

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2023 年 3 月 28 日 第 31 卷 第 6 期 (Volume 31 Number 6)



6 / 2023

ISSN 1009-3079



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



文献综述

- 207 乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭评分模型及检验参数对诊断及预后影响的研究进展
吴悦嘉, 谢青, 刘玉鑫, 陈小勇, 闫雪华
- 214 有效白蛋白浓度在慢性肝病治疗中应用的认识
王银玲, 刘昱含, 朱传武

基础研究

- 221 基于NLRP3炎症小体探讨黄连厚朴汤治疗溃疡性结肠炎的作用机制
朱文瑞, 赵天文, 徐洪锋

临床研究

- 230 溃疡性结肠炎治疗后内镜下不同进展情况的预测因素
黄敏, 翁雅萍

临床实践

- 238 不同年龄早期食管癌及鳞状上皮内瘤变的临床特点分析
陈柯豫, 黄艳齐, 张玲利

系统综述

- 244 胃底腺型胃癌临床病理特点的文献回顾分析
郭宝珍, 刘真真, 申高飞, 朱飞, 连慧芬, 李欣, 郑君仪, 李进鹏, 邓水苗, 黄蕊

消 息

- 213 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
220 《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》书讯
229 《世界华人消化杂志》正文要求
237 《世界华人消化杂志》修回稿须知

封面故事

陈天武, 医学博士, 二级岗教授, 博士生导师, 川北医学院附属医院. 主要学术荣誉包括四川省第13批学术和技术带头人、第四届四川省卫生健康首席专家. 长期从事食管癌及慢性肝病等消化系统重大疾病CT/MRI诊断研究, 以负责人承担科研项目11项, 中国国家自然科学基金3项, 获省级科技进步二等奖1项、三等奖3项. 编写教材2部、学术专著4部, 参与出版诊断指南、标准、专家共识6次. 发表论文237篇(含SCI论文113篇), 其中第1及通讯作者论文130篇(含SCI论文69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 2023-03-28

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

© 2023 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.



REVIEW

- 207 Scoring models and test indexes for diagnosis and prognosis of hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure
Wu YJ, Xie Q, Liu YH, Chen XY, Yan XH
- 214 Application of effective albumin concentration in treatment of chronic liver disease
Wang YL, Liu YH, Zhu CW

BASIC RESEARCH

- 221 Huanglian Houpo Decoction exerts therapeutic effects on ulcerative colitis by inhibiting NLRP3 inflammasome activation
Zhu WR, Zhao TW, Xu HF

CLINICAL RESEARCH

- 230 Predictors of endoscopic progression of ulcerative colitis after treatment
Huang M, Weng YP

CLINICAL PRACTICE

- 238 Clinical characteristics of early esophageal cancer and squamous intraepithelial neoplasia in patients of different ages
Chen KY, Huang YQ, Zhang LL

SYSTEMATIC REVIEWS

- 244 Clinicopathological features of gastric adenocarcinoma of fundic gland type
Guo BZ, Liu ZZ, Shen GF, Zhu F, Lian HF, Li X, Zheng JY, Li JP, Deng SM, Huang R

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 31 Number 6 March 28, 2023

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Tian-Wu Chen, Doctor of Medicine, Doctoral Supervisor, The Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, No. 1 Maoyuan South Road, Shunqing District, Nanchong 637002, Sichuan Province, China. tianwuchen_nsmc@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*

Review Editor: *Yan-Liang Zhang*

Production Editor: *Yan-Liang Zhang*

English Language Editor: *Tian-Qi Wang*

Proof Editor: *Xu Guo*

Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date March 28, 2023

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

© 2023 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.

乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭评分模型及检验参数对诊断及预后影响的研究进展

吴悦嘉, 谢青, 刘玉鑫, 陈小勇, 闫雪华

吴悦嘉, 大连医科大学检验医学院 辽宁省大连市 116044

谢青, 刘玉鑫, 陈小勇, 闫雪华, 兰州市第二人民医院肝病科 甘肃省兰州市 730030

吴悦嘉, 研究方向为检验。

基金项目: 兰州市人才创新创业, No. 2021-RC-128.

作者贡献分布: 此课题由吴悦嘉、谢青、刘玉鑫、陈小勇及闫雪华设计; 写作由吴悦嘉、谢青、刘玉鑫完成; 修改由陈小勇及闫雪华完成。

通讯作者: 谢青, 研究生, 730030, 甘肃省兰州市城关区靖远路388号, 兰州市第二人民医院肝病科. 471793169@qq.com

收稿日期: 2022-11-14

修回日期: 2023-01-05

接受日期: 2023-02-28

在线出版日期: 2023-03-28

Scoring models and test indexes for diagnosis and prognosis of hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure

Yue-Jia Wu, Qing Xie, Yu-He Liu, Xiao-Yong Chen, Xue-Hua Yan

Yue-Jia Wu, College of Medical Laboratory, Dalian Medical University, Dalian 116044, Liaoning Province, China

Qing Xie, Yu-He Liu, Xiao-Yong Chen, Xue-Hua Yan, Department of Hepatology, The Second People's Hospital of Lanzhou City, Lanzhou 730030, Gansu Province, China

Supported by: Lanzhou Talent Innovation and Entrepreneurship Project, No. 2021-RC-128.

Corresponding author: Qing Xie, Graduate Student, Department of Hepatology, Second People's Hospital of Lanzhou City, No. 388 Jingyuan Road, Chengguan District, Lanzhou 730030, Gansu Province, China. 471793169@qq.com

Received: 2022-11-14

Revised: 2023-01-05

Accepted: 2023-02-28

Published online: 2023-03-28

Abstract

Hepatitis B virus-associated acute-on-chronic liver failure (HBV-ACLF) is a common type of liver failure, which can occur in the context of chronic hepatitis B or cirrhosis compensatory period or decompensated period. HBV-ACLF progresses rapidly, is often complicated with multiple organ failure syndrome involving the liver, brain, heart, kidney, etc., and is associated with an extremely high short-term mortality rate. The American College of Gastroenterology (ACG) defines HBV-ACLF as a potentially reversible disease, and early diagnosis and standardized treatment will affect its prognosis. In recent years, the clinical application of some new scoring models and biomarkers has effectively improved the diagnosis and prognosis of HBV-ACLF. This article reviews some scoring models and test indexes recently used in the clinical treatment and explores their value in the diagnosis and prognosis of HBV-ACLF.

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Acute-on-chronic liver failure; Hepatitis B virus; Diagnostic value

Citation: Wu YJ, Xie Q, Liu YH, Chen XY, Yan XH. Scoring models and test indexes for diagnosis and prognosis of hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2023; 31(6): 207-213

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i6/207.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i6.207>

摘要

乙肝相关慢加急性肝衰竭(hepatitis B virus related

acute-on-chronic liver failure, HBV-ACLF)是肝衰竭的常见类型,可发生在慢性乙型病毒性肝炎或肝硬化代偿期或失代偿期的基础上,其病情进展快速,常合并肝、脑、心、肾、凝血等多器官功能衰竭的临床综合征,病死率极高.美国胃肠病学会(American Gastroenterological Association, ACG)将其定义为具有潜在可逆性疾病,早期诊断,规范治疗,将极大影响其预后.近年来,一些新的评分模型及生物标志物的临床应用,有效提高了对HBV-ACLF的诊断及预后判断.本文对目前临床应用较广的评分模型及检验参数进行了梳理,进一步探讨其对HBV-ACLF的诊断和预后影响的价值.

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 慢加急性肝衰竭; 乙型肝炎病毒; 诊断价值

核心提要: 临床各种对乙肝相关慢加急性肝衰竭有诊断意义的评分模型优势各异,总结比较了各种检验参数及风险因素在治疗及诊断过程中对判断病情及预后的预测价值.

文献来源: 吴悦嘉, 谢青, 刘玉鑫, 陈小勇, 闫雪华. 乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭评分模型及检验参数对诊断及预后影响的研究进展. 世界华人消化杂志 2023; 31(6): 207-213

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i6/207.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i6.207>

0 引言

乙肝相关慢加急性肝衰竭(hepatitis B virus related acute-on-chronic liver failure, HBV-ACLF)是在慢性乙型肝炎基础上,由于肝内外各种诱因的急性打击,过度的炎症反应和多脏器功能障碍,使肝功能相对稳定的患者出现急性肝功能失代偿并迅速恶化的临床综合征,常同时伴有脑、心、肾、凝血等多个器官功能的衰竭,起病急骤,病情进展迅速,短期(90 d)病死率高达50%-90%^[1].国内外指南对其定义不尽相同,有的以结局或是否肝移植作为判断,2022版美国胃肠病学会(American Gastroenterological Association, ACG)《慢加急性肝衰竭临床指南》将其定义为具有潜在可逆性疾病.诊断标准及时机的掌握,对其预后和可逆性有很大影响,将减少死亡或肝移植发生.目前已有多个评分模型及生物标志物检测用于临床,对早期、快速判断病情具有很大意义,值得推广.

1 评分模型

在慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)未形成明确统一的诊断方法前,各地学会对其临床表

现和病程转归存在群.其中,目前运用广泛、效果良好的主要包括终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)、终末期肝病模型联合血清钠(MELD-Na)、慢性肝衰竭序贯器官衰竭评估(chronic liver failure-sequential organ failure assessment score, CLIF-SOFA)、慢性肝衰竭联合器官衰竭评分(CLIF-COFs)、慢性肝衰竭联合慢加急性肝衰竭评分(CLIF-CACLFs)、COSSH-ACLFs、CLIF-ACLF-grade、COSSH-ACLF-grade、HIND评分等^[2-7](表1, ACLF患者的预后评分系统).如何有效借鉴目前已有的国际标准来优化ACLF的临床管理,明确患者的病程进展,逐步实现我国ACLF管理的标准化是未来的重要方向.通过比较这些模型再对其中的检验指标进行一定的筛选和完善,或许可以得到一套针对我国大部分患者行之有效的诊断标准,实现早期准确评估病情严重程度及预后,达到有效提升我国ACLF患者存活率的目的.

1.1 MELD评分模型 终末期肝病(end stage of liver disease, ESLD)包括肝硬化失代偿期、肝衰竭及晚期肝癌等.由于肝脏内环境改变、免疫防御能力低下、低蛋白血症及门静脉高压引起的肠壁屏障功能减退等,感染为加剧疾病进展的常见并发症.肝硬化失代偿期患者感染率67%,肝衰竭患者感染率80%-100%^[8],表现包括黄疸、腹壁静脉曲张、腹水、皮肤色素沉着、下肢水肿、蜘蛛痣、杵状指和肝掌等. MELD评分指标获得相对简单、客观、易于计算,在多年的临床检验中对非肝移植患者的终末期肝病短期、中期死亡率预测有效.评分的计算公式为: $MELD = 3.78 \times \ln[TBil(mg/dL)] + 11.2 \times \ln(INR) + 9.57 \times \ln[Cr(mg/dL)] + 6.43 \times (\text{病因: 胆汁性或酒精性0, 其他1})$, 其中TBil为总胆红素, INR为凝血酶原国际化标准, Cr为肌酐.该MELD评分越高,预后越差.我国及美国将MELD评分作为肝移植器官分配,优先权的标准.有研究指出^[9]MELD评分>18分是影响HBV-ACLF预后的独立危险因素.

目前,采用将MELD与其他数据相结合等方法进行改良是未来重要的发展方向.动态MELD较单一MELD分值可能有更大的临床应用价值^[10-12]. MELD评分联合血小板/白细胞比值^[13]、平均血小板体积(mean platelet volume, MPV)^[14]相较于独立的MELD评分对评估HBV-ACLF患者预后有更高的预测价值,且MELD评分联合MPV高于26.5时,提示患者预后可能更差,需要积极干预、提前重视. MELD评分联合其他检验参数可以有效地弥补MELD评分自身的局限性,可在临床上更好地指导选择治疗方案,进而提高救治成功率.

1.2 HBV-ACLF诊断的中国标准(COSSH-ACLF) 我国为乙肝大国,由于患者依存性、经济条件及不规范

使用抗病毒药物导致HBV-ACLF患者显著升高. 中国重症乙型肝炎研究小组(Chinese Group on the Study of Severe Hepatitis B, COSSH)的李君教授团队针对国内的HBV-ACLF患者专门建立了诊断的中国标准(COSSH-ACLF)^[6], 其公式为: $1.649 \times \ln(\text{INR}) + 0.457 \times \text{HEs} + 0.425 \times \ln(\text{NC}) + 0.396 \times \ln(\text{TB}) + 0.576 \times \ln(\text{Ur}) + 0.033 \times \text{年龄}$. 该模型相比先前常用的评分系统, 基于临床指标实测值进行了一些改良, 极大地简化了临床计算与评估步骤, 且具有更高的灵敏度和特异性, 使用起来也更加便捷有效. 有多项研究^[15]通过将COSSH-ACLF与其他一些国外常用的模型比较, 进一步验证了基于中国数据建立的COSSH-ACLFs模型的预测准确性, 以及COSSH-ACLFs与其他四种临床常用模型在HBV-ACLF患者中预测短期预后的优劣. 另外, 动态评估COSSH-ACLFs可能会有更好的效果. 有研究验证了该模型对预测轻度、重度患者的短期和中期预后均有较好的表现, 且在COSSH-ACLFs评分为6.245时为患者预后的最佳临界点^[16]. 最新的研究指出^[17], COSSH ACLF II s相比较CLIF-C ACLFs、CLIF-COFs、MELD、MELD-Na和Child-Pugh等评分对短期死亡率和敏感性更高, 同时解决了COSSH-ACLFs诊断标准不利于快速评估和判断的缺点, 且该模型在危险分层方式对COSSH-ACLF的分级进行了改良, 对判断我国的ACLF患者的病情更为简单有效. COSSH新近推出了基于6项常用指标[年龄、中性粒细胞计数、总胆红素(total bilirubin, Tbil)、国际标准化比值(international normalized ratio, INR)、肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)和血尿素氮]的COSSH-ACLFs评分2.0. 以上可以得出, 基于国外临床数据建立的ACLF预测模型运用在我国患者中存在一定的局限性, 而COSSH-ACLFs相关评分可能更加适用于我国患者.

1.3 其他常见的相关模型 EASL慢性肝衰竭联盟(EASL-CLIF C)将序贯器官衰竭估计评分(Sequential Organ Failure Assessment, SOFA)系统演化成为CLIF-SOFA评分和CLIF-COF评分, 其中CLIF-COF评分对CLIF-SOFA评分进行了一定程度的简化并对部分参数进行修改, 使其更加简单实用, 其公式为: $\text{CLIF C ACLF} = 10 \times [0.33 \times \text{CLIF C OF评分} + 0.44 \times \text{年龄} + 0.63 \times \ln(\text{白细胞总数}) - 2]$, 且在预测病死率方面价值相当, 尤其适用于代偿期或失代偿期肝硬化患者. CLIF-COF评分系统虽未涵盖年龄及感染对疾病预后的影响, 但其简单易行, 能够较好地评价各器官的衰竭情况. CLIF-C ACLFs评分模型与MELD、MELD-Na和Child-Pugh评分相比, 对预测患者28/90 d死亡率的准确性较提高了25%-28%.

2 病死率预后相关因素

近年研究中, 对多种常用的检测指标及生物标志物在

ACLF的诊断及预后判断中有了新的认识, 对早期识别ACLF、判断病情变化及治疗方式选择等方面有重要的临床意义.

2.1 总胆红素水平界值 我国肝病学会定义为总胆红素(total bilirubin, TBil) $\geq 171.1 \mu\text{mol/L}$ 或每日上升 $\geq 17.1 \mu\text{mol/L}$ ^[18], 而COSSH-ACLF模型^[6]及欧洲肝病学会(European Association For The Study Of The Liver, EASL)标准^[4]将TBil $\geq 205.2 \mu\text{mol/L}$ 作为判定ACLF的界值. 这种差异极大的影响了对ACLF患者状况的判定.

有研究表明^[19], TBil是ACLF患者短期病死率的独立影响因素, TBil水平越高短期病死率越高. 由于ACLF的可逆性, 临床上表现为ACLF患者获得短期生存后, 在规范管理下也能获得良好的长期预后^[20]. 由于ACLF的这一特性, 应适当降低TBil水平的界值, 在INR ≥ 1.5 的前提下, 不建议将HBV-ACLF诊断标准中TBil水平的界值提高至 $205.2 \mu\text{mol/L}$ ^[21]. 适当降低TBil水平的界值, 可提高ACLF诊断的敏感性, 具有重要的临床意义.

