精

性脂肪肝病(54例)患者70例作为非DILI肝病组以及体检中心70例健康人群作为对照组. 本研究获医院伦理委员会审核通过, 患者及家属充分知情, 自愿加入, 并签署书面知情同意书.

1.2 方法

1.2.1 DILI严重程度分级: 参考《药物性肝损伤诊治指南》^[5]将DILI严重程度分为0-5级, 其中1级为轻度患者(轻度组), 2级为中度患者(中度组), 3级为重度患者(重度组).

1.2.2 检测方法: DILI患者在治疗前、治疗后, 对照组在入院后清晨采集空腹肘部静脉血5 mL, 应用酶联免疫吸附法检测SF、MCP-1、HMGB1水平, SF试剂盒购于天津洁瑞医学生物工程有限公司, MCP-1试剂盒购于上海瑞番生物科技有限公司, HMGB1试剂盒购于深圳市科润达生物工程有限公司; 采用全自动生化分析仪(美国贝克曼DXC800)检测丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)水平; 采用血凝仪检测凝血酶原时间, 计算国际标准化比值(international normalized ratio, INR).

1.2.3 治疗方法及转归: 《药物性肝损伤诊治指南》^[5], 停用可疑肝损伤药物, 避免再次使用同类药物, 并权衡停药后对肝损伤加重的风险, 根据DILI的类型选取药物治疗, 重症患者必要时考虑肝移植. 本研究中, 轻度和中度患者经对应治疗后, 肝功能逐渐恢复正常, 重度患者中5例接受肝移植后无病死发生, 肝功能逐渐改善, 14例经综合评估后, 在患者充分知情前提下, 给予药物治疗, 肝功能明显改善.

1.3 观察指标 (1)比较各组一般资料; (2)比较各组SF、MCP-1、HMGB1水平. (3)分析SF、MCP-1、HMGB1与ALT、AST、TBIL、ALP关系; (4)分析各指标与DILI严重程度关系; (5)分析DILI严重程度的相关影响因素; (6)各指标及联合诊断DILI的价值.

统计学处理 采用SPSS 22.0处理数据, 样本量的选取依据多个样本均数比较所需样本含量计算方法, 利用SPSS 22.0软件计算得出, 计量资料符合正态分布的以mean $\pm$ SD表示, 多组间比较以单因素方差分析, 两两比较以LSD-*t*检验, 组间以独立样本*t*检验, 计数资料用*n*(%)表示, 行 χ^2 检验, 应用Pearson分析SF、MCP-1、HMGB1与ALT、AST、TBIL、ALP关系, 应用Spearman分析SF、MCP-1、HMGB1与DILI严重程度关系, 采用多分类Logistic回归方程分析DILI严重程度的相关影响因素, 应用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic, ROC)及ROC下面积(area under

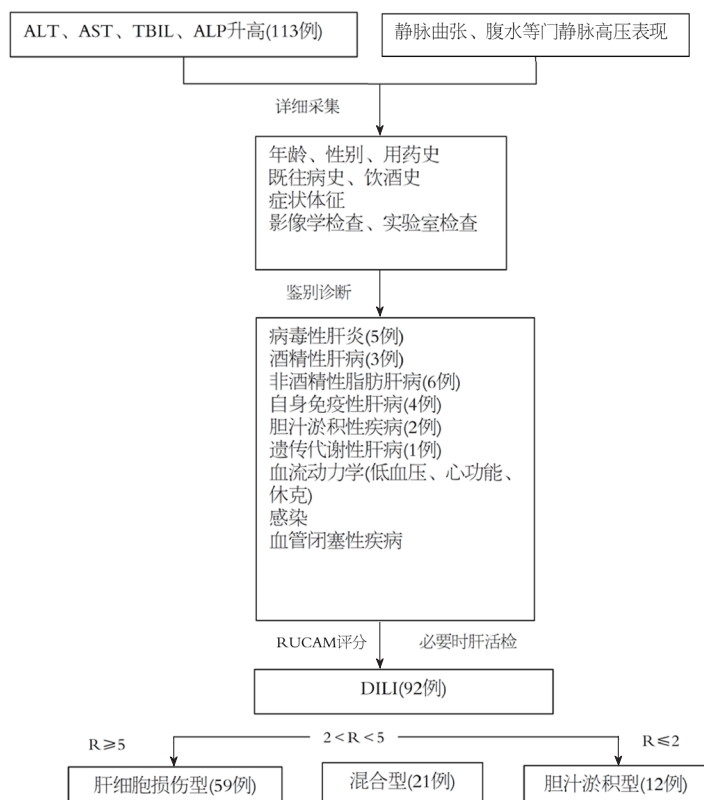


图 1 患者入组流程图. DILI: 药物性肝损伤; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; TBIL: 总胆红素; ALP: 碱性磷酸酶; RUCAM: Roussel Uclaf因果关系评价表.

the curve, AUC)分析SF、MCP-1、HMGB1及联合诊断DILI的价值. $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 各组一般资料比较 各组年龄、性别、饮酒史、吸烟史、体质指数、慢性病史、DILI分型比较, 差异无统计学意义; ALT、AST、TBIL、ALP、INR: 重度组 > 中度组 > 轻度组和非DILI肝病组 > 对照组 ($P < 0.05$). 见表1.

2.2 各组SF、MCP-1、HMGB1比较 治疗前SF、MCP-1、HMGB1: 重度组 > 中度组 > 轻度组 > 非DILI肝病组 > 对照组, 两两比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 重度组、中度组、轻度组治疗后SF、MCP-1、HMGB1均低于治疗前 ($P < 0.05$). 见表2.

2.3 SF、MCP-1、HMGB1与肝功能指标关系 以DILI患者治疗前各指标为源数据, 应用Pearson进行相关性分析, 结果显示, SF、MCP-1、HMGB1与ALT ($r = 0.895$ 、 0.768 、 0.863 , P 均 < 0.001)、AST ($r = 0.804$ 、 0.804 、 0.866 , P 均 < 0.001)、TBIL ($r = 0.789$ 、 0.794 、 0.752 , P 均 < 0.001)、ALP ($r = 0.812$ 、 0.722 、 0.834 , P 均 < 0.001)呈正相关 ($P < 0.05$).

2.4 SF、MCP-1、HMGB1与DILI严重程度关系 以DILI患者治疗前各指标为源数据, 应用Spearman进行相关性分析, 结果显示, 治疗前SF ($r = 0.665$, $P < 0.001$)、MCP-1 ($r = 0.693$, $P < 0.001$)、HMGB1 ($r = 0.728$, $P < 0.001$)与DILI严重程度正相关. 见图2.

2.5 多分类Logistic回归方程分析 以DILI严重程度为因变量(轻度、中度、重度依次赋值1、2、3), 纳入各组比较 $P < 0.05$ 的指标作为自变量(SF、MCP-1、HMGB1低水平赋值1, 高水平赋值2), 应用多分类Logistic回归方程分析, 结果显示, 将ALT、AST、TBIL、ALP、INR控制后, 治疗前SF、MCP-1、HMGB1仍是DILI病情程度的相关影响因素 ($P < 0.05$). 见表3.

2.6 SF、MCP-1、HMGB1诊断价值 以DILI患者治疗前各指标为阳性样本, 以对照组为阴性样本, 绘制各指标的ROC曲线, 并应用Logistic二元回归拟合构建各指标联合的ROC诊断模型, 结果显示, 治疗前SF、MCP-1联合HMGB1诊断DILI及鉴别重度DILI的AUC最大, 见图3和4、表4.