2.2 血小板参数的动态变化对ACLF患者预后的影响 血小板(platelet count, PLT)减少是HBV-ACLF常见并发症, 导致PLT减少有多种原因^[22]: (1)血小板生成素(thrombopoietin, TPO)水平下降, TPO的合成主要由在肝脏中合成, 当发生肝衰竭时, TPO的合成受到影响, 导致巨核细胞减少, 巨核细胞上的c-mpl受体不能促进巨核细胞的分化, 促使PLT进一步减少; (2)门静脉高压导致脾淤血肿大, 从而导致PLT在脾脏内破坏; (3)病毒感染直接抑制骨髓, 导致PLT生成减少; (4)脓毒症, 肝衰竭时, 患者发生脓毒症的风险增加, 炎症状态及肿瘤因子 α 的释放也可以导致血小板下降; (5)凝血系统异常, 肝脏在止血中伴有重要的角色, 坏死的肝细胞释放出多种可以引起PLT活化的物质, 活化的PLT可以进行粘附、聚集, 并且与血管内皮细胞表面的黏附蛋白vWF(血管假性血友病因子)相结合, 进而导致PLT血栓形成, 使PLT消耗过多, 造成PLT减少. 同时肝衰竭时由于肝脏生成和促凝和抗凝物质减少, 肝脏清除循环中活化的凝血因子及抗凝因子复合物的能力减弱患者可能出现严重的出血或血栓的形成. 血小板显著下降与患者的死亡率有密切关系. 在患者进行肝移植术后, $\text{PLT} < 60 \times 10^9/\text{L}$, 是肝移植术后严重并发症和患者死亡的独立危险因素^[23]. 严重的PLT减少可导致不良的临床结果, 包括出血风险和死亡率增加^[24]. 由于肝衰竭患者本身凝血因子缺乏, 人工肝治疗对PLT的破坏会在一定程度上加剧出血的风险, 同时有研究^[25]认为基线 $\text{PLT} > 80.5 \times 10^9/\text{L}$ 是降低人工肝治疗后出血风险的最佳界值. 酶原时间(prothrombin time, PT)/INR能够很大程度上校正不同实验室之间的变异, 但仍无法克服其

表 1 ACLF患者的预后评分系统

ACLF患者的预后评分系统				
评分系统	评价指标	公式	优点	特点
MELD	TBil, INR, Cr、病因	$3.78 \times \ln[\text{TBil}(\text{mg/dL})] + 11.2 \times \ln(\text{INR}) + 9.57 \times \ln[\text{Cr}(\text{mg/dL})] + 6.43 \times (\text{病因: 胆汁性或酒精性0, 其他1})$	指标获得相对简单、客观、易于计算	MELD评分联合PWR、MPV可以弥补自身局限性, 具有更高的预测价值
MELD-Na	TBil, INR, Cr、Na ⁺	$\text{MELD} + 1.59 \times (135 - \text{血清Na}^+)$	对短期预后具有一定的价值	为MELD的衍生评分
CLIF-SOFA	TBil, Cr, HE分级, INR, 平均动脉压, PaO ₂ /FiO ₂ 或SpO ₂ /FiO ₂	无	客观、简便、数据易于收集、能动态地观察疾病的演变过程、有利于不同地区医疗单位资料的比较等优点	专门用于评价ACLF患者预后
CLIF-C OF	TBil, Cr, HE分级, INR, 平均动脉压, PaO ₂ /FiO ₂ 或SpO ₂ /FiO ₂	$10 \times (0.33 \times \text{CLIF-OF} + 0.04 \times \text{年龄}) + 0.63 \times \ln(\text{白细胞总数}) - 2$	对CLIF-SOFA评分进行了一定程度的简化并对部分参数进行修改, 使其更加简单实用	CLIF-C SOFA简化版
CLIF-C ACLF	TBil, Cr, HE分级, INR, 平均动脉压, PaO ₂ /FiO ₂ 或SpO ₂ /FiO ₂ 、年龄、WBC	$10 \times (0.33 \times \text{CLIF-OF} + 0.04 \times \text{年龄}) + 0.63 \times \ln(\text{白细胞总数}) - 2$	与MELD、MELD-Na和Child-Pugh评分相比, 对预测患者28/90 d死亡率的准确性较提高了25%~28%	在CLIF-C OF基础上增加了年龄和WBC两个变量
COSSH-ACLF	TBil, Cr, HE分级, INR, 平均动脉压, PaO ₂ /FiO ₂ 或SpO ₂ /FiO ₂ 、年龄	$1.649 \times \ln(\text{INR}) + 0.457 \times \text{HEs} + 0.425 \times \ln(\text{NC}) + 0.396 \times \ln(\text{TB}) + 0.576 \times \ln(\text{Ur}) + 0.033 \times \text{age}$	简化了临床计算与评估步骤, 且具有更高的灵敏度和特异性	更适合中国患者, 动态评估可能会有更好的效果
COSSH ACLF II s	TBil, Cr, HE分级, INR, 平均动脉压, PaO ₂ /FiO ₂ 或SpO ₂ /FiO ₂ 、年龄	$1.649 \times \ln(\text{INR}) + 0.457 \times \text{HEs} + 0.425 \times \ln(\text{NC}) + 0.396 \times \ln(\text{TB}) + 0.576 \times \ln(\text{Ur}) + 0.033 \times \text{age}$	对短期死亡率和敏感性更高, 更利于快速评估和判断,	对分级进行了改良
Child-Pugh	肝性脑病、腹水、总胆红素、白蛋白、凝血酶原时间延长	无	临床使用便捷、应用广泛	为肝硬化基础评分, 较为粗略, 局限性较大

TBil: 总胆红素; INR: 凝血酶原国际化标准; Cr: 肌酐; PWR: 血小板/白细胞比值; MPV: 平均血小板比值; PaO₂: 氧分压; FiO₂: 吸入气体氧含量; SpO₂: 动脉血氧饱和度; WBC: 白细胞数; NC: 中性粒细胞; TB: 总胆红素; Ur: 血清尿素; ACLF: 慢加急性肝衰竭。

固有缺陷^[26]可以认为, PLT是影响ACLF患者预后的独立危险因素, 也是唯一的保护性因素, PLT越低, 死亡风险越高。因此, PLT的水平及变化是一项不容忽视的指标, 对ACLF患者的预后有一定的预测意义。

2.3 平均血小板体积MPV 临床上常见肝衰竭患者凝血功能异常, PT明显延长, INR升高却仍会形成血栓的现象, 表示传统的凝血检验仅可以作为判断肝衰竭患者的进展而没有足够的证据来反映其凝血状态。较血凝常规, 血栓弹力图可能较为真实反映体内凝血平衡状态^[27]。有研究认为^[28], MPV在发生血栓组较未发生血栓组有明显升高, 可能与血栓的形成有一定关联。机体代偿性地通过使血小板体积增大来使血小板功能增强, 从而导致释放更多的微粒体, 参与血栓的形成。因此关注MPV的指标可以一定程度上了解血栓的形成情况。也有研究^[14]验证了MPV对ACLF的预后有影响。另外, 血小板参与炎症反应时, 可表现为MPV的变化^[29,30]。

2.4 高密度脂蛋白 在HBV-ACLF中, 由于高密度脂蛋白(high density lipotein cholesterol, HDL-C)水平下降, 不能为

肝细胞提供能量, 加重肝脏损伤。除了感染因素以外, 肝衰竭患者本身肠道屏障容易被破坏^[31], 肠道菌群易位^[32]也是引起ACLF很重要的原因, 衡量患者肠菌群丰度及多样性的Chao指数和Shannon指数在HBV-ACLF患者中显著降低^[33]。肠道内毒素增加, 肝衰竭患者内毒素清除能力下降, 因此ACLF患者常合并内毒素血症, 而HDL-C能中和细菌脂多糖等内毒素, 并促进这些产物排泄^[34]。另外, HDL-C是生化检查的常规化验指标, 获取方便, 若HDL-C<0.175 mmol/L, 则提示患者预后不佳, 对指导治疗方案及抢救时机有重要意义, 具有良好的预测价值。

2.5 外泌体 过度炎症反应是ACLF发生发展的标志, 外泌体已经被证明在介导适应性和先天性免疫应答中起关键作用, 肝脏中存在大量的自然杀伤细胞(NK细胞), NK细胞在病毒抑制中起到关键作用。细菌产物为NK细胞配体, 而NK细胞涉及细胞感染引起的肝细胞损伤, 通过TLR2介导。另外, TOLL样受体(TLR4、TLR9)在免疫失调中有重要的细菌产生免疫应答。ACLF患者血清中的促炎细胞因子水平明显升高、免疫细胞活化标志物

表达上调^[35], 出现内毒血症, 主要存在Ig升高、补体下降及T淋巴细胞损耗^[36], 在ACLF急性免疫病理中扮演了重要的角色. 这对于判断病情、评估预后及指导免疫治疗有很大作用.

2.6 乳酸 血浆中乳酸水平的升高时肝衰竭的预后因素, 是器官衰竭或严重细菌感染的重要指标^[37]. 机体70%的乳酸由肝脏代谢, 经肾脏排出. 高乳酸血症通常反映了肝功能不全患者体内乳酸产生增加和清除功能受损, 死亡风险随着乳酸水平的升高而增加^[38].

研究发现, 肝硬化患者的乳酸水平比健康人高, 而且乳酸水平随着肝硬化的严重程度增加而增加. 基线乳酸水平与重症监护室病死率显著相关, 其每增加1 mmol/L, 病死率增加8%^[39], 乳酸酸中毒与休克的临床证据和重症肝病患者病死率的增加有密切关系. 乳酸是一个预测器官衰竭和肝硬化危重患者短期病死率的独立指标^[40], 是ACLF患者90 d预后的独立危险因素, 其与HBV-ACLF患者机体感染、肝性脑病存在相关性^[41]. 乳酸是较为理想的检验参数, 在评估危重病患者病情发展和短期预后方面具有良好的性能且易于得到, 与现有模型联合很有可能提高其预测效能.

2.7 血清游离三甲碘状腺原氨酸(FT3) HBV-ACLF会导致甲状腺激素的合成、代谢、排出等过程抑制, 而甲状腺激素的水平也会受到肝细胞损伤的影响^[42,43]. 有相关研究^[7]认为甲状腺激素是影响HBV-ACLF的一项独立危险因素, 由此提出新评分, 即HINT评分. 有多项研究^[44,45]认为FT3水平是HBV-ACLF患者90 d预后的独立影响因素, 其与年龄、TBil、INR、Cr联合建立的FT3相关预测模型对患者90 d预后评估具有较好的预测价值. 并且, 相较于MELD评分, FT3相关公式得分对预测HBV-ACLF患者90 d的预后具有显著优势, 可作为评价肝功能、判断ACLF患者预后的一项指标.

2.8 炎症相关细胞因子 感染在ACLF中最为常见, 它使ACLF的自然病程复杂化, 并且明显增高ACLF的发病率及死亡率. 白细胞介素(interleukin, IL)-6虽然是促炎因子, 但在ACLF中可能发挥保护肝脏的作用, IL-6在ACLF急性期有效增加了急性生理应激后肝脏正性急性期蛋白, 如C反应蛋白、 α 2-巨球蛋白和血清淀粉样蛋白的合成^[46]. IL-28A水平降低是HBV-ACLF患者有效治疗人工肝ALSS的预测生物标志物^[47]. Tc17细胞有助于清除HBV-DNA, 但过激的炎症反应也将导致患者病情进一步发展, 密切监测Tc17有助于对疾病发展的判断^[48]. 血清细胞因子sIL-2R、IL-6水平为患者预后独立危险因素, 具体表现为sIL-2R、IL-6水平高者, 预后差, 需再次行人工肝治疗, 改善病情^[49,50], 并且动态监测 sIL-2R、IL-6水平有助于确定人工肝治疗时机的选择. 在炎症级联反应

的激活过程中, 炎症和免疫系统的各种细胞产生细胞因子的过程被启动, 血清促炎性细胞因子、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 、TNF-RI和TNF-R2血清浓度在肝衰竭病人中明显升高, 且血清浓度与病情直接相关^[51].

3 结论

HBV-ACLF是常见的急危重症, 早期诊断、干预可大大减少死亡与肝移植风险. 寻找高效、简便的诊断方式是目前的热点. 我们推测通过将目前的评分模型与检验指标相结合, 并加以改进, 可最大化利用各种标准的优点, 建立更适合我国患者的诊断标准, 将有利于进一步优化患者选择进一步的临床决策, 实现更为早期、精准、量化的HBV-ACLF诊治管理, 最大程度逆转病情, 具有良好的应用前景.

4 参考文献

- Sarin SK, Kedarietty CK, Abbas Z, Amarapurkar D, Bihari C, Chan AC, Chawla YK, Dokmeci AK, Garg H, Ghazinyan H, Hamid S, Kim DJ, Komolmit P, Lata S, Lee GH, Lesmana LA, Mahtab M, Maiwall R, Moreau R, Ning Q, Pamecha V, Payawal DA, Rastogi A, Rahman S, Rela M, Saraya A, Samuel D, Saraswat V, Shah S, Shiha G, Sharma BC, Sharma MK, Sharma K, Butt AS, Tan SS, Vashishtha C, Wani ZA, Yuen MF, Yokosuka O; APASL ACLF Working Party. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) 2014. *Hepatol Int* 2014; 8: 453-471 [PMID: 26202751 DOI: 10.1007/s12072-014-9580-2]
- Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, D'Amico G, Dickson ER, Kim WR. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001; 33: 464-470 [PMID: 11172350 DOI: 10.1053/jhep.2001.22172]
- Londoño MC, Cárdenas A, Guevara M, Quintó L, de Las Heras D, Navasa M, Rimola A, Garcia-Valdecasas JC, Arroyo V, Ginès P. MELD score and serum sodium in the prediction of survival of patients with cirrhosis awaiting liver transplantation. *Gut* 2007; 56: 1283-1290 [PMID: 17452425 DOI: 10.1136/gut.2006.102764]
- Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, Durand F, Gustot T, Saliba F, Domenicali M, Gerbes A, Wendon J, Alessandria C, Laleman W, Zeuzem S, Trebicka J, Zeuzem M, Arroyo V; CANONIC Study Investigators of the EASL-CLIF Consortium. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology* 2013; 144: 1426-1437, 1437.e1-1437.e9 [PMID: 23474284 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.02.042]
- Jalan R, Saliba F, Pavesi M, Amorós A, Moreau R, Ginès P, Levesque E, Durand F, Angeli P, Caraceni P, Hopf C, Alessandria C, Rodriguez E, Solís-Muñoz P, Laleman W, Trebicka J, Zeuzem S, Gustot T, Mookerjee R, Elkrif L, Soriano G, Cordoba J, Morando F, Gerbes A, Agarwal B, Samuel D, Bernardi M, Arroyo V; CANONIC study investigators of the EASL-CLIF Consortium. Development and validation of a prognostic score to predict mortality in patients with acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol* 2014; 61: 1038-1047 [PMID: 24950482 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.06.012]
- Wu T, Li J, Shao L, Xin J, Jiang L, Zhou Q, Shi D, Jiang J, Sun S, Jin L, Ye P, Yang L, Lu Y, Li T, Huang J, Xu X, Chen J, Hao S, Chen Y, Xin S, Gao Z, Duan Z, Han T, Wang Y, Gan J, Feng T, Pan C, Chen Y, Li H, Huang Y, Xie Q, Lin S, Li L, Li J; Chinese Group

- on the Study of Severe Hepatitis B (COSSH). Development of diagnostic criteria and a prognostic score for hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure. *Gut* 2018; 67: 2181-2191 [PMID: 28928275 DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314641]
- 7 Wu D, Sun Z, Liu X, Rao Q, Chen W, Wang J, Xie Z, Zhang S, Jiang Z, Chen E, Huang K, Hu C, Zhang X, Wu J, Zhang Y, Gao H, Li L. HINT: a novel prognostic model for patients with hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 48: 750-760 [PMID: 30069888 DOI: 10.1111/apt.14927]
- 8 Fernández J, Acevedo J, Wiest R, Gustot T, Amoros A, Deulofeu C, Reverter E, Martínez J, Saliba F, Jalan R, Welzel T, Pavesi M, Hernández-Tejero M, Ginès P, Arroyo V; European Foundation for the Study of Chronic Liver Failure. Bacterial and fungal infections in acute-on-chronic liver failure: prevalence, characteristics and impact on prognosis. *Gut* 2018; 67: 1870-1880 [PMID: 28847867 DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314240]
- 9 刘晨瑞, 李亚萍, 罗森, 冯丹丹, 吴凤萍, 翟嵩, 党双锁. HBV相关慢加急性肝衰竭患者短期预后的影响因素分析. *临床肝胆病杂志* 2021; 37: 56-62 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.01.012]
- 10 田小利, 彭颖, 吴松林, 吴刚. 肝衰竭分期联合MELD评分对肝衰竭短期预后判断的研究. *重庆医学* 2017; 46: 1079-1081 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2017.08.023]
- 11 刘晓慧, 李铭, 郭海清, 陈亚利, 何金秋, 张淑芹, 武文芳, 段钟平, 张晶. 动态MELD评分有助于预测HBV相关慢加急性肝衰竭预后. *传染病信息* 2014; 2: 78-81
- 12 蔡晓娟, 沈毅, 朱晓红, 汪徐林, 朱勇根, 庄勤, 秦刚. 整合终末期肝病模型在慢加急性肝衰竭预后判断及治疗中的应用. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)* 2018; 12: 446-452 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2018.05.006]
- 13 高心怡, 陈丽, 甘建和. MELD评分联合血小板/白细胞比值对HBV相关慢加急性肝衰竭患者预后的预测价值. *临床肝胆病杂志* 2021; 37: 1070-1074 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.05.019]
- 14 徐英, 黄小平, 陈丽, 顾静, 王艳, 甘建和. 平均血小板体积对HBV相关慢加急性肝衰竭预后的评估价值. *临床肝胆病杂志* 2020; 36: 2199-2202 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2020.10.008]
- 15 田小利, 吴松林, 王波, 吴刚. COSSH-ACLFs评分模型对HBV相关慢加急性肝衰竭患者短期预后的预测价值. *临床肝胆病杂志* 2020; 36: 1258-1262 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2020.06.014]
- 16 张雪云, 应悦, 刘小琴, 余雪平, 张继明, 黄玉仙. 基于终末期肝病评分模型对91例乙型肝炎病毒相关性慢加急性肝衰竭患者预后的评估及死亡危险因素分析. *微生物与感染* 2019; 14: 8-15 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-6184.2019.01.002]
- 17 杨剑, 余雪平, 王妮, 林一杰, 翁张艳, 孙健. 新版COSSH评分及其危险分层对HBV相关慢加急性肝衰竭患者短期预后的预测价值. *中华临床感染病杂志* 2022; 15: 125-131 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2022.02.006]
- 18 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组, 中华医学会肝病学会分会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南(2018年版). *临床肝胆病杂志* 2019; 35: 38-44 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.01.007]
- 19 Mu X, Tong J, Xu X, Chen J, Su H, Liu X, Pang F, Zhai X, Wang L, Wang Y, Guan C, Wang F, Hu J. World Gastroenterology Organisation classification and a new type-based prognostic model for hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2021; 45: 101548 [PMID: 33554865 DOI: 10.1016/j.clinre.2020.09.009]
- 20 董金玲, 陈煜. 慢加急性肝衰竭长期预后转归的等级分析: 同病不同结局. *临床肝胆病杂志* 2021; 37: 3 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.09.006]
- 21 王红敏, 童晶晶, 许祥, 陈婧, 刘子凤, 陈静, 苏海滨, 刘晓燕, 胡瑾华. HBV相关慢加急性肝衰竭TBil水平的合理界值分析. *临床肝胆病杂志* 2022; 38: 1048-1052 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.05.014]
- 22 司诺, 刘芳, 刘磊, 刘华, 曹颖颖, 李隽, 梁静. PLT水平及PLT参数对慢加急性肝衰竭患者预后的影响. *临床肝胆病杂志* 2022; 38: 381-386 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.02.023]
- 23 Takahashi K, Nagai S, Collins KM, Safwan M, Rizzari MD, Schnickel GT, Yoshida A, Abouljoud MS. Factors associated with low graft regeneration in the early phase after living donor liver transplantation. *Clin Transplant* 2019; 33: e13690 [PMID: 31400156 DOI: 10.1111/ctr.13690]
- 24 Giannini EG, Greco A, Marenco S, Andorno E, Valente U, Savarino V. Incidence of bleeding following invasive procedures in patients with thrombocytopenia and advanced liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 899-902; quiz e109 [PMID: 20601131 DOI: 10.1016/j.cgh.2010.06.018]
- 25 王璐, 许文雄, 朱姝, 李学俊, 陈苑莉, 谢婵, 彭亮. 人工肝治疗HBV相关慢加急性肝衰竭的血小板计数变化及其影响因素. *临床肝胆病杂志* 2022; 38: 1053-1058 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.05.015]
- 26 Allison MG, Shanholtz CB, Sachdeva A. Hematological Issues in Liver Disease. *Crit Care Clin* 2016; 32: 385-396 [PMID: 27339678 DOI: 10.1016/j.ccc.2016.03.004]
- 27 徐英, 黄小平, 陈丽, 孙蔚, 王艳, 甘建和. 凝血异常在HBV相关慢加急性肝衰竭患者血栓形成中的作用. *临床肝胆病杂志* 2021; 37: 560-564 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.03.012]
- 28 中华医学会肝病学分会. 肝硬化诊治指南. *中华肝病杂志* 2019; 27: 846-865 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.11.008]
- 29 Scheiner B, Kirstein M, Popp S, Hucke F, Bota S, Rohr-Udilova N, Reiberger T, Müller C, Trauner M, Peck-Radosavljevic M, Vogel A, Sieghart W, Pinter M. Association of Platelet Count and Mean Platelet Volume with Overall Survival in Patients with Cirrhosis and Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *Liver Cancer* 2019; 8: 203-217 [PMID: 31192156 DOI: 10.1159/000489833]
- 30 Okada N, Sanada Y, Urahashi T, Ihara Y, Yamada N, Hirata Y, Katano T, Otomo S, Ushijima K, Mizuta K. Endotoxin Metabolism Reflects Hepatic Functional Reserve in End-Stage Liver Disease. *Transplant Proc* 2018; 50: 1360-1364 [PMID: 29705277 DOI: 10.1016/j.transproceed.2018.01.052]
- 31 Wiest R, Lawson M, Geuking M. Pathological bacterial translocation in liver cirrhosis. *J Hepatol* 2014; 60: 197-209 [PMID: 23993913 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.07.044]
- 32 杨平, 肖乐尧, 杨娜, 刘霞, 杨方万. 降钙素原和凝血酶原活动度在肝衰竭合并感染预后中的评估价值. *中华医院感染学杂志* 2022; 32: 531-534 [DOI: 10.11816/cn.ni.2022.210509]
- 33 Trieb M, Rainer F, Stadlbauer V, Douschan P, Horvath A, Binder L, Trakaki A, Knuplez E, Schamagl H, Stojakovic T, Heinemann Á, Mandorfer M, Paternostro R, Reiberger T, Pitarch C, Amorós A, Gerbes A, Caraceni P, Alessandria C, Moreau R, Clària J, Marsch G, Stauber RE. HDL-related biomarkers are robust predictors of survival in patients with chronic liver failure. *J Hepatol* 2020; 73: 113-120 [PMID: 32061870 DOI: 10.1016/j.jhep.2020.01.026]
- 34 徐英, 黄小平, 陈丽, 孙蔚, 李文婷, 王艳, 甘建和. 高密度脂蛋白胆固醇对HBV相关慢加急性肝衰竭严重程度及预后的预测价值. *临床肝胆病杂志* 2021; 37: 1632-1635 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.07.030]
- 35 郭银燕, 袁春蓓, 俞海英, 丁巧云, 潘剑, 曹兴国, 张小玉, 杨永峰. 慢性乙型肝炎与肝衰竭患儿外周血T淋巴细胞亚群的差异. *肝脏* 2014; 19: 515-517 [DOI: 10.14000/j.cnki.issn.1008-1704.2014.07.011]
- 36 Chen W, You J, Chen J, Zheng Q, Jiang JJ, Zhu YY. Modified model for end-stage liver disease improves short-term prognosis of hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 7303-7309 [PMID: 29142477 DOI: 10.3748/wjg.v23.i40.7303]
- 37 Nie Y, Zhang Y, Liu LX, Zhu X. Serum Lactate Level Predicts Short-Term and Long-Term Mortality of HBV-ACLF Patients: A Prospective Study. *Ther Clin Risk Manag* 2020; 16: 849-860 [PMID: 32982257 DOI: 10.2147/TCRMS272463]
- 38 Cardoso FS, Abalde JG, Sy E, Ronco JJ, Bagulho L, Mcphail MJ, Karvellas CJ. Lactate and number of organ failures predict

- intensive care unit mortality in patients with acute-on-chronic liver failure. *Liver Int* 2019; 39: 1271-1280 [PMID: 30825255 DOI: 10.1111/liv.14083]
- 39 Drolz A, Horvatits T, Rutter K, Landahl F, Roedel K, Meersseman P, Wilmer A, Kluwe J, Lohse AW, Kluge S, Trauner M, Fuhrmann V. Lactate Improves Prediction of Short-Term Mortality in Critically Ill Patients With Cirrhosis: A Multinational Study. *Hepatology* 2019; 69: 258-269 [PMID: 30070381 DOI: 10.1002/hep.30151]
 - 40 杨烁, 刘坤, 杨兰, 徐玲, 鲁晓攀, 孙晓风, 玛力帕提·艾尔肯江. 乳酸水平对HBV相关慢加急性肝衰竭患者短期预后的预测价值. *临床肝胆病杂志* 2022; 38: 1482-1488 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.07.007]
 - 41 Piantanida E, Ippolito S, Gallo D, Masiello E, Premoli P, Cusini C, Rosetti S, Sabatino J, Segato S, Trimarchi F, Bartalena L, Tanda ML. The interplay between thyroid and liver: implications for clinical practice. *J Endocrinol Invest* 2020; 43: 885-899 [PMID: 32166702 DOI: 10.1007/s40618-020-01208-6]
 - 42 阚延婷, 杨永峰. 慢加急性肝衰竭患者血清甲状腺激素水平变化及其与预后的关系. *肝脏* 2018; 23: 305-306, 325 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-1704.2018.04.009]
 - 43 赵文敏, 董培玲, 范春蕾, 王征, 李磊, 丁惠国. 慢加急(亚急)肝衰竭患者甲状腺功能变化及临床意义. *北京医学* 2020; 42: 554-556 [DOI: 10.15932/j.0253-9713.2020.06.018]
 - 44 张剑, 陈煜, 段钟平. 血清游离三碘甲状腺原氨酸水平预测HBV相关慢加急性肝衰竭患者预后的价值分析. *临床肝胆病杂志* 2022; 38: 81-85 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.01.012]
 - 45 Forkin KT, Colquhoun DA, Nemergut EC, Huffmyer JL. The Coagulation Profile of End-Stage Liver Disease and Considerations for Intraoperative Management. *Anesth Analg* 2018; 126: 46-61 [PMID: 28795966 DOI: 10.1213/ANE.0000000000002394]
 - 46 Zhang D, Sun M, Samols D, Kushner I. STAT3 participates in transcriptional activation of the C-reactive protein gene by interleukin-6. *J Biol Chem* 1996; 271: 9503-9509 [PMID: 8621622 DOI: 10.1074/jbc.271.16.9503]
 - 47 Huang Y, Ju T, Zhang H, Cao D, Li X, Yang J, Yan D. Lower level of IL-28A as a predictive index of the artificial liver support system in effective treatment of patients with HBV-ACLF. *J Clin Lab Anal* 2022; 36: e24766 [PMID: 36336888 DOI: 10.1002/jcla.24766]
 - 48 张耿林, 徐士丞, 张婷, 林潮双, 彭亮, 高志良. Tc17细胞对乙肝相关慢加急性肝衰竭病情进展及乙肝病毒清除的影响. *中山大学学报(医学版)* 2019; 40: 739-746 [DOI: 10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2019.0103]
 - 49 Seidler S, Zimmermann HW, Weiskirchen R, Trautwein C, Tacke F. Elevated circulating soluble interleukin-2 receptor in patients with chronic liver diseases is associated with non-classical monocytes. *BMC Gastroenterol* 2012; 12: 38 [PMID: 22530792 DOI: 10.1186/1471-230X-12-38]
 - 50 罗光成, 黄云丽, 闫惠平, 冯霞, 林芳, 凡瞿明, 张国元. HBV相关慢加急性肝衰竭患者血清细胞因子水平与疾病预后的关系研究. *检验医学* 2014; 1: 26-30 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-8640.2014.01.006]
 - 51 张良杰, 陈慧娟, 赵守松. 血浆置换对肝衰竭患者细胞因子表达的影响. *临床肝胆病杂志* 2015; 4: 578-581 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2015.04.024]

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 © 2023 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

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

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

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

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

有效白蛋白浓度在慢性肝病治疗中应用的认识

王银玲, 刘昱含, 朱传武

王银玲, 朱传武, 苏州市第五人民医院肝病科 江苏省苏州市 215000

刘昱含, 武田(中国)投资有限公司 上海市 200124

王银玲, 医学硕士, 擅长临床常见急慢性肝病及感染性相关疾病的临床诊治。

基金项目: 江苏省科技厅基金项目, No. BK20211080; 苏州市科学技术局基金项目, No. SKY2021059; 苏州市姑苏卫生人才计划项目, No. GSW2020091.

作者贡献分布: 朱传武负责拟定写作思路及最后定稿; 刘昱含负责文献检索及资料分析; 王银玲负责文章撰写及修改。

通讯作者: 朱传武, 教授, 主任医师, 215131, 江苏省苏州市相城区广前路10号, 苏州市第五人民医院肝病科. zhuchw@126.com

收稿日期: 2022-12-23

修回日期: 2023-01-20

接受日期: 2023-02-28

在线出版日期: 2023-03-28

Application of effective albumin concentration in treatment of chronic liver disease

Yin-Ling Wang, Yu-Han Liu, Chuan-Wu Zhu

Yin-Ling Wang, Chuan-Wu Zhu, Department of Liver Diseases, The Fifth People's Hospital of Suzhou, Suzhou 215000, Jiangsu Province, China

Yu-Han Liu, Takeda (China) Pharmaceutical Company Limited, Shanghai 200124, China

Supported by: Jiangsu Science and Technology Department Project, No. BK20211080; Suzhou Science and Technology Bureau Project, No. SKY2021059; Suzhou Gusu Health Talent Plan Project, No. GSW2020091.

Corresponding author: Chuan-Wu Zhu, Professor, Department of Hepatology, The Fifth People's Hospital of Suzhou, No. 10 Guangqian Road, Xiangcheng District, Suzhou 215131, Jiangsu Province, China. zhuchw@126.com

Received: 2022-12-23

Revised: 2023-01-20

Accepted: 2023-02-28

Published online: 2023-03-28

Abstract

Albumin is a non-glycosylated plasma protein. Besides the role of increasing blood volume and maintaining plasma colloid osmotic pressure, albumin also has multiple biological functions such as transport, antioxidant and anti-inflammatory effects, immune regulation, *etc.* In-depth studies on the structure and function of albumin have revealed that the post-transcriptional modification of albumin reduces the effective albumin concentration in patients with chronic liver disease, so the clinically effective albumin concentration rather than total albumin concentration can more accurately reflect the disease progression and prognosis, and more effectively guide exogenous albumin treatment in such patients. This article summarizes the clinical correlation between post-transcriptional modification of albumin and the liver and its related diseases, as well as the studies on effective albumin, in order to provide evidence-based information on effective albumin concentration and to better guide the clinical treatment of chronic liver disease.

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Human serum albumin; Effective albumin concentration; Post-translational modification; Ischemia-modified albumin

Citation: Wang YL, Liu YH, Zhu CW. Application of effective albumin concentration in treatment of chronic liver disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2023; 31(6): 214-220

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i6/214.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i6.214>

摘要

白蛋白是一种非糖基化血浆蛋白,除了增加血容量和维持血浆胶体渗透压外,还具有转运、抗氧化、抗炎、免疫调节等多种生物学功能。随着对白蛋白结构和功能的深入研究,有效白蛋白浓度概念引入,发现在慢性肝病患者中由于白蛋白的翻译后修饰,引起了结构上的改变从而使有效白蛋白浓度下降,且有效白蛋白浓度比总白蛋白更能准确地反映疾病进展,并为人血白蛋白输注提供更为准确的新指征。本文概述了白蛋白翻译后修饰与肝脏及相关疾病的临床关联性,并提供了有效白蛋白在临床实践中应用的循证证据,以期更好指导慢性肝病的临床治疗管理。

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 人血白蛋白; 有效白蛋白浓度; 翻译后修饰; 缺血修饰白蛋白

核心提要: 慢性肝病患者体内白蛋白的翻译后修饰会造成有效白蛋白浓度下降,故临床上有效白蛋白浓度比总白蛋白更能准确反映疾病进展。本文根据已经发表的研究数据,阐述了有效白蛋白与肝脏疾病的临床关联性与其诊疗指导作用。

文献来源: 王银玲, 刘昱含, 朱传武. 有效白蛋白浓度在慢性肝病治疗中应用的认识. 世界华人消化杂志 2023; 31(6): 214–220

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i6/214.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i6.214>

0 引言

人血清白蛋白(human serum albumin, HSA)是一种非糖基化血浆蛋白,由肝细胞合成和分泌,是人体内重要的血浆成分。HSA除了参与调节组织与血管之间的液体动态平衡外,还具有转运、抗氧化、抗炎、调节免疫等多种生物学功能^[1]。关于HSA结构与功能的研究明确了糖基化、半胱氨酸化、S-亚硝基化、S-转亚硝化和S-鸟苷酸化等翻译后的修饰,可以使HSA产生多种结构不同的异构体^[2]。而各种可逆和不可逆的翻译后修饰产生的异构体可能导致白蛋白功能降低甚至丧失,进而导致“质”和“量”双降,受损白蛋白不仅降低了内源性白蛋白的正常生理功能,而且也抵消了外源性白蛋白的治疗功能^[3]。临床研究发现缺血修饰白蛋白(ischemia modified albumin, IMA)/总白蛋白(total albumin, tAlb)浓度比值在慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)中显著升高,由此提出了“有效白蛋白浓度(effective albumin concentration, eAlb)”概念,此概念的核心是功能完整的白蛋白决定白蛋白有效性^[4],虽然许多临床试验已证明

eAlb可有效指导疾病的诊疗,能准确的评估疾病的严重程度与预后,但是直到目前为止,eAlb的临床应用仍然处于临床前期。本综述将对eAlb浓度的检测方法,以及eAlb浓度在疾病诊治中的指导与预后评估中的应用进行介绍和总结,为推进有eAlb在临床上的应用提供循证基础。

1 HSA的结构和功能概述

1.1 HSA的结构 HSA是位于4号染色体长臂q13.3上由585个氨基酸残基组成的非糖基化、带负电荷的小分子球状单肽链蛋白质,含三个结构相似的同源 α -螺旋结构域,即结构域I(残基1-195),结构域II(残基196-383)和结构域III(残基384-585)^[5]。在结构域I 34位留下的一个游离的半胱氨酸残基[即半胱氨酸34(cysteine, Cys34)残基]的化学修饰可阻止二聚体的形成,发挥白蛋白的氧化还原特性,与多种金属离子形成复合物抑制自由基的产生。此外,HSA中还有以还原形式存在的游离硫醇,即巯基白蛋白^[6]。

1.2 白蛋白的结构完整决定了其生物多效性

1.2.1 HSA的多重生理功能: HSA由肝细胞合成和分泌,占总血浆蛋白质的50%-60%,占血浆胶体渗透压的80%,主要参与调节组织与血管之间水分的动态平衡。

HSA的一个重要功能是在结构上通过可逆地结合各种内源性和外源性化合物,包括脂肪酸、激素、离子、药物及其代谢物、剧毒的活性金属等。研究显示,白蛋白可降低患者在大手术期间的凝血能力,与羟乙基淀粉或林格氏乳酸盐相比,白蛋白可以有效减缓血凝块的形成^[7]。另外通过Cys-34与一氧化氮(nitric oxide, NO)的结合,S-亚硝基白蛋白延长了NO的生物活性:抗血小板聚集和抗血栓功能^[8]。同时HSA通过加强糖萼和抗氧化作用来保护血管内皮细胞功能。研究显示,HSA不仅可显著降低脂多糖诱导的E-选择素和血管细胞粘附分子-1的表达水平以及抑制活性氧的产生,还可显著降低内皮功能活化标志物的表达,并且还可以通过与细胞外基质的相互作用,改善危重患者因毛细血管通透性增加或毛细血管的渗漏增加而导致的血容量不足和低白蛋白血症^[9]。

HSA的另一重要功能是抗氧化作用:(1)通过Cys34残基上的巯基具备的还原活性来清除活性氧和自由基^[10];(2)白蛋白可增加细胞内谷胱甘肽的水平,抑制H₂O₂介导的细胞毒性,进而发挥抗氧化作用^[11];(3)HSA上存在的多个可以结合过渡金属的位点:N末端4位氨基酸与铜离子形成的复合物表现出超氧化物歧化酶样活性,可降解超氧化物,从而显著抑制活性氧的产生和具有抗癌特性^[12]。

此外,一项前瞻性研究结果表明白蛋白作为免疫调

节因子可显著降低全身炎症反应^[13]. 而另一项治疗性试验结果证明了HSA可增强抗原递呈细胞对外源性抗原的反应性, 进而增强T细胞活化能力, 提高机体免疫应答水平的功能^[14]. 同时, 白蛋白还可下调肿瘤坏死因子(tumour necrosis factor, TNF)- α 、白介素(interleukin, IL)-1及IL-6、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、基质金属蛋白酶8的表达, 增加巨噬细胞产生TNF和增强血浆蛋白与前列腺素E2的结合, 进而逆转血浆介导的免疫抑制^[15].