3 讨论

ALT、AST、TBIL、ALP是传统肝功能指标, 发生肝损

表 1 各组一般资料比较

资料	重度组	中度组(<i>n</i> = 52)	轻度组(<i>n</i> = 94)	非DILI肝病组(<i>n</i> = 70)	对照组(<i>n</i> = 70)	<i>F</i> / χ^2	<i>P</i>
年龄(岁)	41.15 ± 10.26	39.88 ± 9.57	40.73 ± 10.18	41.08 ± 10.57	40.24 ± 11.08	0.071	0.975
性别(男/女)	20/18	24/28	50/44	34/36	32/38	1.318	0.858
饮酒史	22(57.89)	28(53.85)	50(53.19)	33(47.14)	30(42.86)	3.283	0.512
吸烟史	16(42.11)	18(34.62)	44(46.81)	30(42.86)	28(40.00)	0.700	2.193
体质量指数(kg/m ²)	23.48 ± 1.25	23.57 ± 1.38	23.39 ± 1.44	23.36 ± 1.30	23.16 ± 1.17	0.532	0.661
慢性病史							
高血压	4(10.53)	8(15.38)	6(6.38)	7(10.00)	—	3.089	0.378
冠心病	2(5.26)	4(7.69)	8(8.51)	5(7.14)	—	0.429	0.934
糖尿病	8(21.05)	10(19.23)	12(12.77)	14(20.00)	—	2.215	0.529
高脂血症	6(15.79)	2(3.85)	14(14.89)	15(21.43)	—	7.504	0.057
COPD	4(10.53)	2(3.85)	6(6.38)	6(8.57)	—	1.817	0.611
ALT(U/L)	388.15 ± 49.60 ^{abc}	150.87 ± 37.24 ^{ab}	48.11 ± 9.32 ^a	49.25 ± 12.82	23.35 ± 6.71	948.772	< 0.001
AST(U/L)	297.36 ± 38.82 ^{abc}	128.64 ± 29.55 ^{ab}	37.98 ± 10.19 ^a	39.05 ± 13.48	25.06 ± 7.29	834.308	< 0.001
TBIL(μmol/L)	49.27 ± 8.52 ^{abc}	23.45 ± 3.79 ^{ab}	12.34 ± 2.26 ^a	12.85 ± 2.48	6.55 ± 2.03	510.442	< 0.001
ALP(U/L)	203.68 ± 24.59 ^{abc}	134.48 ± 18.59 ^{ab}	96.67 ± 20.58 ^a	99.57 ± 22.71	71.66 ± 16.37	204.962	< 0.001
INR	1.62 ± 0.18	1.49 ± 0.22	1.32 ± 0.15	1.30 ± 0.16	1.04 ± 0.13	62.710	< 0.001
DILI分型							
肝细胞型	22(57.89)	32(61.54)	64(68.09)	—	—	0.717	0.699
胆汁淤积型	4(10.53)	12(23.08)	8(8.51)	—	—	3.265	0.195
混合型	12(31.58)	8(15.38)	22(23.40)	—	—	1.653	0.438

“—”：无此项资料。与对照组比较，^a*P* < 0.05。与轻度组比较，^b*P* < 0.05。与中度组比较，^c*P* < 0.05。饮酒史指男性饮酒量每天达40 g、女性饮酒量每天达20 g，每周饮酒次数≥1次维持>1 mo，或者2 wk内有大量饮酒史，饮酒量达80 g及以上；吸烟史：年吸烟>20包，维持时间≥1年；ALT：谷丙转氨酶；AST：谷草转氨酶；TBIL：总胆红素；ALP：碱性磷酸酶；INR：国际标准化比值；COPD：慢性阻塞性肺疾病；DILI：药物性肝损伤。

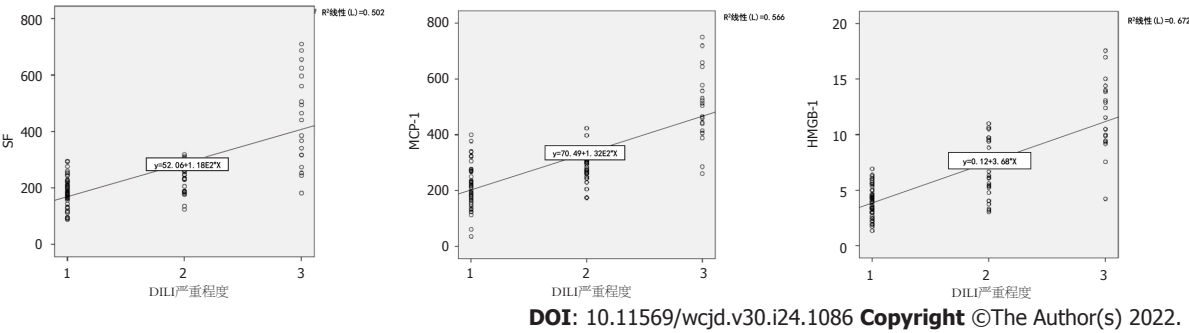


图 2 SF、MCP-1、HMGB1与DILI严重程度关系。SF：铁蛋白；MCP-1：单核细胞趋化蛋白-1；HMGB1：高迁移率族蛋白-1；DILI：药物性肝损伤。

伤时，其活性可明显升高，因此被视为诊断DILI的常用参考指标。但由于ALT、AST、TBIL、ALP亦可能在进展性肌营养不良、心肌梗死等疾病中升高，并易受饮食、睡眠等因素影响，导致诊断特异性不足，临床应用受限，所以研究新的诊断标志物是必要的^[6]。本研究显示，SF、MCP-1、HMGB1与ALT、AST、TBIL、ALP呈正相关，表明SF、MCP-1、HMGB1与传统肝功能指标变化趋势一致，可能在评估DILI中的具有一定实际。

其中SF是机体储存铁的一种形式，常由肝细胞合成，之后储存于肝实质细胞的胞浆中，生理状态下，血清

中含量较少。既往研究显示^[7,8]，铁过载是肝移植患者肝脏缺血再灌注损伤的相关危险因素，并能区分肺炎患者是否发生肝损伤。本研究显示，DILI患者SF较健康体检者升高，且随着DILI严重程度加重，逐渐升高，与刘萍萍等^[9]报道相似，证实SF与DILI的发生及严重程度有关。DILI患者存在肝细胞炎性反应，激活巨噬细胞后，增加了SF合成，且肝细胞碎屑性坏死、变性坏死等，可使胞浆中SF释放入血，从而引起外周血SF水平升高。当SF>169.21 μg/L，诊断SF的AUC为0.870，敏感度为80.43%，特异度为88.57%，呈现出较高的诊断效能，能为临床诊断

表 2 各组SF、MCP-1、HMGB1比较(mean ± SD)

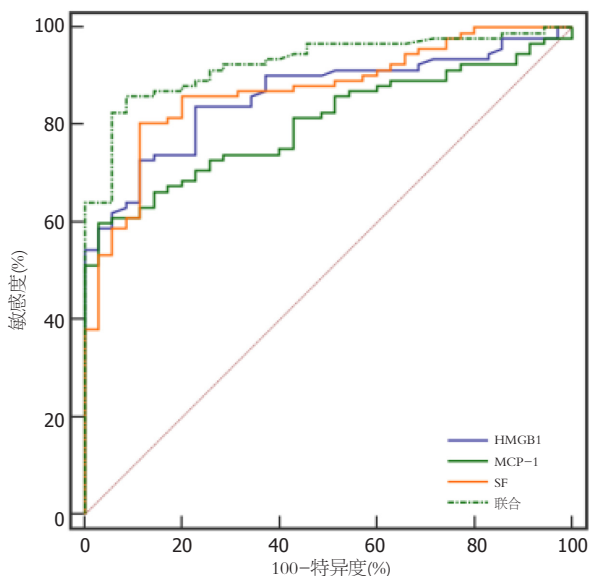
组别	例数	SF(μg/L)		MCP-1(pg/mL)		HMGB1(ng/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
重度组	38	466.38 ± 150.03 ^{abc}	285.63 ± 93.01 ^d	495.33 ± 162.47 ^{abc}	301.41 ± 115.06 ^d	11.26 ± 3.05 ^{abc}	7.73 ± 2.05 ^d
中度组	52	237.89 ± 61.15 ^{ab}	151.35 ± 47.28 ^d	294.05 ± 77.18 ^{ab}	190.66 ± 49.25 ^d	6.87 ± 2.11 ^{ab}	2.60 ± 0.86 ^d
轻度组	94	186.97 ± 52.33 ^a	144.24 ± 39.66 ^d	223.65 ± 66.28 ^a	181.03 ± 45.48 ^d	4.25 ± 1.37 ^a	2.54 ± 0.82 ^d
非DILI肝病组	70	150.33 ± 47.82	—	186.44 ± 48.67	—	2.88 ± 0.84	—
对照组	70	136.68 ± 40.57	—	170.54 ± 52.39	—	2.46 ± 0.79	—
<i>F</i>		87.492	45.688	63.430	23.459	113.870	143.327
<i>P</i>		< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