1.2.2 白蛋白的翻译后修饰及其功能: 白蛋白翻译后修饰产生具有不同结构的多种白蛋白异构体, 进而导致白蛋白的功能改变. 白蛋白的翻译后修饰包括糖基化、半胱氨酸化、S-亚硝基化、S-转亚硝化和S-鸟苷酸化等.

HSA糖基化是白蛋白中的精氨酸114、218和428以及赖氨酸186在非酶作用下与糖分子结合, 白蛋白糖基化后与一些药物、化合物的结合亲和力会下降, 如甲苯磺氮脒、乙酰苯磺酰环己脒、格列本脒和甲苯磺丁脒等^[16]; 关于HSA的半胱氨酸化, 常可在慢性肝病患者中观察到在胱硫醚 β -合成酶作用下其Cys34残基半胱氨酸化的明显增加^[17]; HSA的Cys34残基与NO结合形成的S-亚硝基化可增加HSA对Cu(II)的亲和力, 并影响其结合油酸的能力^[18]. 但是最近报道的Cys34残基上的S-鸟苷酸化修饰, 由于发生在8-硝基鸟苷3', 5'-环单磷酸基团与入血清白蛋白的巯基反应仅观察到微小的结构构象变化, 目前尚不清楚其对白蛋白功能的影响. 这些白蛋白的翻译后修饰引起的结构变化而产生功能变化在临床上也有综述报道, 认为在一些心血管患者中存在半胱氨酸残基转化为脱氢丙氨酸的现象^[19], 但其是否也会同样影响肝病患者体内HSA的生物学功能及其与外源性药物相互结合的能力仍有待观察.

(1)半胱氨酸化白蛋白的病理生理: 根据氧化还原状态, 在健康人群中, 主要存在三种亚型的白蛋白, 最主要的亚型是硫醇白蛋白(human mercapto-albumin, HMA), 占70%-80%; 其次是可逆氧化的非硫醇白蛋白1(human non-mercapto-albumin form 1, HNA1), 占20%-25%; 以及不可逆氧化的非硫醇白蛋白2(human non-mercapto-albumin form 2, HNA2), 仅占5%. 与健康受试者相比, 肝病患者中的HMA占比相对会减少, 并随着肝病的严重程度增加而增加, 白蛋白氧化损伤增加. 在失代偿期肝硬化患者和ACLF患者中^[20], 血液中HNA1和HNA2水平均有增加, 而HMA的降低以及血浆中tAlb的降低均表明晚期肝脏疾病患者的白蛋白功能受损, 且可能随着病情加重白蛋白发生氧化修饰. 例如肝硬化患者的白蛋白氧化损伤并不十分严重, 但ACLF患者则

会发生严重的白蛋白氧化修饰^[21], 而且这种氧化修饰改变了白蛋白结合能力, 使其与胆红素、脂肪酸结合的能力下降, 令终末期肝病患者血浆中白蛋白与丹磺酰肌氨酸的位点II的结合能力显著降低. 再则, 氧化损伤指标(如HNA2水平)与肝功能有关, 可准确预测肝硬化患者的30 d和90 d生存率^[22]. 另外, 在失代偿肝硬化患者中升高的人HNA1和HNA2水平与炎症标志物IL-6、IL-1 β 、TNF- α 、IL-8显著相关. 其中HNA1可诱导p38丝裂原激活蛋白激酶磷酸化, 故抑制p38蛋白激酶磷酸化, 可阻断HNA1诱导的细胞因子和环氧合酶-2表达. 这种去除HNA1并用还原性白蛋白替代的策略, 为晚期肝病患者预防全身炎症提供了理论依据^[20]; (2)其他类型的白蛋白翻译后修饰与疾病的相关性: 在缺血、缺氧的情况下, HSA的N端序列受到氧化应激诱导发生截断或乙酰化等, 使得白蛋白与钴等金属的亲和力降低, 这种白蛋白变体被称为IMA. 在缺血、缺氧的情况下IMA水平会升高, 而在急性失代偿期肝硬化、严重酒精性肝炎、肿瘤等疾病的患者血浆样本中IMA水平也会增加. 因此作为早期患者缺血检测的生物标志物, IMA优于其他生物标志物, 这对患者进行分层和不良事件的早期风险评估有一定的帮助^[23].

1.3 治疗药物与白蛋白结合的可能性 由于人血液中有许多内源物质可与白蛋白结合, 白蛋白能够与几乎所有已知的药物以及许多营养品和有毒物质结合, 在很大程度上决定它们的药理和毒理动力学^[24]. 比如肿瘤病人使用的化疗药物与白蛋白结合并由白蛋白传递可以显著影响其疗效^[25,26]. 同时在低蛋白血症患者中血清白蛋白水平的降低对高蛋白结合率的抗菌药物的药代动力学产生影响, 进而影响重症患者抗感染治疗的疗效^[27].

2 白蛋白的结构完整性及eAlb浓度

2.1 eAlb浓度概念 2013年, 欧洲学者Jalan和Bernardi基于IMA/tAlb比值在ACLF患者中显著升高, 提出“eAlb浓度”概念^[4], 即功能完整白蛋白的血浆浓度是决定白蛋白有效性的关键. 2014年Caraceni教授团队首次检测到了eAlb的比例, 且提出失代偿期肝硬化患者的白蛋白出现多种结构异常, 以氧化型和糖基化型最为常见^[28], 肝硬化患者的白蛋白功能下降与其浓度降低不成比例, 或者远超其血浆浓度降低反映出的水平. 故eAlb概念的确立不仅要看重总血清白蛋白的测定, 也要看重功能的测定. 确定血清中结构与功能完整的白蛋白的水平, 可以更好指导肝病患者的临床治疗^[29]. 2021年, Caraceni教授团队发表了“eAlb”量化公式, 并发现失代偿期肝硬化患者的eAlb明显降低, 验证了白蛋白功能和“eAlb”量化的相关性^[3]. 由此可见, eAlb是白蛋白发挥功能的关键,

理清了白蛋白治疗不能完全使肝衰竭患者生存获益的原因, 主要是因为各种可逆和不可逆的转录后, 白蛋白修饰产生的结构变化而导致其功能降低甚至丧失, 出现“质”和“量”双降, 这些残余的受损白蛋白降低了外源性白蛋白的功效。

2.2 eAlb的检测

2.2.1 白蛋白功能的检测方法: HSA检测方法包括染料结合方法、免疫化学方法、基于电泳、色谱、光谱学的方法。在HSA功能分析上, 目前主要是对白蛋白的结合能力和抗氧化活性进行分析。可通过反相色谱纯化并通过电喷雾电离四极杆飞行时间进行分析^[30]。以巯基白蛋白、亚硝基化、半胱氨酸化、糖化和N末端截断的HSA异构体的峰为特征, 导出每种同种型的相对丰度并将其转化为相对百分比量, 包括定量结果和白蛋白转录后变化分子量测定。此方法可有效地揭示HSA异构体相对丰度的变化, 用于肝硬化患者的系统筛选, 作为确定肝病的新生物标志物。通常, 在白蛋白功能分析中, 质谱分析是必不可少的, 但因为不同的HSA异构体不容易分离, 半胱氨酸化、氧化、糖基化和N端截断对其色谱行为的影响很小, 因此全扫描液相色谱-质谱联用仪(Liquid Chromatography-Mass Spectrometry, LC-MS)或许能更好地分析出白蛋白的各种翻译后修饰, 因为其允许同时检测和确定不同异构体的分子量。但因其技术的复杂性, 目前还不能广泛地应用于临床实践。

2.2.2 eAlb的检测: 目前eAlb量化的主要方法是使用液相色谱-电喷雾电离-质谱法分析定量的天然白蛋白(native albumin, nAlb)的相对量, 以及标准的溴甲酚绿方法定量测定的tAlb通过公式进行估算: $eAlb(g/dL) = [tAlb(g/dL) \times nAlb(\%)] / 100$ ^[31]。另外, 也有学者通过tAlb-(HNA1+HNA2)间接计算eAlb^[31]。因为在不同肝功能以及不同肝脏病理和生理情况下, 白蛋白的翻译后修饰不尽相同, 导致eAlb的量化有出入, 所以更准确更简便的eAlb检测方法还需要更多的研究探讨。ANSWER研究发现基线HSA本身不能指导白蛋白治疗方案的确定, 而治疗后1个月的HSA水平与预后密切相关, 可用于指导白蛋白的应用^[32]。故可适时和简单易行检测eAlb的方法也许能更好的辅助临床上对白蛋白水平的评估。

3 eAlb概念在疾病诊治中的应用及获益

3.1 eAlb对疾病严重程度评估的意义 肝硬化患者的循环白蛋白存在多种翻译后结构异常, 并随着疾病进展而积累。研究表明^[3], 因急性失代偿入院患者的eAlb明显低于门诊患者, 且随着肝硬化病情的恶化而逐渐下降。不论是否有合并症, 凡入院时出现细菌感染、肾功能衰竭、腹水和三、四级肝性脑病的患者, 其eAlb的下

降程度明显大于tAlb下降程度, 说明eAlb更能反映肝病严重程度, 同时反映了白蛋白结构变异和eAlb下降之间的相关性^[3]。一项评估慢性肝病患者的HSA中Cys-Cys34的量(-Cys34-HSA分数)与Child-Pugh分类之间关系的研究发现肝脏疾病的恶化与Cys-Cys34-HSA分数的增加有关, 慢性肝病的进展与氧化应激之间存在关联^[33]。此外, Cys-34半胱氨酸化的变化可能会影响白蛋白在体循环中的抗氧化能力, 从而可能导致慢性肝病的进展。而HNA2水平反映了疾病进展和HSA的功能特性, 还原型HSA水平可用作病情稳定的慢性肝病患者“功能性白蛋白”的生物标志物。另外, 白蛋白与胆红素结合力顺序为HMA>HNA1>HNA2, 因此患者血浆中HMA占比以及tAlb降低, 可视为晚期肝脏疾病HSA功能受损的病理生理基础^[33]。

IMA的临床意义是近几年肝病研究关注的热点。有研究表明乙肝患者的血清IMA浓度和IMA比值(IMA to albumin ratio, IMAR)均升高, 且IMA和IMAR与肝脏纤维化程度相关, 这些证据支持IMA和IMAR作为慢性乙肝患者的肝纤维化判断的生物标志物^[34]。同时也有其他研究支持IMA作为药物性肝损伤患者体内氧化应激水平监测的关键生物标志物^[35], 以及作为非酒精性脂肪性肝病早期肝损伤和疾病进展的预测指标^[36]。

3.2 提高eAlb对疾病预后的意义 eAlb的临床应用主要聚焦于对各种疾病预后的评估。Kaplan-Meier分析显示, 入院时eAlb ≤ 0.81 g/dL, 肝硬化患者30天ACLF累积发病率更高; 而eAlb ≤ 0.77 g/dL时, 患者的90天累计病死率更高。说明与tAlb相比, eAlb可以更好地预测ACLF的发生及短期病死率^[3]。

另外有报道称HSA的不可逆氧化导致的eAlb的降低与患者不良预后相关, 故HSA的不可逆氧化可考虑为晚期慢性肝病预后的生物标志物^[22]。研究结果表明^[28], 在各种白蛋白亚型中, 未改变形式的HMA和Cys-Cys34-HSA-DA是患者1年生存率的独立预测因子, 其评估预后的准确性高于tAlb。基线HNA2水平在肝硬化患者30天和90天的病死率评估上具有高预测性^[22]。高IMA水平及IMAR与ACLF的不良预后以及药物性肝损伤的结局相关, 故IMAR是肝硬化患者短期病死率的一个预测指标^[35]。

3.3 eAlb监测对HSA使用的指导 目前, 白蛋白已广泛用于肝硬化患者的临床治疗, 用以改善肾功能并促进腹水的消除。在ANSWER研究中, 肝硬化腹水患者接受18个月的白蛋白联合标准方案治疗后, 总生存期延长, 并在意大利被推荐作为失代偿期肝硬化患者改善治疗的方案^[37]。而在MACHT研究中, 12个月的白蛋白治疗不仅没有显著改善失代偿期肝硬化患者生存时间, 也没有减少各种并发症的发生^[38]。虽然ANSWER和MACHT两个大

型的随机对照试验研究得出不同的临床结果, 但从这两个研究纳入肝硬化患者的病情严重程度看, MACHT研究的患者肝硬化程度更重. 从白蛋白的结构功能角度分析, 肝硬化越严重, 白蛋白生化结构改变越严重, HNA2在血浆白蛋白占比越高, 导致eAlb越低. 而ANSWER研究的患者即使基线白蛋白水平较低, 因为病情相对较轻, 患者也会受益于白蛋白的长期治疗^[32]. 同时, MACHT研究中白蛋白的使用量也远低于ANSWER研究, 这些都可能是MACHT研究中白蛋白的临床效果低于ANSWER研究的主要原因. 因此, 如果能在输注白蛋白前确定“eAlb”, 以此指导白蛋白的应用, 可能使白蛋白的治疗更具有目标性, 且其疗效更为显著. 所以, 随着eAlb的进一步临床转化, 或许能更好地指导慢性肝病治疗中白蛋白应用的时机、剂量及疗程.

4 讨论与展望

白蛋白的重要性不仅取决于其绝对水平, 还取决于其在体内发挥的有效功能, 因此eAlb已成为更有意义与价值的临床概念. 本文概述总结了多项eAlb在肝病领域的研究证据, 明确了肝病患者由于其肝脏蛋白合成能力减退, 体内白蛋白浓度下降以及随着肝病恶化, 其体内白蛋白结构的变异导致eAlb功能降低. eAlb相比于tAlb, 能更准确地反映患者肝病严重程度以及预后. 因此临床上对eAlb的实时检测, 对指导白蛋白治疗和改善肝病预后具有重要的价值. 目前临床研究中主要采用液相色谱串联质谱进行eAlb检测, 可以反应肝脏疾病严重程度, 但仍缺少更方便快捷的临床检测方法.

随着白蛋白在临床上的广泛应用, 白蛋白的规范化治疗受到越来越多的关注, 在治疗上应该同时考虑白蛋白的“量”和“质”. 如果能在输注白蛋白前确定“eAlb”, 以此指导白蛋白的使用, 或许使白蛋白的治疗目标性更强, 疗效更好. 目前市售的各种白蛋白在抗氧化和配体结合活性方面存在差异, 主要表现为Cys-Cys34-HSA在白蛋白制剂中的差异. 因此, 测定HSA制剂中的Cys-Cys34-HSA分数作为制剂中“功能性白蛋白”或“eAlb”水平的量度, 可以帮助确定各种白蛋白产品中eAlb的浓度. 虽然目前临床应用的白蛋白质量如何预估尚没有大型临床研究证据, 临床上选用白蛋白也无具体参考标准, 但半胱氨酸化程度低的制剂更适用于临床, 临床上目前只能根据生产工艺获得产品的纯度或者临床上使用的不同浓度人血白蛋白(5%或20%、25%)的产品, 用于不同适应症. 提高商品化人血白蛋白中eAlb浓度的评估也许可以作为未来提升白蛋白质量的新方向.

5 结论

综上所述, eAlb是决定白蛋白疗效的关键因素之一, 其水平的检测尚缺少有共识性的实验室方法. eAlb在慢性肝病治疗中的应用价值及其对预后的评估作用还需大样本的临床研究加以验证.

6 致谢

感谢武田公司对本文发表提供支持.