“—”：无此项资料。与对照组比较，^a*P* < 0.05。与轻度组比较，^b*P* < 0.05。与中度组比较，^c*P* < 0.05。与治疗前比较，^d*P* < 0.05。SF：铁蛋白；MCP-1：单核细胞趋化蛋白-1；HMGB1：高迁移率族蛋白-1。

表 3 多分类Logistic回归方程分析

影响因素	β	SE	Wald χ^2	<i>P</i>	OR	95%CI
SF	0.982	0.291	11.382	< 0.001	2.669	1.258–5.663
MCP-1	0.821	0.192	18.293	< 0.001	2.273	1.003–5.152
HMGB1	0.855	0.206	17.217	< 0.001	2.351	2.147–2.574

SF：铁蛋白；MCP-1：单核细胞趋化蛋白-1；HMGB1：高迁移率族蛋白-1。



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i24.1086 Copyright ©The Author(s) 2022.

图 3 SF、MCP-1、HMGB1诊断DILI价值。SF：铁蛋白；MCP-1：单核细胞趋化蛋白-1；HMGB1：高迁移率族蛋白-1；DILI：药物性肝损伤。

DILI提供客观参考依据。由于DILI患者SF越高，病情程度越严重，故临床应加强对高水平患者病情评估、监测及干预，避免发生急性肝衰竭、死亡，以改善患者预后。

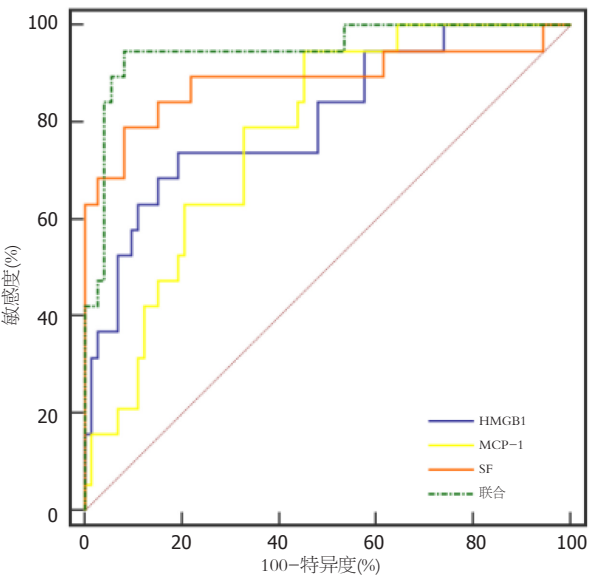
MCP-1是一种趋化因子，由内皮细胞、成骨细胞、平滑肌细胞等分泌，可作用于单核细胞和巨噬细胞^[10,11]。本研究显示，与健康体检人群相比，DILI患者MCP-1较

高，提示MCP-1与DILI有关，且MCP-1越高，DILI越严重。Li等^[12]报道，肝细胞损伤时，MCP-1水平升高，且MCP-1可介导炎症反应的扩大，采用一定措施抑制MCP-1合成和释放，则能减轻急性肝衰竭病情。敲除MCP-1趋化性细胞因子受体2后，可保护肝细胞免受氧化应激、炎症反应的损伤^[13]。佐证了MCP-1在肝损伤中所起的作用。

表 4 ROC分析结果

指标	AUC	95%CI	<i>P</i>	Cut-off值	敏感度(%)	特异度(%)
诊断DILI						
SF	0.870	0.798–0.923	< 0.001	> 169.21 μg/L	80.43	88.57
MCP-1	0.803	0.723–0.868	< 0.001	> 246.82 pg/mL	59.78	97.14
HMGB1	0.859	0.787–0.915	< 0.001	> 3.83 ng/mL	72.83	88.57
联合	0.926	0.866–0.965	< 0.001		85.87	91.43
鉴别重度DILI						
SF	0.888	0.774–1.000	< 0.001	> 302.93 μg/L	78.95	91.78
MCP-1	0.774	0.671–0.878	< 0.001	> 370.86 pg/mL	94.74	54.79
HMGB1	0.807	0.689–0.924	< 0.001	> 8.62 ng/mL	73.68	80.82
联合	0.948	0.889–1.000	< 0.001		94.74	91.78

SF: 铁蛋白; MCP-1: 单核细胞趋化蛋白-1; HMGB1: 高迁移率族蛋白-1; DILI: 药物性肝损伤; ROC: 受试者工作特征曲线.



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i24.1086 Copyright ©The Author(s) 2022.

图 4 SF、MCP-1、HMGB1鉴别不同病情DILI价值. SF: 铁蛋白; MCP-1: 单核细胞趋化蛋白-1; HMGB1: 高迁移率族蛋白-1; DILI: 药物性肝损伤.

MCP-1结合趋化性细胞因子受体2后, 具有吸附单核细胞移动的功能, 并能调控血管内皮细胞黏附分子表达, 使激活的单核/巨噬细胞在肝损伤部位聚集, 引起肝细胞的炎症损伤, MCP-1水平越高, 肝炎性损伤越严重, 因此与DILI患者病情程度有关^[14]. 当MCP-1>246.82 pg/mL时, 诊断DILI的AUC为0.803, 敏感度为59.78%, 97.14%, 呈现出一定诊断价值, 可为临床提供参考信息.

HMGB1广泛存在于细胞质、细胞外、细胞核, 不同位置发挥不同的生物学功能, 在细胞坏死时可被动释放至外周循环, 免疫细胞活化时可主动分泌至外周循环, 因此外周血中HMGB1是细胞炎症和坏死的指标^[15]. 本研究显示, DILI患者HMGB1高于对照组, 且HMGB1与DILI严重程度呈正相关, 表明HMGB1有助于DILI的诊断

和病情程度的评估. Starkey Lewis等^[16]研究显示, 乙酰氨基酚用药过量后, 可导致急性肝损伤, 并伴有HMGB1水平的升高, 本研究观点与之相似. HMGB1参与DILI的机制可能有: (1)HMGB1能趋化中性粒细胞向炎症部位的聚集, 扩大炎症反应, 介导肝细胞的损害、凋亡; (2)HMGB1肽链上包含3个对氧化还原反应敏感的半胱氨酸残基, 可介导氧化反应, 引起肝细胞的氧化应激损伤^[17,18]. 当HMGB1>3.83 ng/mL, 诊断DILI的AUC为0.859, 敏感度为72.83%, 特异度为88.57%, 能为临床诊断提供量化的数据参考.

另SF、MCP-1联合HMGB1诊断DILI的AUC最大, 故建议临床联合检测三者对DILI进行诊断, 以提高诊断准确性. 其原因可能是, SF、MCP-1联合HMGB1涵盖了

DILI发生的更多机制, 所以联合应用时诊断价值更高。同时三者联合鉴别重度DILI的AUC亦最大, 提示联合检测三者能提高对重度DILI的鉴别价值, 从而为临床诊治提供可靠的参考。本研究不足之处在于, DILI包括肝细胞型、胆汁淤积型、混合型, 不同类型的DILI患者, 三个指标间有无差异本研究未进行统计分析尚不明确, 亦需后续进行分类比较进行证实。

4 结论

综上, 外周血SF、MCP-1、HMGB1与DILI及其严重程度有关, 在DILI诊断及病情评估呈现出较高应用价值, 可作为诊断和评估DILI病情程度的生物标志物, 为临床提供参考信息。

文章亮点

实验背景

现阶段全球上市药物中有>1100种药物具有潜在肝毒性, 使药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)的病因、机制、诊断和治疗在全球越来越受到重视, 但由于其诱因较多, 发病机制复杂等, 导致临床快速诊断困难。

实验动机

当前DILI仍无特效治疗手段, 并缺乏客观、特异、便捷的诊断指标和病情标志物, 本研究旨在为DILI的初步筛查诊断和病情评估提供一种便捷方法, 为临床诊治DILI提供客观参考依据。

实验目标

本研究主要探讨血清铁蛋白(serum ferritin, SF)、单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)、高迁移率族蛋白-1(high mobility group protein-1, HMGB1)与DILI严重程度的关系及三者联合应用的诊断价值, 为DILI初步的无创筛查诊断和肝损伤程度的快速评估提供参考。

实验方法

本研究采用前瞻性研究方法, 可减少数据的偏倚, 并运用皮尔森(Pearson)/斯皮尔曼(Spearman)进行相关性分析, 说明SF、MCP-1、HMGB1与病情程度关系, 同时多分类Logistic回归方程能阐明SF、MCP-1、HMGB1对DILI严重程度的独立影响效应和标志物的潜质, 且本研究首次采用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic, ROC)分析获取的各诊断参数能为临床提供量化的诊断参考。

实验结果

本研究发现SF、MCP-1、HMGB1在DILI中表达明显异常, 并随着DILI严重程度加重逐渐递增, 校正了各混杂因素后, 三者仍是DILI病情程度的相关影响因素, 可作为诊断及病情评估的指标。

实验结论

DILI的快速、无创、准确诊断迄今仍是消化内科的难点和棘手问题, 本研究创新性发现了外周血SF、MCP-1、HMGB1可作为DILI的生物标志物, 在DILI的诊断与病情评估中呈现出巨大的潜在应用前景。

展望前景

本研究设置非DILI肝病组和健康人群作为对照, 通过庞大的数据统计分析, 体现SF、MCP-1、HMGB1在DILI中的敏感性和特异性, 但纳入样本量较少, 下一步仍需积累更多的病例, 进行进一步的验证。

5 参考文献

- 1 Hoofnagle JH, Björnsson ES. Drug-Induced Liver Injury - Types and Phenotypes. *N Engl J Med* 2019; 381: 264-273 [PMID: 31314970 DOI: 10.1056/NEJMra1816149]
- 2 张祥波, 费云霞, 何韬, 高岭, 张雨婷, 高依丹, 李鸽, 王洁, 茹清静, 汪浩秋, 陈公英. 登革热急性发热期血清铁蛋白水平与肝脏损害的相关性分析. *中华肝脏病杂志* 2021; 29: 265-270 [DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20191204-00444]
- 3 胡伟, 张栋梁, 周耿瑶, 张进学, 衣鑫, 谢建刚, 张圆, 杨琨, 庄然. CD226基因敲除加重小鼠放射性肝损伤的发生. *细胞与分子免疫学杂志* 2019; 35: 46-51
- 4 鲁桓兵, 刘晓庆, 宋育林, 刘瑞雪. 阻断高迁移率组蛋白B1对利福平致小鼠肝损伤内质网应激的影响. *中国临床药理学杂志* 2020; 36: 979-982
- 5 中华医学会肝病学分会药物性肝病学组. 药物性肝损伤诊治指南. *中华肝脏病杂志* 2015; 23: 810-820 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2015.11.004]
- 6 田丽, 朱国斌. 非ST段抬高急性冠脉综合征病人血浆单胺氧化酶与GRACE评分的相关性. *中西医结合心脑血管病杂志* 2020; 18: 4032-4035 [DOI:10.12102/j.issn.1672-1349.2020.23.029]
- 7 Cao P, Wu Y, Wu S, Wu T, Zhang Q, Zhang R, Wang Z, Zhang Y. Elevated serum ferritin level effectively discriminates severity illness and liver injury of coronavirus disease 2019 pneumonia. *Biomarkers* 2021; 26: 207-212 [PMID: 33284041 DOI: 10.1080/1354750X.2020.1861098]
- 8 Yamada N, Karasawa T, Wakiya T, Sadatomo A, Ito H, Kamata R, Watanabe S, Komada T, Kimura H, Sanada Y, Sakuma Y, Mizuta K, Ohno N, Sata N, Takahashi M. Iron overload as a risk factor for hepatic ischemia-reperfusion injury in liver transplantation: Potential role of ferroptosis. *Am J Transplant* 2020; 20: 1606-1618 [PMID: 31909544 DOI: 10.1111/ajt.15773]
- 9 刘萍萍, 周逸琳, 陈建, 刘杰. 血清铁蛋白与药物性肝损伤的相关性研究. *药品评价* 2019; 16: 1-2 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2809.2019.22.001]
- 10 Kim HL, Kim NS, Cho HY, Park SJ, Lee CK, Choi I, Lee SW. Ultraviolet Induces the Expression of MCP-1 and VCAM-1 in IL-4-Stimulated HUVECs. *Biol Pharm Bull* 2019; 42: 915-922 [PMID: 30918133 DOI: 10.1248/bpb.b18-00883]

- 11 Das P, Pal S, Oldfield CM, Thillai K, Bala S, Carnevale KA, Cathcart MK, Bhattacharjee A. A PKC β -LYN-PYK2 Signaling Axis Is Critical for MCP-1-Dependent Migration and Adhesion of Monocytes. *J Immunol* 2021; 206: 181-192 [PMID: 33277387 DOI: 10.4049/jimmunol.1900706]
- 12 Li H, Zhao XK, Cheng YJ, Zhang Q, Wu J, Lu S, Zhang W, Liu Y, Zhou MY, Wang Y, Yang J, Cheng ML. Gasdermin D-mediated hepatocyte pyroptosis expands inflammatory responses that aggravate acute liver failure by upregulating monocyte chemotactic protein 1/CC chemokine receptor-2 to recruit macrophages. *World J Gastroenterol* 2019; 25: 6527-6540 [PMID: 31802832 DOI: 10.3748/wjg.v25.i44]
- 13 Luciano-Mateo F, Cabré N, Fernández-Arroyo S, Baiges-Gaya G, Hernández-Aguilera A, Rodríguez-Tomás E, Mercado-Gómez M, Menéndez JA, Camps J, Joven J. Chemokine (C-C motif) ligand 2 gene ablation protects low-density lipoprotein and paraoxonase-1 double deficient mice from liver injury, oxidative stress and inflammation. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2019; 1865: 1555-1566 [PMID: 30905786 DOI: 10.1016/j.bbadis.2019.03.006]
- 14 郭悦承, 陆伦根. 单核细胞趋化蛋白-1及其受体在肝纤维化进程中的作用. *临床肝胆病杂志* 2019; 35: 2793-2795 [DOI:10.3969/j.issn.1001-5256.2019.12.032]
- 15 Wen Q, Liu J, Kang R, Zhou B, Tang D. The release and activity of HMGB1 in ferroptosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2019; 510: 278-283 [PMID: 30686534 DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.01.090]
- 16 Starkey Lewis P, Campana L, Aleksieva N, Cartwright JA, Mackinnon A, O'Duibhir E, Kendall T, Vermeren M, Thomson A, Gadd V, Dwyer B, Aird R, Man TY, Rossi AG, Forrester L, Park BK, Forbes SJ. Alternatively activated macrophages promote resolution of necrosis following acute liver injury. *J Hepatol* 2020; 73: 349-360 [PMID: 32169610 DOI: 10.1016/j.jhep.2020.02.031]
- 17 Huang Y, Zang K, Shang F, Guo S, Gao L, Zhang X. HMGB1 mediates acute liver injury in sepsis through pyroptosis of liver macrophages. *Int J Burns Trauma* 2020; 10: 60-67 [PMID: 32714629]
- 18 Shen CH, Ma ZY, Li JH, Li RD, Tao YF, Zhang QB, Wang ZX. Glycyrrhizin improves inflammation and apoptosis via suppressing HMGB1 and PI3K/mTOR pathway in lipopolysaccharide-induced acute liver injury. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020; 24: 7122-7130 [PMID: 32633407 DOI: 10.26355/eurrev_202006_21706]