7 参考文献

- 1 Moman RN, Gupta N, Varacallo M. Physiology, Albumin. [Updated 2022 Jan 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459198/>
- 2 Kannan S, Souchelnytskyi S. Review of Post-translational Modification of Human Serum Albumin. *Curr Protein Pept Sci* 2022; 23: 114-120 [PMID: 35176988 DOI: 10.2174/138920372366620217150332]
- 3 Baldassarre M, Naldi M, Zaccherini G, Bartoletti M, Antognoli A, Laggetta M, Gagliardi M, Tufoni M, Domenicali M, Waterstradt K, Paterini P, Baldan A, Leoni S, Bartolini M, Viale P, Trevisani F, Bernardi M, Caraceni P. Determination of Effective Albumin in Patients With Decompensated Cirrhosis: Clinical and Prognostic Implications. *Hepatology* 2021; 74: 2058-2073 [PMID: 33710623 DOI: 10.1002/hep.31798]
- 4 Jalan R, Bernardi M. Effective albumin concentration and cirrhosis mortality: from concept to reality. *J Hepatol* 2013; 59: 918-920 [PMID: 23954671 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.08.001]
- 5 De Simone G, di Masi A, Ascenzi P. Serum Albumin: A Multifaceted Enzyme. *Int J Mol Sci* 2021; 22 [PMID: 34576249 DOI: 10.3390/ijms221810086]
- 6 Belinskaia DA, Voronina PA, Goncharov NV. Integrative Role of Albumin: Evolutionary, Biochemical and Pathophysiological Aspects. *J Evol Biochem Physiol* 2021; 57: 1419-1448 [PMID: 34955553 DOI: 10.1134/s002209302106020x]
- 7 Beukers AM, de Ruijter JAC, Loer SA, Vonk A, Bulte CSE. Effects of crystalloid and colloid priming strategies for cardiopulmonary bypass on colloid oncotic pressure and haemostasis: a meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2022; 35 [PMID: 35512381 DOI: 10.1093/icvts/ivac127]
- 8 Bekendam RH, Iyu D, Passam F, Stopa JD, De Ceunynck K, Muse O, Bendapudi PK, Garnier CL, Gopal S, Crescence L, Chiu J, Furie B, Panicot-Dubois L, Hogg PJ, Dubois C, Flaumenhaft R. Protein disulfide isomerase regulation by nitric oxide maintains vascular quiescence and controls thrombus formation. *J Thromb Haemost* 2018; 16: 2322-2335 [PMID: 30207066 DOI: 10.1111/jth.14291]
- 9 Tufoni M, Baldassarre M, Zaccherini G, Antognoli A, Caraceni P. Hemodynamic and Systemic Effects of Albumin in Patients with Advanced Liver Disease. *Curr Hepatol Rep* 2020; 19: 147-158 [PMID: 32837825 DOI: 10.1007/s11901-020-00521-1]
- 10 Belinskaia DA, Voronina PA, Shmurak VI, Vovk MA, Batalova AA, Jenkins RO, Goncharov NV. The Universal Soldier: Enzymatic and Non-Enzymatic Antioxidant Functions of Serum Albumin. *Antioxidants (Basel)* 2020; 9 [PMID: 33050223 DOI: 10.3390/antiox9100966]
- 11 Udeh CI, You J, Wanek MR, Dalton J, Udeh BL, Demirjian S, Rahman N, Hata JS. Acute kidney injury in postoperative

- shock: is hyperoncotic albumin administration an unrecognized resuscitation risk factor? *Peripher Med (Lond)* 2018; 7: 29 [PMID: 30564306 DOI: 10.1186/s13741-018-0110-y]
- 12 May NV, Jancsó A, Enyedy ÉA. Binding Models of Copper(II) Thiosemicarbazone Complexes with Human Serum Albumin: A Speciation Study. *Molecules* 2021; 26 [PMID: 34063080 DOI: 10.3390/molecules26092711]
 - 13 Fernández J, Clària J, Amorós A, Aguilar F, Castro M, Casulleras M, Acevedo J, Duran-Güell M, Nuñez L, Costa M, Torres M, Horrillo R, Ruiz-Del-Árbo L, Villanueva C, Prado V, Arteaga M, Trebicka J, Angeli P, Merli M, Alessandria C, Aagaard NK, Soriano G, Durand F, Gerbes A, Gustot T, Welzel TM, Salerno F, Bañares R, Vargas V, Albillos A, Silva A, Morales-Ruiz M, Carlos García-Pagán J, Pavesi M, Jalan R, Bernardi M, Moreau R, Páez A, Arroyo V. Effects of Albumin Treatment on Systemic and Portal Hemodynamics and Systemic Inflammation in Patients With Decompensated Cirrhosis. *Gastroenterology* 2019; 157: 149-162 [PMID: 30905652 DOI: 10.1053/j.gastro.2019.03.021]
 - 14 Aubin E, Roberge C, Lemieux R, Bazin R. Immunomodulatory effects of therapeutic preparations of human albumin. *Vox Sang* 2011; 101: 131-137 [PMID: 21426357 DOI: 10.1111/j.1423-0410.2011.01475.x]
 - 15 China L, Maini A, Skene SS, Shabir Z, Sylvestre Y, Colas RA, Ly L, Becares Salles N, Bellotti V, Dallì J, Gilroy DW, O'Brien A. Albumin Counteracts Immune-Suppressive Effects of Lipid Mediators in Patients With Advanced Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16: 738-747.e7 [PMID: 28859868 DOI: 10.1016/j.cgh.2017.08.027]
 - 16 Rodriguez EL, Tao P, Woolfork AG, Li Z, Matsuda R, Sun Z, Hage DS. Studies of binding by sulfonylureas with glyoxal- and methylglyoxal-modified albumin by immunoextraction using affinity microcolumns. *J Chromatogr A* 2021; 1638: 461683 [PMID: 33223150 DOI: 10.1016/j.chroma.2020.461683]
 - 17 Leblanc Y, Bihoreau N, Chevreux G. Characterization of Human Serum Albumin isoforms by ion exchange chromatography coupled on-line to native mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2018; 1095: 87-93 [PMID: 30056268 DOI: 10.1016/j.jchromb.2018.07.014]
 - 18 Lee P, Wu X. Review: modifications of human serum albumin and their binding effect. *Curr Pharm Des* 2015; 21: 1862-1865 [PMID: 25732553 DOI: 10.2174/1381612821666150302115025]
 - 19 Handy DE, Loscalzo J. The role of glutathione peroxidase-1 in health and disease. *Free Radic Biol Med* 2022; 188: 146-161 [PMID: 35691509 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2022.06.004]
 - 20 Alcaraz-Quiles J, Casulleras M, Oettl K, Titos E, Flores-Costa R, Duran-Güell M, López-Vicario C, Pavesi M, Stauber RE, Arroyo V, Clària J. Oxidized Albumin Triggers a Cytokine Storm in Leukocytes Through P38 Mitogen-Activated Protein Kinase: Role in Systemic Inflammation in Decompensated Cirrhosis. *Hepatology* 2018; 68: 1937-1952 [PMID: 30070728 DOI: 10.1002/hep.30135]
 - 21 Oettl K, Stadlbauer V, Krisper P, Stauber RE. Effect of extracorporeal liver support by molecular adsorbents recirculating system and Prometheus on redox state of albumin in acute-on-chronic liver failure. *Ther Apher Dial* 2009; 13: 431-436 [PMID: 19788461 DOI: 10.1111/j.1744-9987.2009.00762.x]
 - 22 Oettl K, Birner-Gruenberger R, Spindelboeck W, Stueger HP, Dorn L, Stadlbauer V, Putz-Bankuti C, Krisper P, Graziadei I, Vogel W, Lackner C, Stauber RE. Oxidative albumin damage in chronic liver failure: relation to albumin binding capacity, liver dysfunction and survival. *J Hepatol* 2013; 59: 978-983 [PMID: 23811308 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.06.013]
 - 23 Shevtsova A, Gordienko I, Tkachenko V, Ushakova G. Ischemia-Modified Albumin: Origins and Clinical Implications. *Dis Markers* 2021; 2021: 9945424 [PMID: 34336009 DOI: 10.1155/2021/9945424]
 - 24 Yu L, Hua Z, Luo X, Zhao T, Liu Y. Systematic interaction of plasma albumin with the efficacy of chemotherapeutic drugs. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer* 2022; 1877: 188655 [PMID: 34780933 DOI: 10.1016/j.bbcan.2021.188655]
 - 25 Yang X, Ye Z, Yuan Y, Zheng Z, Shi J, Ying Y, Huang P. Insights into the binding of paclitaxel to human serum albumin: multispectroscopic studies. *Luminescence* 2013; 28: 427-434 [PMID: 23674486 DOI: 10.1002/bio.2522]
 - 26 Ferraro G, Massai L, Messori L, Merlino A. Cisplatin binding to human serum albumin: a structural study. *Chem Commun (Camb)* 2015; 51: 9436-9439 [PMID: 25873085 DOI: 10.1039/c5cc01751c]
 - 27 李湘燕, 吕媛. 低蛋白血症对危重症患者抗菌药物疗效的影响. *中华结核和呼吸杂志* 2018; 41: 600-603 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2018.08.005]
 - 28 Domenicali M, Baldassarre M, Giannone FA, Naldi M, Mastroberto M, Biselli M, Laggetta M, Patrono D, Bertucci C, Bernardi M, Caraceni P. Posttranscriptional changes of serum albumin: clinical and prognostic significance in hospitalized patients with cirrhosis. *Hepatology* 2014; 60: 1851-1860 [PMID: 25048618 DOI: 10.1002/hep.27322]
 - 29 Baldassarre M, Tufoni M, Zaccherini G, Campion D, Foschi F, Nardelli S, Morisco F, Federico A, Massironi S, Airolodi A, Vizzutti F, Antognoli A, Gagliardi M, Donadei C, Waterstradt K, Naldi M, Bernardi M, Caraceni P. Effective albumin concentration and albumin function improve after long-term albumin therapy in patients with decompensated cirrhosis. *Dig Liver Dis* 2020; 52: e14 [PMID: DOI: 10.1016/j.dld.2019.12.033]
 - 30 Pratesi A, Cirri D, Ciofi L, Messori L. Reactions of Auranofin and Its Pseudohalide Derivatives with Serum Albumin Investigated through ESI-Q-TOF MS. *Inorg Chem* 2018; 57: 10507-10510 [PMID: 30109928 DOI: 10.1021/acs.inorgchem.8b02177]
 - 31 Tada S, Yasukawa K, Yatomi Y, Uchiki T. A simple colorimetric assay to determine the concentration and proportion of human mercaptalbumin. *Pract Lab Med* 2022; 31: e00281 [PMID: 35711386 DOI: 10.1016/j.plabm.2022.e00281]
 - 32 Caraceni P, Tufoni M, Zaccherini G, Riggio O, Angeli P, Alessandria C, Neri S, Foschi FG, Levantesi F, Airolodi A, Simone L, Svegliati-Baroni G, Fagioli S, Laffi G, Cozzolongo R, Di Marco V, Sangiovanni V, Morisco F, Toniutto P, Gasbarrini A, De Marco R, Piano S, Nardelli S, Elia C, Roncadori A, Baldassarre M, Bernardi M; ANSWER Study Investigators. On-treatment serum albumin level can guide long-term treatment in patients with cirrhosis and uncomplicated ascites. *J Hepatol* 2021; 74: 340-349 [PMID: 32853747 DOI: 10.1016/j.jhep.2020.08.021]
 - 33 Nagumo K, Tanaka M, Chuang VT, Setoyama H, Watanabe H, Yamada N, Kubota K, Tanaka M, Matsushita K, Yoshida A, Jinnouchi H, Anraku M, Kadowaki D, Ishima Y, Sasaki Y, Otagiri M, Maruyama T. Cys34-cysteinylation of human serum albumin is a sensitive plasma marker in oxidative stress-related chronic diseases. *PLoS One* 2014; 9: e85216 [PMID: 24416365 DOI: 10.1371/journal.pone.0085216]
 - 34 Yavuz F, Biyik M, Asil M, Dertli R, Demir A, Polat H, Uysal S, Ataseven H. Serum ischemic modified albumin (IMA) concentration and IMA/albumin ratio in patients with hepatitis B-related chronic liver diseases. *Turk J Med Sci* 2017; 47: 947-953 [PMID: 28618749 DOI: 10.3906/sag-1611-66]
 - 35 Xiao LL, Zhang F, Zhao YL, Zhang LJ, Xie ZY, Huang KZ, Ouyang XX, Wu XX, Xu XW, Li LJ. Using advanced oxidation protein products and ischaemia-modified albumin to monitor oxidative stress levels in patients with drug-induced liver injury. *Sci Rep* 2020; 10: 18128 [PMID: 33093629 DOI: 10.1038/s41598-020-75141-2]
 - 36 Sun L, Wang Q, Liu M, Xu G, Yin H, Wang D, Xie F, Jin B, Jin Y, Yang H, Zhou J, Mao Y. Albumin binding function is a novel biomarker for early liver damage and disease progression in non-alcoholic fatty liver disease. *Endocrine* 2020; 69: 294-302 [PMID: 32399892 DOI: 10.1007/s12020-020-02319-z]

- 37 Caraceni P, Riggio O, Angeli P, Alessandria C, Neri S, Foschi FG, Levantesi F, Airoldi A, Boccia S, Svegliati-Baroni G, Fagioli S, Romanelli RG, Cozzolongo R, Di Marco V, Sangiovanni V, Morisco F, Toniutto P, Tortora A, De Marco R, Angelico M, Cacciola I, Elia G, Federico A, Massironi S, Guarisco R, Galioto A, Ballardini G, Rendina M, Nardelli S, Piano S, Elia C, Prestianni L, Cappa FM, Cesarini L, Simone L, Pasquale C, Cavallin M, Andrealli A, Fidone F, Ruggeri M, Roncadori A, Baldassarre M, Tufoni M, Zaccherini G, Bernardi M; ANSWER Study Investigators. Long-term albumin administration in decompensated cirrhosis (ANSWER): an open-label randomised trial. *Lancet* 2018; 391: 2417-2429 [PMID: 29861076 DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30840-7]
- 38 Solà E, Solé C, Simón-Talero M, Martín-Llahí M, Castellote J, García-Martínez R, Moreira R, Torrens M, Márquez F, Fabrellas N, de Prada G, Huelin P, Lopez Benaiges E, Ventura M, Manríquez M, Nazar A, Ariza X, Suñé P, Graupera I, Pose E, Colmenero J, Pavesi M, Guevara M, Navasa M, Xiol X, Córdoba J, Vargas V, Ginès P. Midodrine and albumin for prevention of complications in patients with cirrhosis awaiting liver transplantation. A randomized placebo-controlled trial. *J Hepatol* 2018; 69: 1250-1259 [PMID: 30138685 DOI: 10.1016/j.jhep.2018.08.006]

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 © 2023 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)。

基于NLRP3炎症小体探讨黄连厚朴汤治疗溃疡性结肠炎的作用机制

朱文瑞, 赵天文, 徐洪锋

朱文瑞, 赵天文, 徐洪锋, 绍兴市中医院中药剂科 浙江省绍兴市 312000

朱文瑞, 硕士, 主管中药师, 主要从事中药药理、临床中药学研究.

基金项目: 浙江省中医药科技计划项目, No. 2023ZL728; 浙江省药学会医院药学专项科研资助项目, No. 2019ZYY09.

作者贡献分布: 此课题由朱文瑞、徐洪锋设计; 研究过程及文章初稿写作由朱文瑞和赵天文完成; 文章修订由朱文瑞完成.

通讯作者: 朱文瑞, 硕士, 主管中药师, 312000, 浙江省绍兴市越城区人民中路641号, 绍兴市中医院中药剂科. zwrwg920@163.com

收稿日期: 2023-01-03

修回日期: 2023-01-28

接受日期: 2023-02-28

在线出版日期: 2023-03-28

Huanglian Houpo Decoction exerts therapeutic effects on ulcerative colitis by inhibiting NLRP3 inflammasome activation

Wen-Rui Zhu, Tian-Wen Zhao, Hong-Feng Xu

Wen-Rui Zhu, Tian-Wen Zhao, Hong-Feng Xu, Department of Traditional Chinese Medicine Pharmacy, Shaoxing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shaoxing 312000, Zhejiang Province, China

Supported by: Zhejiang Province Traditional Chinese Medicine Science and Technology Project, No. 2023ZL728; Zhejiang Pharmaceutical Association Foundation for Hospital Pharmacy, No. 2019ZYY09.

Corresponding author: Wen-Rui Zhu, Master, Traditional Chinese Pharmacist, Department of Traditional Chinese Medicine Pharmacy, Shaoxing Hospital of Traditional Chinese Medicine, No. 641 Renmin Middle Road, Yuecheng District, Shaoxing 312000, Zhejiang Province, China. zwrwg920@163.com.

Received: 2023-01-03

Revised: 2023-01-28

Accepted: 2023-02-28

Published online: 2023-03-28

Abstract

BACKGROUND

Huanglian Houpo Decoction (HHD) has anti-inflammatory effects, and can improve intestinal inflammatory injury caused by ulcerative colitis (UC), but the underlying mechanism remains unclear.

AIM

To investigate the mechanism of HHD in treating UC based on nucleotide binding oligomerization domain-like receptor protein 3 (NLRP3) inflammasome activation.

METHODS

Male C57BL/6J mice were randomized into a control group, model group, mesalazine group, and low-, medium-, and high-dose HHD groups (HHD-H, HHD-M, and HHD-L, respectively). Except for the control group, all other groups had free access to 3% DSS solution to establish the UC model. Intragastric administration was started at the same time as modeling for 1 wk. During the experiment, the general mental state and disease activity index (DAI) score of mice were daily recorded. At the end of the treatment, colon and serum samples were collected, colon length was measured, and colon mucosa damage index (CMDI) score was calculated. The pathological changes in colon tissue were observed by hematoxylin-eosin (HE) staining and the histological damage score was evaluated. The levels of interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6), and tumour necrosis factor- α (TNF- α) were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The protein expression of NLRP3 and Caspase-1 (cystein-aspartate protease 1) in colon tissues was detected by Western blot.

RESULTS

Compared with the control group, the DAI score and CMDI score of the model group were significantly increased ($P < 0.01$), while colon length was significantly shortened ($P < 0.01$). The histological damage score was significantly reduced ($P < 0.01$). The expression levels of IL-1 β , IL-6, and TNF- α increased significantly in serum ($P < 0.01$). Furthermore, the modeling caused obvious pathological changes and up-regulated the expression of NLRP3 and Caspase-1 in the colon ($P < 0.01$). Compared with the model group, the HHD groups and the mesalazine group showed significantly improved DAI scores ($P < 0.01$). The colon length recovered significantly ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The CMDI score and histological damage score decreased, especially in the HHD-M group, HHD-H group, and mesalazine group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Compared with the model group, the HHD groups and mesalazine group displayed reduced levels of IL-6, IL-1 β , and TNF- α in serum ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The HHD-M group, HHD-H group, and mesalazine group showed elevated expression of NLRP3 and Caspase-1 in colon tissues ($P < 0.01$).

CONCLUSION

HHD can reduce DSS-induced ulcerative colitis by inhibiting the activation of NLRP3 inflammasome.