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)。

直肠恶性肿瘤并发肛周坏死性筋膜炎患者1例

陈光华, 王燕, 张如洁, 冷冬玲, 李璐

陈光华, 李璐, 江西中医药大学附属医院肛肠科 江西省南昌市 330006

Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. ligelu111@163.com

王燕, 张如洁, 冷冬玲, 江西中医药大学临床医学院 江西省南昌市 330006

Received: 2022-08-15

Revised: 2022-09-26

Accepted: 2022-11-24

Published online: 2022-12-28

陈光华, 副主任医师, 研究方向为肛肠疑难杂病。

基金项目: 江西中医药大学首批校级科技创新团队, No. CXTD22009; 2023年度省卫生健康委科技计划项目, No. SKJP220227446.

作者贡献分布: 陈光华与王燕对此文所贡献两均等; 此课题由陈光华、王燕、张如洁、冷冬玲、李璐酝酿设计; 病历资料收集由王燕、张如洁、冷冬玲完成; 文献资料收集由陈光华、王燕、李璐完成; 论文写作由陈光华、王燕完成。

通讯作者: 李璐, 主治医师, 330006, 江西省南昌市东湖区八一大道445号, 江西中医药大学附属医院肛肠科. ligelu111@163.com

收稿日期: 2022-08-15

修回日期: 2022-09-26

接受日期: 2022-11-24

在线出版日期: 2022-12-28

Rectal malignant tumor complicated with perianal necrotizing fasciitis: A case report

Guang-Hua Chen, Yan Wang, Ru-Jie Zhang, Dong-Ling Leng, Lu Li

Guang-Hua Chen, Lu Li, Department of Anorectal Surgery, Affiliated Hospital of Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Yan Wang, Ru-Jie Zhang, Dong-Ling Leng, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine School of Clinical Medicine, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Supported by: Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine First School Level Scientific and Technological Innovation Team, No. CXTD22009; 2023 Provincial Health Commission Science and Technology Plan Project, No. SKJP220227446.

Corresponding author: Lu Li, Attending Herbalist, Department of Anorectal Surgery, Affiliated Hospital of Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, No. 445 Bayi Avenue, Donghu District,

Abstract

BACKGROUND

Perianal necrotizing fasciitis (PNF) has been reported to be caused by multiple factors, but rectal malignant tumors, as an extremely rare predisposing factor, are often easily overlooked by surgeons.

CASE SUMMARY

An elderly male patient was admitted due to "right perianal swelling and pain with fever for 3 d" and was diagnosed with PNF, rectal mass, and perianal abscess. The mass was diagnosed as rectal adenocarcinoma after debridement. According to the patient's condition, re-debridement intervention and antibiotic adjustment were given, followed by colostomy and radical resection of the adenocarcinoma. The patient recovered well after 3 mo of follow-up.

CONCLUSION

The present case suggests that high attention should be paid to etiological factors of PNF in clinical practice to avoid delayed treatment due to missed diagnosis and misdiagnosis. For patients with rectal malignant tumors and PNF, early diagnosis is very important, and it is still recommended to give priority to the treatment of PNF in the acute phase after diagnosis, followed by comprehensive treatment of rectal malignant tumors, which is of great significance for the prognosis of patients.

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

Key Words: Malignant rectal neoplasm; PNF; Causes

Citation: Chen GH, Wang Y, Zhang RJ, Leng DL, Li L. Rectal malignant tumor complicated with perianal necrotizing fasciitis: A case report. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2022; 30(24): 1095-1100
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i24/1095.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i24.1095>

摘要

背景

临床报道多因素可致肛周坏死性筋膜炎(perianal necrotizing fasciitis, PNF), 但直肠恶性肿瘤作为一种极其罕见的诱发因素往往容易被外科医师所忽视, 通过本文案例以期为此类复杂性疾病提供临床诊治经验。

病例简介

老年男性患者因“右侧肛旁肿痛伴发热3 d”入院, 行相关检查后诊断为: (1)PNF; (2)直肠肿物; (3)肛周脓肿, 行清创术后确诊肿物为直肠腺癌, 根据患者病情予再次清创干预及抗生素调整, 后续行结肠造口术及肠癌根治术, 随访3 mo患者恢复良好。

结论

通过此例患者的诊疗经过, 临床应高度重视PNF的发病因素, 避免因漏诊误诊而延误病情。对于直肠恶性肿瘤伴PNF患者, 早期诊断十分重要, 确诊后仍建议优先治疗处于急症期的PNF, 再对直肠恶性肿瘤进行综合治疗, 这对于患者预后具有重要意义。

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

关键词: 直肠恶性肿瘤; 肛周坏死性筋膜炎; 诱因

核心提要: 肛周坏死性筋膜炎(perianal necrotizing fasciitis, PNF)早期诊断困难、病情变化迅速且死亡率高, 直肠恶性肿瘤导致PNF十分罕见, 如何平衡和选择两种危重疾病的治疗方案值得探讨。本文通过报道1例直肠腺癌并发PNF患者的诊疗过程, 以期临床实践提供指导。

文献来源: 陈光华, 王燕, 张如洁, 冷冬玲, 李璐. 直肠恶性肿瘤并发肛周坏死性筋膜炎患者1例. *世界华人消化杂志* 2022; 30(24): 1095-1100
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i24/1095.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i24.1095>

0 引言

肛周坏死性筋膜炎(perianal necrotizing fasciitis, PNF)是一种主要累及于皮下筋膜、会阴部及肛周软组织大面积坏死的急性细菌感染性疾病。PNF早期难以诊断且病情变化迅速, 可在数小时内出现严重并发症甚至发生多器官功能衰竭而导致死亡。临床报道多种诱因可导致PNF, 但直肠恶性肿瘤作为一种极其罕见的诱发因素往往容易被

外科医师所忽视, 生长迅速的癌细胞易向解剖结构复杂的直肠旁间隙侵袭, 进一步导致严重感染形成PNF。直肠恶性肿瘤和PNF均是肛肠科一类预后不佳、诊断困难、治疗棘手的疾病, 当两者同时出现时, 如何精确地诊断以及选择最佳治疗方案对提高患者生存率显得尤为重要。