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Huanglian Houpo Decoction; Ulcerative colitis; NLRP3 inflammasome; Mechanism of action

Citation: Zhu WR, Zhao TW, Xu HF. Huanglian Houpo Decoction exerts therapeutic effects on ulcerative colitis by inhibiting NLRP3 inflammasome activation. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2023; 31(6): 221-229

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i6/221.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i6.221>

摘要

背景

黄连厚朴汤(Huanglian Houpo Decoction, HHD)具有抗炎的药理作用, 且能改善溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)所致肠道炎症性损伤, 但其潜在作用机制尚不清楚。

目的

以核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(nucleotide binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3)炎症小体为切入点, 探讨HHD对UC的作用机制。

方法

将雄性C57BL/6小鼠随机分为正常组、模型组、美沙拉嗪组、黄连厚朴汤低、中、高剂量组。除正常

组外, 采用3%葡聚糖硫酸钠(dextran sodium sulfate, DSS)诱导小鼠UC模型, 造模的同时按分组给药。给药期间, 每日进行小鼠的一般情况评价, 计算疾病活动指数(disease activity index, DAI)。给药结束后, 取结肠和血清, 测量结肠长度, 评估结肠黏膜损伤指数(colon mucosa damage index, CMDI), 以苏木素-伊红(hematoxylin-eosin, HE)染色观察结肠组织病理改变并进行病理学评分, 酶联免疫吸附测定法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)法检测血清中促炎因子白细胞介素1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)及肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor, TNF- α)的水平, 蛋白免疫印迹法(Western blot)法检测结肠组织NLRP3和半胱氨酸天冬氨酸蛋白水解酶1(cystein-aspartate protease 1, Caspase-1)的蛋白表达水平。

结果

与正常组相比, 模型组小鼠DAI评分显著升高($P < 0.01$), 结肠长度明显缩短($P < 0.01$), CMDI评分显著升高($P < 0.01$), 组织病理学评分显著降低($P < 0.01$), 血清中IL-1 β 、IL-6及TNF- α 水平显著增高($P < 0.01$), 结肠组织中NLRP3与Caspase-1蛋白表达显著增多($P < 0.01$)。与模型组相比, 黄连厚朴汤各剂量组和美沙拉嗪组DAI评分显著改善($P < 0.01$), 结肠长度明显恢复($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 黄连厚朴汤中、高剂量组及美沙拉嗪组CMDI评分明显下降($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 组织病理学评分明显降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 黄连厚朴汤各剂量组和美沙拉嗪组血清中促炎因子IL-1 β 、IL-6及TNF- α 水平均明显降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 黄连厚朴汤中、高剂量与美沙拉嗪组结肠组织中NLRP3与Caspase-1蛋白表达显著降低($P < 0.01$)。

结论

黄连厚朴汤可通过抑制NLRP3炎症小体活化解缓DSS所致小鼠溃疡性结肠炎。

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 黄连厚朴汤; 溃疡性结肠炎; NLRP3炎症小体; 作用机制

核心提要: 黄连厚朴汤能减轻溃疡性结肠炎模型小鼠的肠道损伤和炎症反应, 且此作用与其抑制核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3炎症小体活化有关。

文献来源: 朱文瑞, 赵天文, 徐洪泽. 基于NLRP3炎症小体探讨黄连厚朴汤治疗溃疡性结肠炎的作用机制. *世界华人消化杂志* 2023; 31(6): 221-229

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i6/221.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i6.221>

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种累及结直肠黏膜及黏膜下层的慢性非特异性肠道炎症性疾病^[1]。该病具有病程漫长、易反复发作、癌变率高等特点,被世界卫生组织列为现代难治性疾病之一^[2]。研究报道^[3,4],炎症细胞因子的过度表达是引起UC的一个重要因素。当受到病原及相关分子模式的刺激时,结肠黏膜免疫细胞中核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(nucleotide binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3)炎症小体被激活,诱导大量白细胞介素1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、白细胞介素18(interleukin-18, IL-18)等炎症因子的合成、释放,在体内引发炎症级联反应,造成肠黏膜免疫炎症损伤。已有研究证实^[5],UC活动期患者结肠组织中NLRP3表达明显上调,通过药物抑制NLRP3炎症小体活化,减少其下游炎症因子的表达,可改善UC的临床症状^[6,7]。综上所述,基于NLRP3炎症小体活化的治疗方案可能是防治UC的新思路和新方向。黄连厚朴汤出自明代《普济方》中的《德生堂方》,由黄连、厚朴两味药组成,具有燥湿止痢之效,原方用于伤寒,大便自利,日夜不止等症。经数据挖掘并总结当代国医大师的临床经验发现,黄连与厚朴为治疗UC的高频用药^[8]。网络药理学研究预测黄连厚朴汤可能通过参与免疫炎症、细胞凋亡、活性氧等生物过程发挥治疗UC效用^[9]。动物实验证实,黄连厚朴汤能抑制IL-1 β 、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor, TNF- α)等炎症因子表达,改善UC肠道炎症性损伤^[10,11],但黄连厚朴汤是否通过调控其潜在靶点NLRP3炎症小体来发挥抗UC作用还尚未明确。本研究通过葡聚糖硫酸钠(dextran sodium sulfate, DSS)构建UC小鼠模型,研究黄连厚朴汤对UC小鼠的治疗作用,并以NLRP3炎症小体为切入点,探讨黄连厚朴汤的作用机制,以期临床更好地应用该方提供科学依据。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 药物与试剂: 黄连(批号220625)和厚朴(批号220701)中药饮片均由绍兴市中医院中药房提供,经绍兴市中医院徐洪锋副主任药师鉴定为合格药材; DSS(批号160110)购自美国MP Biomedicals公司; 美沙拉嗪缓释颗粒(批号210509)购自上海爱的发制药有限公司; 白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)ELISA试剂盒(MM-0163M2)、IL-1 β ELISA试剂盒(批号MM-0040M2)、TNF- α ELISA试剂盒(批号MM-0132M2)购自江苏酶免实业有限公司; Caspase-1抗体(批号AF5418)、NLRP3抗体(批号DF7438)、甘油醛-3-磷酸脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)抗体(批号AF7021)

购自美国Affinity公司; 辣根过氧化物酶(horseradish peroxidase, HRP)标记的羊抗兔免疫球蛋白IgG(goat anti-rabbit, IgG-HRP)(批号7074)购自美国CST公司; 苏木素(批号H3136)、伊红(批号E4009)购自美国sigma公司。

1.1.2 动物: SPF级健康雄性C57BL/6J小鼠, 体质量(20 $\pm$ 2) g购于上海灵畅生物科技有限公司, 动物生产许可证号: SCXK(沪)2018-0003, 饲养于SPF级动物房, 实验动物使用许可证号: SYXK(浙)2021-0003。本研究严格按照动物实验伦理规范进行实验, 伦理审查批准号: ZJEY-20220602-01。

1.2 方法

1.2.1 黄连厚朴汤制备: 分别取黄连90 g、厚朴60 g, 加入10倍量水浸泡30 min, 煮沸后, 继续煎煮45 min, 趁热过滤, 滤渣加入8倍量水再次煎煮30 min, 过滤, 合并滤液, 减压浓缩制成1.0 g/mL生药浓度的黄连厚朴汤, 保存于4℃冰箱中备用。

1.2.2 分组、造模及给药: 适应性喂养7 d后, 将36只SPF级C57BL/6雄鼠随机分为正常组(Control)、模型组(DSS)、美沙拉嗪组(5-Amino Salicylic Acid, 5-ASA)、黄连厚朴汤低剂量组(HHD-L)、黄连厚朴汤低剂量组(HHD-M)及黄连厚朴汤低剂量组(HHD-H)。除Control组小鼠自由饮用纯净水外, 其余各组分别自由饮用3% DSS溶液7 d, 诱导UC模型^[12]。各组于造模前0.5 h开始灌胃给药, 参考相关文献^[9]以及课题组前期研究设定HHD-L组、HHD-M组、HHD-H组分别以2.5、5、10 g/kg(相当于临床等效剂量的1、2、4倍)进行灌胃, 5-ASA组给予0.52 g/kg美沙拉嗪混悬液灌胃, Control组和DSS组小鼠给予等量生理盐水灌胃, 各组均每日给药1次, 持续7 d。

1.2.3 一般情况评价与疾病活动指数评分: 每天观察并记录各组小鼠体精神状况、毛色、体质量变化、粪便性状及便血程度。按照表1标准进行疾病活动指数(disease activity index, DAI)评分^[13], 以评估疾病活动情况, 计算方法如下: DAI评分 = (体质量下降百分率评分+粪便性状评分+粪便隐血情况评分)/3。

1.2.4 结肠长度测量及样本收集: 末次给药后小鼠禁食不禁水12 h, 用10%水合氯醛腹腔注射(0.3 mL/100 g)麻醉小鼠, 摘眼球取血, 于4℃ 3000 r/min离心10 min, 取上清, -80℃冰箱保存待测。取血结束后, 脱颈椎处死, 剥离结肠, 测量各组小鼠回盲部到整个结肠长度。测量结束后, 剪开肠腔, 洗净内容物, 进行结肠黏膜损伤指数(colon mucosa damage index, CMDI)评分; 取近肛门端2 cm结肠组织, 放入4%多聚甲醛固定, 用于结肠组织的病理形态学分析; 剩余结肠组织洗净后置于-80℃冻存, 用于Western blot试验。

1.2.5 CMDI评分: 按“1.2.4”项方法分离结肠, 剖开洗净

表 1 DAI评分标准

评分	体质量下降率/%	粪便性状	粪便隐血
0	无	正常	阴性
1	1-5	粪便成形, 但易粘附	弱阳性
2	5-10	半成形或软便	阳性
3	10-15	粪便成泥浆状	强阳性
4	> 15	腹泻, 粪便粘附于肛门	便血

DAI: 疾病活动指数.

后, 用滤纸吸干, 将结肠平铺于冰盒上, 肉眼观察结肠大体形态, 按表2评分标准^[14]进行结肠黏膜损伤评分.

1.2.6 HE染色法观察小鼠结肠组织病理变化: 按“1.2.4”项方法将小鼠结肠组织固定, 经梯度乙醇脱水、石蜡包埋、切片、HE染色后, 在光学显微镜下从隐窝结构损伤程度、炎症细胞浸润及炎症损伤深度三方面观察结肠病理改变情况, 按表3评分标准^[15]进行组织病理学评分.

1.2.7 ELISA法检测血清炎症因子水平: 按“1.2.4”项方法制备血清, 依据ELISA试剂盒步骤操作并计算血清中炎症因子IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平.

1.2.8 Western blot法检测结肠组织中NLRP3和caspase-1蛋白表达水平: 将各组小鼠结肠组织剪成小块, 加入裂解液, 冰上研磨提取总蛋白, BCA法测定蛋白浓度. 用10%聚丙烯酰胺凝胶电泳分离蛋白, 电泳完成后, 将蛋白从凝胶上转至聚偏二氟乙烯膜上, 5%脱脂牛奶封闭, 在4℃条件下孵育一抗NLRP3(1:1000)和Caspase-1(1:2000), 过夜, PBST洗膜后, IgG-HRP二抗(1:2000)与一抗室温共同孵育1 h, 加入化学发光试剂, 使用凝胶成像系统进行曝光显影. 利用Image J软件对蛋白条带灰度值进行分析, 以GAPDH(1:5000)为内参, 以目的蛋白与内参蛋白的灰度比值表示其相对表达量.

统计学处理 采用SPSS 22.0进行数据统计与分析, 计量数据以平均数 $\pm$ 标准差(mean $\pm$ SD)表示, 多组间比较, 采用单因素方差分析; 两组间比较, 采用LSD-*t*检验和Dunnett-*t*检验. 以 $P<0.05$ 认为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 HDD对各组小鼠DAI评分的影响 实验过程中, Control组小鼠每日精神状态良好, 活动灵敏, 排便正常, 粪便呈棕黑色麦粒状, 体质量呈缓慢上升趋势. 除Control组外, 各组小鼠从实验第3天起出现精神减退, 活动减少, 便溏、腹泻, 体质量下降等症状, 在实验第4-7天各组小鼠疾病症状呈每日加重趋势. 根据小鼠体重和粪便情况进行DAI评分, 如图1示, Control组每日DAI评分均为0分, DSS组、HDD各剂量组及5-ASA组DAI评分逐日

增加. 实验第7天, 与Control组相比, DSS组DAI评分显著升高($P<0.01$), 与DSS组比较, HDD各剂量组和5-ASA组小鼠DAI评分均显著降低($P<0.01$).

2.2 HDD对各组小鼠结肠长度和CMDI评分的影响 图2A示, 与Control组比较, DSS组小鼠结肠长度显著缩短($P<0.01$); 与DSS组比较, HDD各剂量组和5-ASA组小鼠结肠长度明显恢复($P<0.05$ 或 $P<0.01$). 图2B示, 与Control组比较, DSS组小鼠的结肠黏膜CMDI评分显著升高($P<0.01$); 与DSS组比较, HDD各剂量组和5-ASA组均能降低CMDI评分, 其中HDD-M组、HDD-H及5-ASA组具有统计学差异($P<0.05$ 或 $P<0.01$).

2.3 HDD对各组小鼠结肠组织病理变化的影响 图3A示, Control组小鼠结肠黏膜与隐窝结构完整清晰, 可见大量杯状细胞, 无明显炎症浸润; DSS组小鼠结肠黏膜结构严重损坏, 基本无结构完整的隐窝, 杯状细胞丢失, 黏膜下层及浆膜层可见大量炎症细胞浸润; 与DSS组相比, HDD-L组、HDD-M组可见多处黏膜中断和隐窝结构破坏, 结肠黏膜及黏膜下层仍见多数炎症细胞浸润, 但炎症细胞浸润程度稍低于DSS组; HDD-H组和5-ASA组组织病理改善明显, 黏膜较连续完整、隐窝结构基本正常、杯状细胞数目较多、炎症细胞浸润程度及损伤深度明显减轻. 根据评分标准对HE染色结果进行评分, 结果如图3B示, 与Control组比较, DSS组小鼠结肠组织病理学评分显著升高($P<0.01$), 与DSS组比较, HDD各剂量组组织病理学评分均有降低, 但低剂量组评分差异无统计学意义, HDD-H组与5-ASA组组织病理学评分降低最为显著($P<0.01$).

2.4 HDD对各组小鼠血清中炎症因子表达的影响 图4示, 与Control组相比, DSS组小鼠血清中IL-1 β 、IL-6和TNF- α 的水平显著增高($P<0.01$); 与DSS组相比, HDD各剂量组和5-ASA组血清IL-1 β 、IL-6和TNF- α 均明显下降($P<0.05$ 或 $P<0.01$).

2.5 HDD对各组小鼠结肠组织中NLRP3和caspase-1蛋白表达的影响 图5示, 与Control组相比, DSS组小鼠结肠组织中NLRP3、Caspase-1蛋白表达水平均显著增加

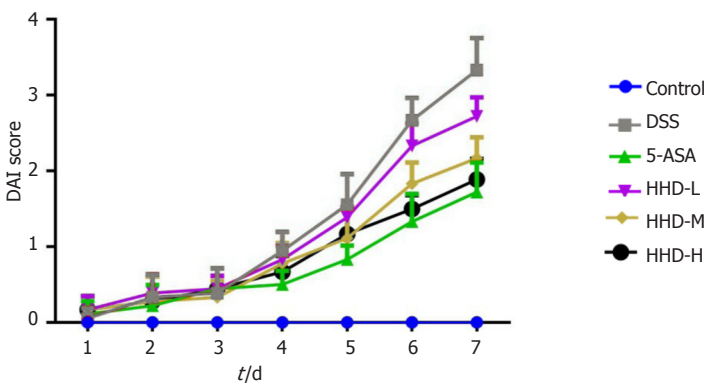
表 2 CMDI评分标准

评分	标准
0	没有损坏
1	局部充血, 无溃疡及坏死
2	肠壁充血和增厚, 但无溃疡
3	有1处小面积溃疡或坏死
4	有2处或多处小面积溃疡或坏死
5	沿肠壁多位点溃疡范围 > 1 cm(溃疡范围的最大直径)
6-10	溃疡或坏死 > 2 cm或以上, 每增加1 cm长度增加1分

CMDI: 结肠黏膜损伤指数.

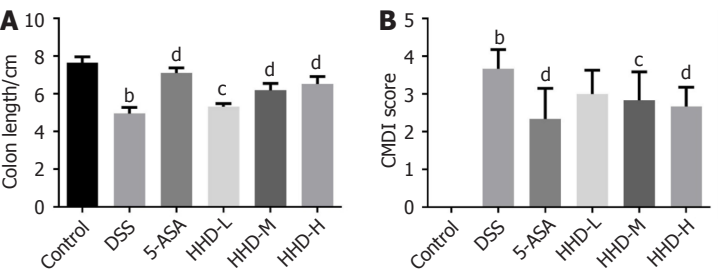
表 3 组织病理学评分标准

评分	隐窝损伤	炎性细胞浸润	炎症损伤深度
0	无	无	无
1	1/3隐窝被损坏	轻度	黏膜
2	2/3隐窝被损坏	中度	黏膜及黏膜下层
3	隐窝缺失, 但表面有上皮细胞存在	重度	透壁
4	隐窝和表面上皮均丢失		



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i6.221 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 1 HHD对各组小鼠DAI评分的影响. 数据表示为mean ± SD, $n = 6$, ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ vs Control组; ^c $P < 0.05$, ^d $P < 0.01$ vs DSS组. Control: 正常组; DSS: 模型组; 5-ASA: 美沙拉嗪组; HHD-L: 黄连厚朴汤低剂量组; HHD-M: 黄连厚朴汤中剂量组; HHD-H: 黄连厚朴汤高剂量组. DAI: 疾病活动指数.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i6.221 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 2 HHD对各组小鼠结肠长度和CMDI评分的影响. A: 各组小鼠的结肠长度; B: 各组小鼠的CMDI评分. 数据表示为mean ± SD, $n = 6$, ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ vs Control组; ^c $P < 0.05$, ^d $P < 0.01$ vs DSS组. Control: 正常组; DSS: 模型组; 5-ASA: 美沙拉嗪组; HHD-L: 黄连厚朴汤低剂量组; HHD-M: 黄连厚朴汤中剂量组; HHD-H: 黄连厚朴汤高剂量组. CMDI: 结肠黏膜损伤指数.