1 病例简介

患者男, 71岁, 因“右侧肛旁肿痛伴发热3 d”急诊入院。患者3 d前发现右侧肛旁红肿疼痛, 体温高至38℃, 于当地医院予抗感染治疗(具体不详), 效果不显, 上述症状逐渐加重, 右侧臀部破溃流脓性分泌物和稀便, 伴有恶臭味, 遂来我院就诊。近年来排便困难, 大便偶夹有粘液脓血, 近一月来体重下降8 kg。既往体健。查体: T38℃, P82次/分, R19次/分, BP82/62 mmHg。专科检查(膝胸位): 右侧肛周皮肤及阴囊根部可见大范围红肿, 边界弥漫不清, 皮温灼热, 指压疼痛加剧。3点距肛门4 cm可见一破溃口, 有褐色稀便流出, 伴恶臭味。距肛缘约5 cm可触及凹凸不平肿物, 环直肠一圈, 质地硬, 上界未触及, 肠腔变窄, 仅能容食指通过(图1)。

实验室检验: 炎症指标(白细胞 21.34×10^9 , 中性粒细胞百分比90.6%, C反应蛋白101 mg/L, 超敏C反应蛋白65.5 mg/L, 血沉30.0 MM/H), 生化(血红蛋白79 g/L, 总蛋白48.3 g/L, 白蛋白26.7 g/L, 血钾3.2 mmol/L, 血钙1.83 mmol/L), 肿瘤指标(癌胚抗原6.73 ng/mL, 细胞角蛋白21 3.45 ng/mL), 血糖7.00 mmol/L; 全胸腹CT平扫示: 骶前间隙片及盆腔筋膜。

片絮状增厚, 括约肌间隙见斑片状密度增高影及气体, 括约肌及肛提肌肿胀增厚, 部分边界模糊, 右侧坐骨直肠窝条片絮状密度增高影及气体影延伸至会阴部、臀后部。直肠壁不规则增厚。肛瘘伴坏死性筋膜炎改变(图2)。本病应与气性坏疽、非梭状芽孢杆菌蜂窝织炎、丹毒等肛周感染性疾病相鉴别。气性坏疽主要由产气荚膜梭菌引起的广泛肌肉坏死, 病灶处可见特有的血性水泡, 疼痛剧烈, X线可表现为大量的皮下气肿形成; 非梭状芽孢杆菌蜂窝织炎主要是涉及皮下疏松结缔组织的细菌感染, 致病菌多为金黄色葡萄球菌, 并且单用抗生素治疗有效, 当伴有皮肤淋巴管受累时称之为丹毒, 两者预后良好, 不难与本病鉴别。入院诊断: (1)PNF; (2)直肠肿物; (3)肛周脓肿。

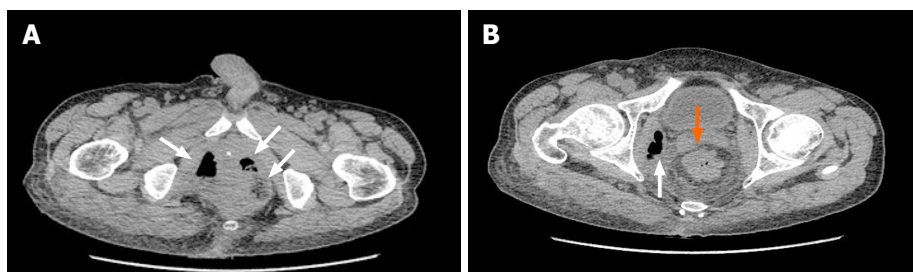
2 治疗

完善必要检查后, 入院6 h内立即行急诊清创术, 根据臀周红肿范围做多个放射状切口, 清除坏死的筋膜与脂肪直至正常组织, 各切口间以硅胶管贯穿引流, 右侧坐骨直肠窝深处置入蕈状引流管(图3)。术中发现右侧坐骨直



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i24.1095 Copyright ©The Author(s) 2022.

图 1 术前图片.



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i24.1095 Copyright ©The Author(s) 2022.

图 2 术前CT. A: 肌间感染蔓延至骨盆直肠间隙; B: 病灶累及右侧闭孔内肌内侧, 肠壁不规则增厚. 白色箭头: 病灶及气体影; 橙色箭头: 直肠肿瘤. CT: 电子计算机断层扫描.

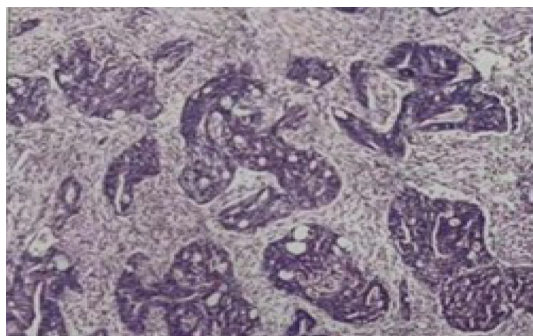


DOI: 10.11569/wcjd.v30.i24.1095 Copyright ©The Author(s) 2022.

图 3 箭头所指处为右侧坐骨直肠窝引流管.

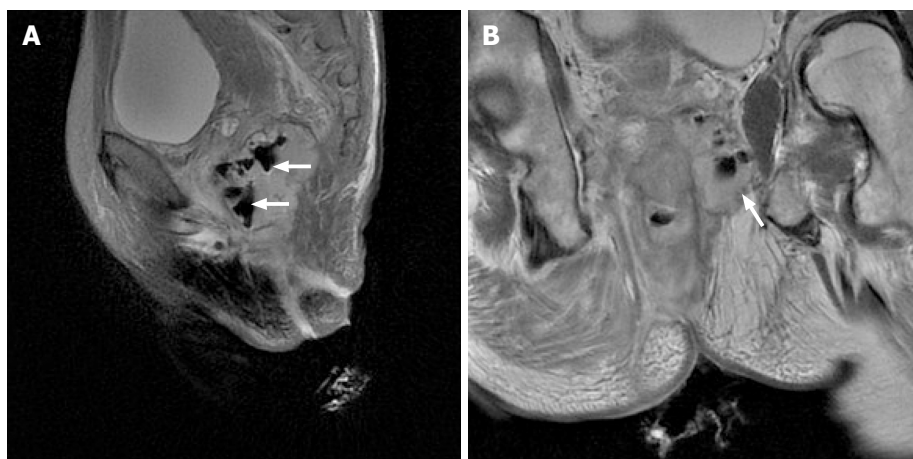
肠窝内存有大量粪便, 冲洗后在直肠、坐骨直肠窝深处分别留取菜花样组织标本(病理诊断示: 直肠腺癌, 图4). 坏死筋膜及脓液行细菌培养, 提示感染菌为大肠埃希杆菌, 药敏结果显示对氨基糖苷类、第三代头孢菌素类、

硝咪唑类、大环内酯类等敏感; 血培养阴性. 予头孢哌酮舒巴坦联合甲硝唑以抗感染治疗, 纠正低蛋白血症, 补充血容量, 纠正水电解质平衡紊乱等对症支持治疗. 术后诊断: (1)PNF; (2)直肠恶性肿瘤; (3)肛周脓肿. 术后



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i24.1095 Copyright ©The Author(s) 2022.

图 4 直肠腺癌(H&E × 200).



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i24.1095 Copyright ©The Author(s) 2022.

图 5 肛周MRI提示病灶突破左侧肛提肌至骨盆直肠间隙. A: 矢状位; B: 冠状位. MRI: 核磁共振成像.

创面换药: 早晚两次碘伏/生理盐水1:1混合液、生理盐水、甲硝唑氯化钠溶液依次冲洗创面及引流管以抑制厌氧菌的生长保持肛周清洁, 发现坏死组织及时清理.