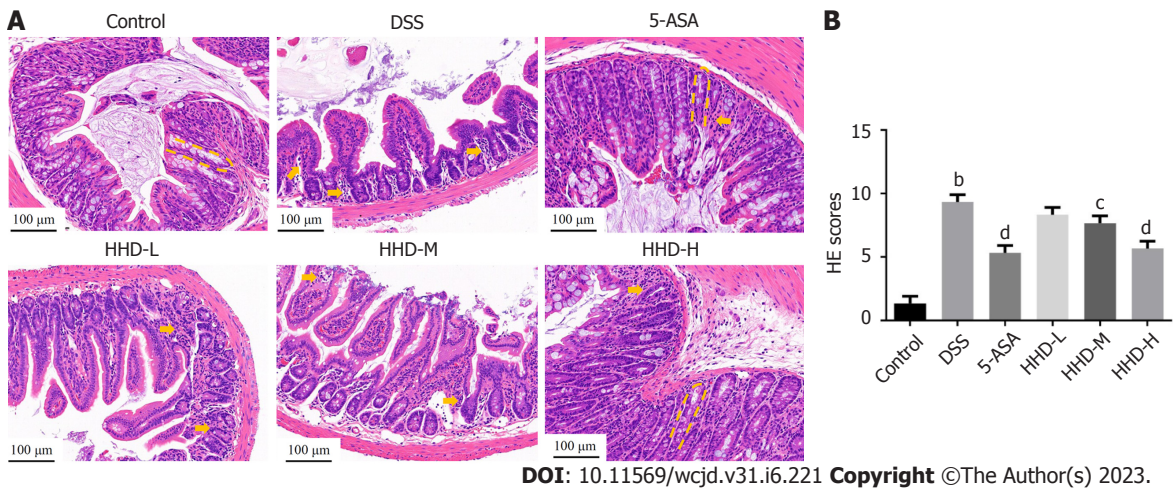


图 3 HHD对各组小鼠结肠组织病理变化的影响。A: 各组小鼠结肠组织的HE染色图($\times 200$)(黄色箭头表示炎症浸润, 黄色U形虚线代表隐窝); B: 各组小鼠结肠组织病理学评分。数据表示为mean $\pm$ SD, $n = 3$, $^bP < 0.05$, $^dP < 0.01$ vs Control组; $^cP < 0.05$, $^dP < 0.01$ vs DSS组。Control: 正常组; DSS: 模型组; 5-ASA: 美沙拉嗪组; HHD-L: 黄连厚朴汤低剂量组; HHD-M: 黄连厚朴汤中剂量组; HHD-H: 黄连厚朴汤高剂量组。

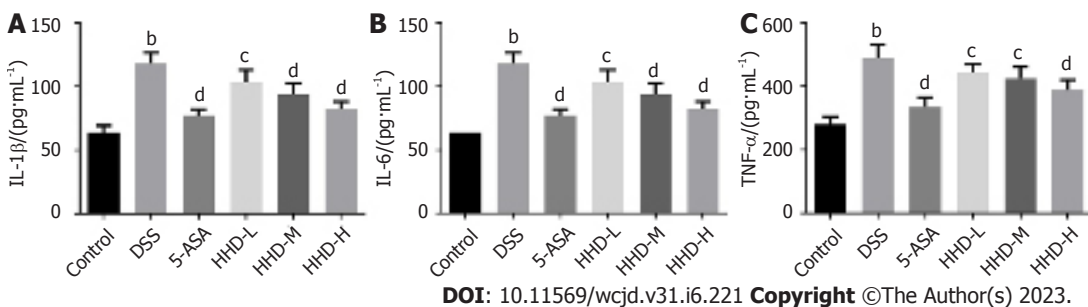


图 4 HHD对各组小鼠血清中炎症细胞因子水平的影响。A: 各组小鼠血清中IL-1β的水平; B: 各组小鼠血清中IL-6的水平; C: 各组小鼠血清中TNF-α的水平。数据表示为mean $\pm$ SD, $n = 6$, $^bP < 0.05$, $^dP < 0.01$ vs Control组; $^cP < 0.05$, $^dP < 0.01$ vs DSS组。Control: 正常组; DSS: 模型组; 5-ASA: 美沙拉嗪组; HHD-L: 黄连厚朴汤低剂量组; HHD-M: 黄连厚朴汤中剂量组; HHD-H: 黄连厚朴汤高剂量组。IL-1β: 白细胞介素1β; IL-6: 白细胞介素6; TNF-α: 肿瘤坏死因子α。

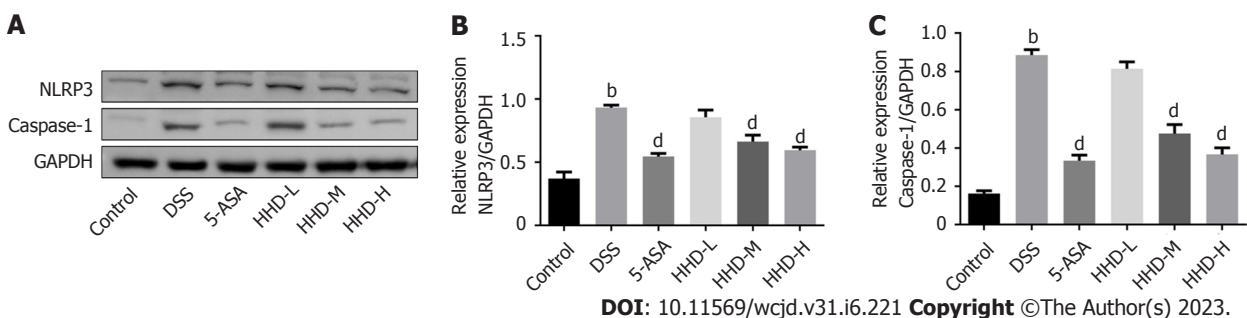


图 5 HHD对各组小鼠结肠组织中NLRP3和Caspase-1蛋白表达的影响。A: 各组小鼠结肠组织NLRP3和Caspase-1蛋白表达电泳; B: 各组小鼠结肠组织中NLRP3蛋白表达水平; C: 各组小鼠结肠组织中Caspase-1蛋白表达水平。数据表示为mean $\pm$ SD, $n = 6$, $^bP < 0.05$, $^dP < 0.01$ vs Control组; $^cP < 0.05$, $^dP < 0.01$ vs DSS组。Control: 正常组; DSS: 模型组; 5-ASA: 美沙拉嗪组; HHD-L: 黄连厚朴汤低剂量组; HHD-M: 黄连厚朴汤中剂量组; HHD-H: 黄连厚朴汤高剂量组。NLRP3: NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3; Caspase-1: 半胱氨酸天冬氨酸蛋白水解酶1; GAPDH: 甘油醛-3-磷酸脱氢酶。

($P < 0.01$); 与DSS组相比, HHD-M、HHD-H组及5-ASA组结肠组织NLRP3、Caspase-1蛋白表达水平显著降低($P < 0.01$), HHD-L组差异无统计学意义。

3 讨论

中医将溃疡性结肠炎归属于“久痢、泄泻、肠癖”等病范畴^[16]。众多医家认为本病在活动期的病因病机与湿

热关系密切。机体感受湿热之邪, 湿热壅滞大肠, 气血郁积不通, 内溃而成疡, 表现为腹痛; 湿热蕴结, 气血凝滞腐败, 脂膜血络受伤而发为脓血便; 湿热下注而表现为腹泻、里急后重不适^[17]。故UC活动期以大肠湿热证最为常见^[18], 治则以清利大肠湿热为主, 辅以理气、活血之法。黄连厚朴汤中黄连味苦性寒, 具有清热燥湿止痢之效, 厚朴味苦性温, 具有行气燥湿除满之功, 两药相伍, 寒热并用, 在增强燥湿之效的同时而降低黄连苦寒之性, 是治疗大肠湿热型UC常用药对^[8]。本实验结果显示, 相较于模型组, 黄连厚朴汤治疗后, 各剂量组小鼠DAI评分更低, 结肠长度更长, CMDI 评分更低, HE染色见隐窝结构有所恢复, 炎性细胞浸润程度和损伤深度得到改善, 组织病理学评分更低, 说明黄连厚朴汤能改善DSS诱导的UC小鼠肠道损伤症状, 具有治疗UC的潜力。

NLRP3炎症小体是由多个蛋白组成的复合物, 是炎症反应中的重要组成, 与UC等多种炎症性疾病发生有关。已有研究表明^[19], NLRP3炎症小体在促炎细胞因子的分泌和激活中起重要作用。炎症状态下, NLRP3炎症小体一旦被激活, 首先诱导半胱氨酸天冬氨酸特异性蛋白酶1前体活化, 使其转换为具有活性的形式Caspase-1, 具有活性的Caspase-1再裂解其他前体炎症分子产生具有活性的炎性细胞因子, 如IL-1 β 和IL-18^[20], 这些炎性细胞因子被证实为对诱发炎症肠病发病及导致其活动性加重等方面具有重要的意义^[21]。IL-1 β 能通过自分泌或旁分泌刺激其他促炎细胞因子产生, 激活补体, 促进内皮-白细胞黏附分子表达, 趋化中性粒细胞等进入肠道病变部位, 加重UC肠道炎症^[22]; IL-18是细胞免疫的启动子, 一方面通过增强T细胞介导的炎症, 直接促进炎症期间杯状细胞障碍, 破坏黏膜屏障, 另一方面IL-18通过上调TNF- α 和IL-6等炎症因子发挥促炎作用^[23]; TNF- α 作用于肠上皮细胞, 诱导趋化因子以及协助炎性细胞的浸润, 放大局部炎症级联反应, 引发肠上皮细胞的损伤与坏死^[24]; IL-6过量表达, 促进辅助性T细胞17的分化, 导致辅助性T细胞17与调节性T细胞比例失衡, 加剧IL-1 β 、TNF- α 等促炎细胞因子产生^[25]; 研究证实, UC患者较正常人血清促炎细胞因子IL-1 β 、IL-6及TNF- α 水平显著上升^[26,27]。动物实验研究发现, 参苓白术散、黄芩汤、消痢止痢汤通过降低UC小鼠血清中IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的水平^[28-30]发挥治疗作用。上述研究与本实验结果相符。本实验模型组小鼠血清中促炎细胞因子IL-1 β 、IL-6及TNF- α 水平显著高于正常组, 黄连厚朴汤干预后上述炎症因子水平明显下降。提示, 黄连厚朴汤可降低促炎细胞因子IL-1 β 、IL-6及TNF- α 的分泌水平, 从而减轻UC诱导的炎症反应。越来越多的研究表明, 中药复方及单体成分能够通过调控NLRP3活化及其下游相关炎症因子分泌发挥治疗UC的

作用, 如黄芩汤通过调节NLRP3/Caspase-1信号通路, 减少血清中IL-6、IL-1 β 、TNF- α 的表达, 从而改善DSS小鼠的肠道损伤症状及肠黏膜的炎症浸润^[29]; 健脾益肠散可有效抑制NLRP3炎症小体信号通路的激活, 进而调控促炎细胞因子IL-1 β 、IL-18的释放以缓解UC炎症反应^[31]; 汉黄芩素治疗UC的作用机制与抑制NLRP3信号通路炎症反应, 抑制巨噬细胞分泌炎症因子, 减少炎症反应有关^[19]。本实验结果显示, DSS诱导的UC模型小鼠结肠组织NLRP3、Caspase-1蛋白表达较正常组明显上调, 说明UC模型小鼠存在NLRP3炎症小体信号通路的活化, 黄连厚朴汤干预后, 各剂量组小鼠结肠组织NLRP3、Caspase-1蛋白表达均有不同程度的下降, 其中中、高剂量组与模型组比较具有统计学差异, 提示抑制NLRP3炎症小体激活可能是黄连厚朴汤改善UC症状的重要作用机制之一。

4 结论

综上所述, 本研究提示HHD可能通过抑制NLRP3炎症小体活化, 降低结肠组织中NLRP3与Caspase-1的蛋白表达, 减少血清中促炎细胞因子IL-1 β 、IL-6及TNF- α 的分泌水平, 从而改善DSS诱导的UC小鼠症状, 发挥治疗作用。

文章亮点

实验背景

黄连厚朴汤(Huanglian Houpo Decoction, HHD)为治疗伤寒所致大便自利不止的经典方剂。现代药理研究证实HHD中的组成药物黄连、厚朴及其有效成分均能改善溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)模型动物炎症损伤。当前研究发现, 核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(nucleotide binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3)炎症小体是治疗UC的潜在靶点, 但HHD治疗UC的作用机制是否与其调控NLRP3炎症小体信号通路相关, 还有待进一步研究。

实验动机

本实验从NLRP3炎症小体角度出发, 探讨HHD的作用机制, 以期临床更好地应用该方提供科学依据。

实验目标

本实验通过观察HHD对葡聚糖硫酸钠(dextran sodium sulfate, DSS)诱导形成的UC模型小鼠中NLRP3炎症小体信号通路的影响, 探究HHD治疗UC的作用机制。

实验方法

本实验构建了DSS诱导的UC小鼠模型, 并给予不同剂量的HHD治疗, 收集血清和结肠组织, 通过组织学、生化

以及Western blot检测评估HHD对UC小鼠疾病活动指数(disease activity index, DAI)、结肠长度、结肠黏膜损伤指数(colon mucosa damage index, CMDI)、结肠组织病理变化、血清中炎症因子水平以及结肠组织NLRP3信号通路相关蛋白表达水平的影响。

实验结果

HHD能降低UC模型小鼠的DAI和CMDI评分、恢复结肠长度、改善结肠组织病理变化、降低血清中促炎细胞因子白细胞介素1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)及肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor, TNF- α)的表达以及下调结肠组织中NLRP3与半胱氨酸天冬氨酸蛋白水解酶1的蛋白表达。

实验结论

HHD可能通过抑制NLRP3炎性小体活化,降低血清中促炎细胞因子IL-1 β 、IL-6及TNF- α 的分泌水平,从而改善DSS诱导的UC小鼠症状,发挥治疗作用。

展望前景

本研究为HHD的临床应用提供了实验依据。但本研究仅从整体实验观察了HHD对UC小鼠NLRP3炎症小体信号通路相关蛋白的影响,今后应进一步开展细胞实验对其作用机制进行深入探讨。

5 参考文献

- 1 夏子健,李亚桐,刘晓露,梅志刚,赵旭,方凯歌,付洋.槐蓼方调控NLRP3/Caspase-1通路抗溃疡性结肠炎损伤的机制研究. *中草药* 2021; 52: 7221-7228 [DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.23.016]
- 2 Rabbenou W, Ullman TA. Risk of Colon Cancer and Recommended Surveillance Strategies in Patients with Ulcerative Colitis. *Gastroenterol Clin North Am* 2020; 49: 791-807 [PMID: 33121696 DOI: 10.1016/j.gtc.2020.08.005]
- 3 Olén O, Erichsen R, Sachs MC, Pedersen L, Halfvarson J, Askling J, Ekblom A, Sørensen HT, Ludvigsson JF. Colorectal cancer in ulcerative colitis: a Scandinavian population-based cohort study. *Lancet* 2020; 395: 123-131 [PMID: 31929014 DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32545-0]
- 4 Zhen Y, Zhang H. NLRP3 Inflammasome and Inflammatory Bowel Disease. *Front Immunol* 2019; 10: 276 [PMID: 30873162 DOI: 10.3389/fimmu.2019.00276]
- 5 Ranson N, Veldhuis M, Mitchell B, Fanning S, Cook AL, Kunde D, Eri R. NLRP3-Dependent and -Independent Processing of Interleukin (IL)-1 β in Active Ulcerative Colitis. *Int J Mol Sci* 2018; 20 [PMID: 30583612 DOI: 10.3390/ijms20010057]
- 6 刘玉晖,容子玲,朱洪杨,李玉婷,游宇.基于NLRP3炎症小体探讨参苓白术散治疗溃疡性结肠炎的作用机制. *中国中药杂志* 2022; 47: 5863-5871 [DOI: 10.19540/j.cnki.jcmm.20220630.401]
- 7 Akkol EK, Karpuz B, Sobarzo-Sánchez E, Khan H. A phytopharmacological overview of medicinal plants used for prophylactic and treatment of colitis. *Food Chem Toxicol* 2020; 144: 111628 [PMID: 32738379 DOI: 10.1016/j.fct.2020.111628]
- 8 许琳,王凤云,李娟娟,张佳琪,张泽丹,唐旭东.基于数据挖掘的国医大师治疗溃疡性结肠炎用药规律研究. *中国中医药信息杂志* 2021; 28: 14-19 [DOI: 10.19879/j.cnki.1005-5304.202002309]

- 9 王佳俊,杨显娟,王立映,付尹,王建.黄连厚朴汤改善溃疡性结肠炎的网络药理学机制分析. *中国实验方剂学杂志* 2022; 28: 217-224 [DOI: 10.13422/j.cnki.syfx.20220711]
- 10 杨显娟,付尹,王佳俊,王建,肖琳莹,徐卓,王立映,龚道银.黄连-厚朴配伍抑制PI3K/Akt信号通路改善TNBS诱导的大鼠溃疡性结肠炎研究. *中草药* 2021; 52: 4587-4597 [DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.15.017]
- 11 杨显娟,付尹,王建,李红燕,王立映,王佳俊,龚道银.黄连-厚朴配伍对溃疡性结肠炎模型大鼠的保护作用及对凋亡因子的影响. *中国实验方剂学杂志* 2020; 26: 83-91 [DOI: 10.13422/j.cnki.syfx.20202238]
- 12 黄钰淇,姬永宽,陈国森,梁锦婷,张铃奥,刘果.慢渍宁方对溃疡性结肠炎小鼠炎症因子表达及肠道菌群的影响. *中国实验方剂学杂志* 2022; 28: 86-95 [DOI: 10.13422/j.cnki.syfx.20220601]
- 13 Maruta K, Watanabe C, Hozumi H, Kurihara C, Furuhashi H, Takajo T, Okada Y, Shirakabe K, Higashiyama M, Komoto S, Tomita K, Nagao S, Ishizuka T, Miura S, Hokari R. Nicotine treatment ameliorates DSS-induced colitis by suppressing MAdCAM-1 expression and leukocyte recruitment. *J Leukoc Biol* 2018; 104: 1013-1022 [PMID: 29901817 DOI: 10.1002/JLB.3A0717-304R]
- 14 党全伟,钟鑫,郭晓燕.清热除湿方对溃疡性结肠炎小鼠的治疗作用. *中医研究* 2022; 35: 66-71 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-6910.2022.07.17]
- 15 Shi J, Du P, Xie Q, Wang N, Li H, Smith EE, Li C, Liu F, Huo G, Li B. Protective effects of tryptophan-catabolizing *Lactobacillus plantarum* KLDS 1.0386 against dextran sodium sulfate-induced colitis in mice. *Food Funct* 2020; 11: 10736-10747 [PMID: 33231244 DOI: 10.1039/d0fo02622k]
- 16 何碧霞,朱廷涛.中医药治疗溃疡性结肠炎研究进展. *新中医* 2020; 52: 21 [DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2020.13.006]
- 17 周一多,易浩然,贾明艳,张全辉,晏燕.清热燥湿类经典方剂治疗溃疡性结肠炎的研究进展. *实用中西医结合临床* 2022; 22: 126-128 [DOI: 10.13638/j.issn.1671-4040.2022.04.038]
- 18 郑安锐,顾园,王品发,滕小军,胡晓岚,胡起茂,廖艳林,朱允庆,薛莎,齐云.溃疡性结肠炎的中医证候与内镜分型及黏膜组织分期的相关性研究. *时珍国医国药* 2022; 33: 2209-2210 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2022.09.46]
- 19 陆璐,刘宇婧,李璇,徐汉辰,季光.基于NLRP3相关炎症反应和肠道黏膜屏障功能探究汉黄芩素治疗溃疡性结肠炎小鼠的作用机制. *中华中医药杂志* 2022; 37: 5992-5999
- 20 张海明,梁凤霞,杨胜兰,张君丽,袁昌劲,陈瑞.基于NLRP3炎症小体探讨中医药防治溃疡性结肠炎的机制. *中国中西医结合消化杂志* 2021; 29: 524-528 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-038X.2021.07.17]
- 21 Ma X, Di Q, Li X, Zhao X, Zhang R, Xiao Y, Li X, Wu H, Tang H, Quan J, Wu Z, Xiao W, Chen W. Munronoid I Ameliorates DSS-Induced Mouse Colitis by Inhibiting NLRP3 Inflammasome Activation and Pyroptosis Via Modulation of NLRP3. *Front Immunol* 2022; 13: 853194 [PMID: 35865528 DOI: 10.3389/fimmu.2022.853194]
- 22 刘雨,施丽捷,杨洁,耿洁,柴士伟.化痰通阳方对溃疡性结肠炎大鼠血清IL-1 β 、IFN- γ 表达的影响. *现代中西医结合杂志* 2021; 30: 2063-2067, 2122 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2021.19.003]
- 23 刘慧泽,吴本升,王包晟,段正兰,冯泽宇,施国平,陶羽,周青,蒋峰,陈玉根.黄葵敛肠汤通过抑制炎症小体NLRP3改善葡聚糖硫酸钠诱导的小鼠溃疡性结肠炎. *中华中医药学刊* 2022; 40: 146-151+279-283 [DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2022.02.034]
- 24 谢子威,李鑫,谢碧岑,王勇力.白头翁汤调控细胞因子治疗溃疡性结肠炎作用机制研究进展. *中成药* 2021; 43: 2145-2148 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-1528.2021.08.031]
- 25 唐与浓,曹立霞,甘露,肖静.绿原酸对溃疡性结肠炎的治疗作用及对IL-6/STAT3信号通路的影响. *解剖科学进展* 2022; 28: 39-42 [DOI: 10.16695/j.cnki.1006-2947.2022.01.010]
- 26 范宜佳,刘珏,余炜杰.溃疡性结肠炎患儿血清炎症细胞因子水平变化及临床价值分析. *中国妇幼保健* 2022; 37: 2586-2589 [DOI: 10.1616/j.issn.1001-1528.2021.08.031]