术后12 d患者再次出现发热, 体温高至39.3℃, 全身乏力, 大便伴有较多粘液脓血. 急查各项指标与检查: 中性粒细胞百分比79.9%, C反应蛋白54.7 mg/L, 超敏C反应蛋白78.6 mg/L, 血清淀粉样蛋白A 325.1 mg/L. 肛周磁共振示: 直肠中上段管壁明显不规则增厚, 管腔变窄. 直肠周围间隙可见多发大小不等脓腔, 向上突破肛提肌, 以直肠左侧间隙、左侧坐骨直肠窝、左侧会阴部为主, 内见散在气体(图5). 遂再次行清创术, 处理左侧骨盆直肠间隙及坐骨直肠窝深处脓腔并置入蕈状引流管, 并调整抗生素为亚胺培南西司他丁钠联合甲硝唑, 余治疗同前. 术后第6天再次复查肛周磁共振示: 与前次MRI对照, 肛周脓腔明显较前缩小. 患者感染逐渐控制, 为排除肠道上段累及情况并了解肿瘤全貌, 行结肠镜检查示: 直肠见连续性大片状糜烂灶, 并可见出血, 距肛门口10 cm明显狭窄(图6). 为保持创面清洁予行结肠造口术, 待患者身体条件允许后拟行直肠癌根治性手术. 目前肛周创面愈

合良好.

3 最终诊断

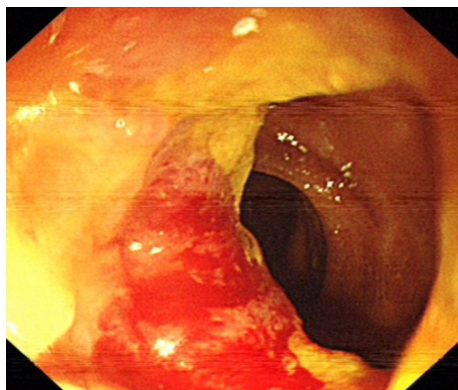
(1)PNF; (2)直肠腺癌; (3)肛周脓肿.

4 结果和随访

根据病情变化行两次清创术后, 患者肛周创面愈合良好; 后续行结肠造口术及肠癌根治术, 随访3 mo患者精神状态可, 无恶寒发热, 无明显不良反应.

5 讨论

PNF是由多种微生物参与的引起肛周组织爆发性感染的危重病症, 在1833年首次由Fournier提出并报道, 所以又名Fournier坏疽^[1]. 有研究显示男女发病比例为10:1, 主要好发于(50-60)岁的中年男性, 其中男性发病率为1.6/100000^[2]. 不同的成像技术可辅助诊断PNF, 如磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)、电子计算机断层扫描(computed tomography, CT)、x线、超声等, 其中临床上以MRI和CT最为常用. MRI通常被认为是较为精确的影像技术, 在检测软组织感染方面优于其他成像模



DOI: 10.11569/wjcd.v30.i24.1095 Copyright ©The Author(s) 2022.

图 6 电子结肠镜图。

式,但在急诊状态下,耗时是MRI的一大局限,且并非所有医院均配备有MR扫描仪,临床医生需要在最短时间内了解疾病信息,CT是较为合适的选择^[3]。CT能够识别筋膜受累和其他肌肉骨骼感染,是识别感染源和描绘疾病范围的有效工具,已有研究证明CT在识别疾病范围方面比平片x线或超声具有更高的特异性,其影像上可表现为皮下气体形成、软组织弥漫性肿胀、积液等改变,对于每位患者的不同情况,适当考虑胸腹部、骨盆至双下肢的计算机断层扫描,不仅可以了解病灶在不同解剖间隙的受累情况,还有助于识别局部或远处的恶性肿瘤^[4-6]。本文病例借助CT不仅辅助诊断了直肠肿瘤,还明确了病灶的播散途径,通过CT对病灶的追踪,为手术较为彻底的清创提供了重要的导航作用。

根据病灶的播散规律及人体解剖组织特性,感染通常沿筋膜平面和邻近软组织传播。肛周生殖器和会阴区存在几个主要的筋膜平面,包括Buck筋膜、dartos筋膜和Colles筋膜。Buck筋膜起源于阴茎的冠状沟,附于阴茎肌肉的表面;Colles筋膜(也称为会阴浅筋膜)通过耻骨上支横向固定,它与泌尿生殖膈下筋膜向后融合并向前延伸,形成包裹阴囊和阴茎的dartos筋膜,再向前腹壁延续则形成Scarpa筋膜。当Colles筋膜被发生于肛门直肠的感染所穿透,感染可扩散坐骨直肠间隙向前、向后或向上发展。由于dartos筋膜是Colles筋膜的直接延伸,Scarpa筋膜又是dartos筋膜的延伸,因此,感染若不控制可向前自由扩散到阴囊和腹壁;若病灶向后进展,可至臀大肌深浅筋膜,甚至进一步蔓延至下肢筋膜。如果病灶进入骶前间隙、膀胱后间隙及骨盆直肠间隙时,感染可累及腹膜后间隙至上腹部水平,甚至可渗入腹腔^[7]。当至深筋膜平面时,致病菌就更易通过静脉通道和淋巴管迅速传播,导致感染性休克和器官衰竭甚至死亡^[8]。由于PNF是一种侵袭性强、扩展迅速、死亡率高的软组织感染性疾病,细菌在筋膜层面可通过静脉通道和淋巴管迅速扩

散,一次清创较难完全处理干净,往往需要进行多次清创引流术,干预的时机与死亡率直接相关,积极的手术干预是治疗PNF成功的关键。本例患者感染源来自肛门直肠,肿瘤穿破肠壁至由右侧坐骨直肠窝、括约肌间感染,向下延伸至会阴部和臀后部,向上突破肛提肌到达直肠旁间隙,由于病情复杂感染进一步发展,遂予行二次清创术,积极的手术干预延长了患者的生存期。

文献报道与坏死性筋膜炎有关的危险因素包括糖尿病、高血压、酗酒、高龄、肝硬化、慢性肾病、结核病、心脏瓣膜病、脑卒中、恶性肿瘤等^[9,10]。其中糖尿病是PNF最常见的诱因,高糖的环境使得周围神经和血管易发生病变,形成缺氧条件,促使厌氧菌的繁殖与生长,破坏了免疫细胞的调节功能进而加重了感染,延缓了创面的愈合,因此对于有合并糖尿病的患者控制血糖尤为关键^[11]。恶性肿瘤作为一种罕见的诱发因素,有文献报道在10%的恶性肿瘤患者中常被忽视,导致诊治延缓而加重病情^[12]。因此建议所有PNF患者均应进行直肠指检,详细询问有无癌症病史或家族史,再借助实验室、影像学检查以及组织活检,以降低癌症漏诊的可能性。本文病例中直肠恶性肿瘤为原发疾病,为PNF发病的关键因素,应引起临床高度重视,总结分析:(1)患者近年来体重明显下降且伴有排便习惯、大便性质的改变,可知直肠恶性肿瘤早已出现,为PNF的发病诱因;(2)术中发现右侧坐骨直肠窝内有大量粪便,且在直肠壁、坐骨直肠窝顶端可触及大片质硬、菜花样肿物,考虑癌组织穿透肠壁形成肠瘘,造成严重感染而致PNF形成。尽管目前因直肠癌放疗化疗导致的穿孔已被证实^[13],但表现为直肠癌自发性穿孔形成PNF的报告实属罕见。有研究显示一旦形成穿孔,致病菌可沿着阻力最小的筋膜平面快速侵入,最常累及的是泌尿生殖道和会阴组织^[14];(3)患者为老年男性,免疫力低下、营养状况差,加速了PNF的形成^[15]。

和其他PNF病例相比, 与直肠癌相关的PNF的治疗显得更为复杂, 也是临床医生面临的挑战。有报道显示与恶性肿瘤相关的PNF的死亡风险至少为20%-40%, 其中包括年龄>60岁、营养状况差、存在外周血管疾病、伴败血症或休克、就诊或治疗延迟(>48 h)都是预后不良指标^[16]。Yoshino等^[17]描述了1例晚期直肠癌合并重度Fournier坏疽患者, 并为其进行了结肠造口术加会阴清创术, 术后50天行根治性全盆腔脏器切除术与骶骨切除术, 术后患者无严重并发症。Bruketa等^[7]回顾性分析了23例直肠癌合并PNF的患者, 发现直肠癌作为诱发因素导致的PNF中占了全部发病因素的1.47%-16.6%, 并且短期预后中总体生存率为74%, 死亡率为13%。Celik等^[18]报告了1例继发于结直肠肿瘤穿孔的下肢坏死性筋膜炎患者, 进行了筋膜切开术及Hartmann术, 并指出在充分开窗引流后, 结肠造口术是下一步治疗合理的选择, 一旦NF得到控制, 应切除原发灶。由于需处理急性的PNF, 对直肠癌的治疗有一定的延迟, 加上直肠癌穿孔引起的炎症反应有助于促进癌细胞播散, 直肠癌诱导的PNF患者预后可能更差。本文病例中直肠癌作为一种既存疾病, 治疗上先予处理情况紧急危重的PNF, 当PNF病情得到控制并稳定后再行直肠癌治疗。

6 结论

PNF是外科医生必须意识到的一种具有挑战性的危重病症, 尽早的诊断、积极的手术清创、经验性广谱抗生素的应用可能是提高生存率的关键。直肠恶性肿瘤诱发导致PNF在临床上及为罕见, 相关的癌症诊断常常被漏诊, 使治疗延误导致预后较差, 因此临床医生必须保持高度的警惕性, 尤其是当患者伴有直肠恶性肿瘤时, 如何恰当地处理两者治疗的缓急显得至关重要。

7 参考文献

- Zingaro MD, Boni A, Vermandois JAR, Paladini A, Lepri E, Ursi P, Cirocchi R, Turco M, Gaudio G, Nogara A, Mearini E. Fournier's Gangrene and Intravenous Drug Abuse: an Unusual Case Report and Review of The Literature. *Open Med (Wars)* 2019; 14: 694-710 [PMID: 31934634 DOI: 10.1515/med-2019-0114]
- Wongwaisayawan S, Krishna S, Haroon M, Nisha Y, Sheikh A. Fournier gangrene: pictorial review. *Abdom Radiol (NY)* 2020; 45: 3838-3848 [PMID: 32342151 DOI: 10.1007/s00261-020-02549-9]
- Carbonetti F, Cremona A, Carusi V, Guidi M, Iannicelli E, Di Girolamo M, Sergi D, Clarioni A, Baio G, Antonelli G, Fratini L, David V. The role of contrast enhanced computed tomography in the diagnosis of necrotizing fasciitis and comparison with the

- laboratory risk indicator for necrotizing fasciitis (LRINEC). *Radiol Med* 2016; 121: 106-121 [PMID: 26286006 DOI: 10.1007/s11547-015-0575-4]
- Gupta N, Zinn KM, Bansal I, Weinstein R. Fournier's gangrene: ultrasound or computed tomography? *Med Ultrason* 2014; 16: 389-390 [PMID: 25463897]
- 卞瑞祺, 崔萌, 孙冰, 武国亮. 肛周坏死性筋膜炎诊治现状. *中国肛肠病杂志* 2017; 37: 71-72
- Singh A, Ahmed K, Aydin A, Khan MS, Dasgupta P. Fournier's gangrene. A clinical review. *Arch Ital Urol Androl* 2016; 88: 157-164 [PMID: 27711086 DOI: 10.4081/aiua.2016.3.157]
- Bruketa T, Majerovic M, Augustin G. Rectal cancer and Fournier's gangrene - current knowledge and therapeutic options. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 9002-9020 [PMID: 26290629 DOI: 10.3748/wjg.v21.i30.9002]
- Myers CM, Miller JJ, Davis WD. Skin and Soft Tissue Infections: A Case of Necrotizing Fasciitis. *Adv Emerg Nurs J* 2019; 41: 322-329 [PMID: 31687996 DOI: 10.1097/TME.0000000000000268]
- Liu TJ, Tai HC, Chien KL, Cheng NC. Predisposing factors of necrotizing fasciitis with comparison to cellulitis in Taiwan: A nationwide population-based case-control study. *J Formos Med Assoc* 2020; 119: 18-25 [PMID: 30738634 DOI: 10.1016/j.jfma.2019.01.014]
- 钟洁, 刘小孙. 坏死性筋膜炎诊治分析及研究进展. *中国急救复苏与灾害医学杂志* 2018; 13: 955-958
- Diab J, Bannan A, Pollitt T. Necrotising fasciitis. *BMJ* 2020; 369: m1428 [PMID: 32341079 DOI: 10.1136/bmj.m1428]
- Mann AJ, Reinoso DB, Genuit T, Jimenez J. Fournier's Gangrene in the Setting of Underlying Carcinoma: A Case Report and Review of the Literature. *Cureus* 2020; 12: e10317 [PMID: 33052278 DOI: 10.7759/cureus.10317]
- 宋平, 王瑞卿, 孙大伟, 刘世君, 姚林果, 李世宽. 结直肠癌肿瘤穿孔与肿瘤近端穿孔的临床结局分析. *中华普通外科杂志* 2019; 7: 622-623 [DOI: 10.3760/cma.jissn.1007-631x.2019.07.020]
- Karam C, Badiani S, Berney CR. COVID-19 collateral damage: delayed presentation of a perforated rectal cancer presenting as Fournier's gangrene. *ANZ J Surg* 2020; 90: 1483-1485 [PMID: 32535990 DOI: 10.1111/ans.16104]
- Al-Qurayshi Z, Nichols RL, Killackey MT, Kandil E. Mortality Risk in Necrotizing Fasciitis: National Prevalence, Trend, and Burden. *Surg Infect (Larchmt)* 2020; 21: 840-852 [PMID: 32196411 DOI: 10.1089/sur.2019.277]
- Ioannidis O, Kitsikosta L, Tatsis D, Skandalos I, Cheva A, Gkioti A, Varnalidis I, Symeonidis S, Savvala NA, Parpoudi S, Paraskevas GK, Pramateftakis MG, Kotidis E, Mantzoros I, Tsalis KG. Fournier's Gangrene: Lessons Learned from Multimodal and Multidisciplinary Management of Perineal Necrotizing Fasciitis. *Front Surg* 2017; 4: 36 [PMID: 28740847 DOI: 10.3389/fsurg.2017.00036]
- Yoshino Y, Funahashi K, Okada R, Miura Y, Suzuki T, Koda T, Yoshida K, Koike J, Shiokawa H, Ushigome M, Kaneko T, Nagashima Y, Goto M, Kurihara A, Kaneko H. Severe Fournier's gangrene in a patient with rectal cancer: case report and literature review. *World J Surg Oncol* 2016; 14: 234 [PMID: 27585438 DOI: 10.1186/s12957-016-0989-z]
- Celik SU, Senocak R. Necrotizing fasciitis of the lower extremity secondary to a perforated rectosigmoid tumor. *Indian J Cancer* 2021; 58: 603-607 [PMID: 34975101 DOI: 10.4103/ijc.IJC_670_20]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



1 投稿总则

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

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

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

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

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

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

E-mail: wcjd@wjgnet.com

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

<https://www.wjgnet.com>

Telephone: +1-925-3991568

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

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

E-mail: wcjd@wjgnet.com

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

<https://www.wjgnet.com>

1.8 编辑部 《世界华人消化杂志》编辑部主任王金磊, 联系地址如下:

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

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

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

<http://www.wjgnet.com>

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

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

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

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

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

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

2 手稿要求

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

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

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

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

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

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

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

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995关于出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字. 如1000-1500 kg. 3.5 mmol/L±0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密密度, 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