- 10.19829/j.zgfybj.issn.1001-4411.2022.14.018]
- 27 曾微微, 麦联任, 张玲. 葛根芩连汤联合固肠止泻丸治疗溃疡性结肠炎的疗效及对血清IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平影响. 中华中医药学刊 2021; 39: 212-215 [DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2021.09.053]
 - 28 韩莹, 张岩, 杨德芳, 张春蕾, 王兴森, 赵晶, 季顺欣. 真人养脏汤治疗溃疡性结肠炎的临床疗效及其对疾病活动指数评分和血清炎症因子的影响. 临床和实验医学杂志 2019; 18: 936-939 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2019.09.012]
 - 29 孙娟, 蒋晓娟, 王亚东, 马克龙, 李姿慧, 王天城, 汪天明, 邵菁, 汪长中. 基于高通量转录组测序探讨参苓白术散缓解小鼠溃疡性结肠炎的作用机制. 中国中药杂志 2022; 47: 6155-6163 [DOI: 10.19540/j.cnki.cjmm.20220801.401]
 - 30 严宝飞, 许晨新, 陈灵, 刘圣金, 王迎, 刘嘉. 基于TLR2/MyD88/NF- κ B信号通路探讨黄芩汤对溃疡性结肠炎小鼠的治疗机制. 中药新药与临床药理 2022; 33: 727-735 [DOI: 10.19378/j.issn.1003-9783.2022.06.002]
 - 31 蔺晓源, 宁杭, 李开杨, 管洁, 王丽, 刘春宏, 刘杰民. 健脾益肠散对溃疡性结肠炎大鼠NLRP3/ASC/Caspase-1信号通路的影响. 中国实验方剂学杂志 2023; 1-10 [DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20230204]

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 © 2023 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

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

溃疡性结肠炎治疗后内镜下不同进展情况的预测因素

黄敏, 翁雅萍

黄敏, 翁雅萍, 杭州市第九人民医院消化内科 浙江省杭州市 310020

黄敏, 研究生, 医师, 研究方向为消化内科疾病诊治.

作者贡献分布: 黄敏主要负责研究方案实施、临床资料收集以及论文撰写; 翁雅萍负责制订研究目标、设计方案、研究指导、以及统计学数据处理.

通讯作者: 黄敏, 研究生, 医师, 310020, 浙江省杭州市钱塘区义隆路98号, 杭州市第九人民医院消化内科. huangm54@126.com

收稿日期: 2022-12-28

修回日期: 2023-02-25

接受日期: 2023-03-20

在线出版日期: 2023-03-28

Predictors of endoscopic progression of ulcerative colitis after treatment

Min Huang, Ya-Ping Weng

Min Huang, Ya-Ping Weng, Department of Gastroenterology, Hangzhou Ninth People's Hospital, Hangzhou 310020, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Min Huang, Postgraduate, Physician, Department of Gastroenterology, Hangzhou Ninth People's Hospital, No. 98 Yilong Road, Qiantang District, Hangzhou 310020, Zhejiang Province, China. huangm54@126.com

Received: 2022-12-28

Revised: 2023-02-25

Accepted: 2023-03-20

Published online: 2023-03-28

Abstract

BACKGROUND

Some proteins in stool and peripheral blood indexes are related to the prognosis of mucosal healing in patients with ulcerative colitis (UC). However, at present, the relationship between clinical indicators before UC treatment and

endoscopic progression after treatment is not completely clear. UC endoscopic index of severity (UCEIS) is an important tool to evaluate the therapeutic efficacy for UC, and it is comprised of three descriptors: Vascular morphology, bleeding, erosion and ulcer. In this study, we analyzed the factors affecting the endoscopic progression of UC after treatment so that clinicians could better predict the curative effect.

AIM

To identify the predictive factors for endoscopic progression of UC after treatment.

METHODS

A total of 156 UC patients admitted to the Ninth People's Hospital of Hangzhou were selected and divided into either a progression group or a non-progression group according to whether endoscopic progression occurred after treatment. The differences in various clinical indicators were compared between the two groups, and factors affecting endoscopic progression of UC after treatment were identified using a logistic regression model.

RESULTS

Serum albumin, C-reactive protein, and platelet volume at baseline differed significantly between the vascular morphology progression group and the non-progression group ($P < 0.05$). Lesion range, platelet volume, and platelet count at baseline were significantly different between the bleeding progression group and the non-progression group ($P < 0.05$). C-reactive protein (CRP) and erythrocyte sedimentation rate at baseline differed significantly between the erosion and ulcer progression group and the non-progression group ($P < 0.05$). Serum albumin, CRP, and platelet volume were significantly related to the progression of vascular morphology, platelet volume and platelet count were related to the progression of bleeding, and CRP and erythrocyte sedimentation rate were related to the

progression of erosion and ulcer in UC after treatment ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Serum albumin, CRP, platelet volume, platelet count, and erythrocyte sedimentation rate before UC treatment are related to different aspects of endoscopic progression of UC after treatment, and they have appreciated value in predicting the endoscopic progression of UC after treatment.

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Ulcerative colitis; Treatment; Progression; Clinical indicators

Citation: Huang M, Weng YP. Predictors of endoscopic progression of ulcerative colitis after treatment. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2023; 31(6): 230-237

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i6/230.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i6.230>

摘要

背景

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)患者粪便中部分蛋白、外周血实验室指标与黏膜愈合等预后有关。但目前关于UC治疗前各项临床指标与治疗前后内镜下进展的关系并未完全明确。UC内镜严重程度指数(UC endoscopic index of severity, UCEIS)是评估UC疗效的重要工具, 包含了血管形态、出血、糜烂与溃疡3个项目。本研究通过分析溃疡性结肠炎治疗后内镜下不同进展情况的因素, 以便临床医生更好的预测疗效。

目的

分析UC治疗后内镜下不同进展情况的预测因素。

方法

选择杭州市第九人民医院收治的UC患者156例, 按照治疗后内镜下血管形态、出血、糜烂与溃疡是否进展, 分为进展组与未进展组, 收集并比较两组各项临床指标的差异, 采用Logistic回归模型分析UC治疗后内镜下进展的影响因素。

结果

血管形态进展组与未进展组治疗前血清白蛋白、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)以及血小板体积比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。出血进展组与未进展组治疗前病变范围、血小板体积以及血小板计数比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。糜烂与溃疡进展组与未进展组治疗前CRP以及红细胞沉降率比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。血清白蛋白、CRP以及血小板体积与UC治疗后内镜下血管形态进展有关, 血小板

体积、血小板计数与出血进展有关, CRP、红细胞沉降率与糜烂与溃疡进展有关, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

结论

UC治疗前血清白蛋白、CRP、血小板体积、血小板计数以及红细胞沉降率与治疗前后内镜下不同项目进展有关, 且对预测内镜下进展有一定价值。

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 溃疡性结肠炎; 治疗; 进展; 临床指标

核心提要: 内镜下血管形态、出血、糜烂与溃疡是评估溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)进展的重要指标, 血清白蛋白、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)以及血小板体积为UC治疗后内镜下血管形态进展的影响因素, 血小板体积、血小板计数为出血进展的影响因素, CRP、红细胞沉降率为糜烂与溃疡进展的影响因素, 对临床早期预测预防干预有一定意义。

文献来源: 黄敏, 翁雅萍. 溃疡性结肠炎治疗后内镜下不同进展情况的预测因素. *世界华人消化杂志* 2023; 31(6): 230-237

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i6/230.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i6.230>

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种结直肠慢性、炎症性、非特异性疾病, 通常伴有里急后重、黏液脓血便伴腹痛以及腹泻等临床表现, 但尚未完全明确病因, 而且病情易反复发作, 导致治疗较为棘手^[1,2]。氨基水杨酸制剂、激素、硫嘌呤类药物等是既往治疗UC的重要药物, 其治疗目标为管控急性发作、改善临床症状、维持缓解以及促进黏膜愈合等^[3,4]。既往研究认为^[5,6], UC患者粪便中部分蛋白、外周血实验室指标与黏膜愈合等预后有关。但目前关于UC治疗前各项临床指标与治疗前后内镜下进展的关系并未完全明确。UC内镜严重程度指数(UC endoscopic index of severity, UCEIS)是评估UC疗效的重要工具, 包含了血管形态、出血、糜烂与溃疡3个项目^[7]。本研究通过分析溃疡性结肠炎治疗后内镜下不同进展情况的因素, 以便于临床医生更好的预测疗效。

1 材料和方法

1.1 材料 选择2019-01/2021-09杭州市第九人民医院收治的UC患者156例。纳入标准: (1)符合UC相关诊断标准^[8], 且处于活动期; (2)年龄 ≥ 18 岁; (3)有治疗前、治疗后1年肠镜检查结果; (4)女性患者非妊娠及哺乳期; (5)能够严

格遵医用药。排除标准: (1)合并恶性肿瘤、神经系统、内分泌系统等全身严重疾病; (2)合并自身免疫性疾病; (3)合并急性感染性疾病; (4)对UC治疗所用药物过敏; (5)合并其他肠道疾病(如缺血性肠炎等); (6)近4 wk内可能存在病毒感染、细菌感染等。本研究已获得院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法: 以UC相关共识意见中提出的治疗方法为基础^[8,9], 根据临床表现、病情活动性、实验室指标以及内镜检查等为患者制订个体化治疗策略, 主要内容如下: (1)氨基水杨酸制剂, 柳氮磺吡啶, 分次口服, (3-4) g/d; 美沙拉秦, 顿服或分次口服, (2-4) g/d; 美沙拉秦灌肠剂, 局部用药, (1-2)次/d, 每次(1-2) g; 美沙拉秦栓剂, 局部用药, (1-2)次/d, 每次(0.5-1.0) g; (2)糖皮质激素, 泼尼松, 口服或静脉给药, (0.75-1) mg/kg/d; (3)硫嘌呤类药物, 硫唑嘌呤, 口服, (1.5-2.5) mg/kg/d; (4)环孢素, 静脉给药, (2-4) mg/kg/d。 (5)联合用药。指的是使用上述药物数量 $\geq$ 两种。

1.2.2 临床资料收集: (1)基本资料: 包含性别、年龄、病程、临床类型(初发型、慢性复发型)、病变范围、疾病严重程度、疾病活动性以及治疗方法等。其中, 疾病严重程度采用改良Truelove和Witts分型判断, 分为轻度、中度以及重度; 疾病活动性采用改良梅奥评分判断, 包含便血、排便次数等4个项目, 总分0-12分, 得分与疾病活动度呈正比^[8]; (2)实验室指标: 包含治疗前血清白蛋白、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、血红蛋白、红细胞沉降率、白细胞计数、血小板体积、血小板计数等。

1.2.3 分组方法: 分别于治疗前、治疗后12 mo行结肠镜检查, 根据UCEIS评分中血管形态(0-2分)、出血(0-3分)、糜烂与溃疡(0-3分)3个项目进行分组, 若某位患者治疗后其中任何1个项目得分高于治疗前, 则判定为该组进展, 并以此为依据分为进展组与未进展组(如血管形态进展组、血管形态未进展组等)。

统计学处理 选择SPSS 26.0软件处理数据, 计数资料采用(mean $\pm$ SD)或M(Q1, Q3)表示, 组间比较行 t 检验或非参数检验; 计数资料采用例(%)表示, 组间比较行 χ^2 检验; 采用Logistic回归模型分析UC治疗后内镜下进展的关系, 并进一步采用受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic, ROC)分析临床指标预测治疗后进展价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般资料及内镜下进展情况 入选的156例UC患者中, 男94例, 62女例; 年龄(19-68)岁, 平均

(39.68 $\pm$ 14.05)岁; 临床类型: 初发型25例, 慢性复发型131例; 病变范围: 直肠33例, 左半结肠41例, 广泛结肠82例; 疾病严重程度: 轻度63例, 中度77例, 重度16例。治疗12 mo后, UCEIS血管形态进展为21例, 占比13.46%(21/156); UCEIS出血进展为28例, 占比17.95%(28/156); UCEIS糜烂与溃疡进展为37例, 占比23.72%(37/156)。

2.2 血管形态进展组与未进展组临床资料比较 形态进展组与未进展组治疗前血清白蛋白、CRP以及血小板体积比较, 差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

2.3 出血进展组与未进展组临床资料比较 出血进展组与未进展组治疗前病变范围、血小板体积以及血小板计数比较, 差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

2.4 糜烂与溃疡进展组与未进展组临床资料比较 糜烂与溃疡进展组与未进展组治疗前的CRP以及红细胞沉降率比较, 差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

2.5 治疗前临床指标与UC治疗后内镜下各项目进展的关系 将上述有统计学意义的变量纳入Logistic回归模型分析, 结果提示: 血清白蛋白、CRP以及血小板体积与UC治疗后内镜下血管形态进展有关, 血小板体积、血小板计数与出血进展有关, CRP、红细胞沉降率与糜烂与溃疡进展有关, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表4。

2.6 相关因素预测内镜下进展的价值 ROC分析结果提示, 相关因素对预测内镜下不同项目进展均有一定价值。见表5。

3 讨论

血清白蛋白由肝脏合成, 机体在炎症状态下血清白蛋白水平可出现下调, 且与血管通透性存在一定联系。既往认为, 处于活动期的UC因肠道炎症较强, 增加了血管内皮损伤及肠黏膜通透性, 再加上肝脏合成蛋白被抑制, 可导致血清白蛋白水平降低甚至出现低蛋白血症^[10]。除了反映UC活动性外, 有研究证实血清白蛋白亦可用于预测UC治疗结局, 但并未对结局细化后进一步分析^[11]。本研究结果发现, 血清白蛋白与UC治疗后内镜下血管形态进展有关, 血清白蛋白水平越高则血管形态更易进展, 而且其对预测治疗后血管形态进展具有一定预测价值, 分析原因可能为: UC治疗前血清白蛋白较高者, 肠道炎症及血管内皮损伤通常较轻, 因此无法发挥出良好的抗炎治疗效果, 进而导致血管形态进展。

CRP是一种反映感染或损伤的急性蛋白, 由肝细胞所合成, 其浓度可随着急性炎症的出现而急剧增高, 通常与UC严重程度相关^[12]。杨军^[13]研究认为, 治疗前CRP水平可用于预测UC药物治疗效果, CRP高表达患者美沙拉秦与益生菌联用的疗效差, 说明CRP水平高者疾病负担更重, 实现临床缓解更困难。国外另一项研究也认

表 1 血管形态进展组与未进展组临床资料比较[例(%)/(mean ± SD)/M(Q1, Q3)]

项目	进展组(n = 21)	未进展组(n = 135)	$\chi^2/t/Z$	P
性别			0.416	0.519
男	14(66.67)	80(59.26)		
女	7(33.33)	55(40.74)		
年龄(岁)	37.93 ± 10.50	39.95 ± 13.22	-0.668	0.505
病程(年)	1.30(0.94, 4.05)	1.42(0.12, 3.79)	0.984	0.183
临床类型			0.165	0.685
初发型	4(19.05)	21(15.56)		
慢性复发型	17(80.95)	114(84.44)		
病变范围			1.000	0.606
直肠	3(14.29)	30(22.22)		
左半结肠	5(23.81)	36(26.67)		
广泛结肠	13(61.90)	69(51.11)		
疾病严重程度			-0.420	0.674
轻度	8(38.10)	55(40.74)		
中度	10(47.62)	67(49.63)		
重度	3(14.28)	13(9.63)		
治疗前UCEIS评分(分)	4.02 ± 1.73	4.30 ± 1.95	-0.621	0.536
治疗前改良梅奥评分(分)	7.03 ± 2.40	6.82 ± 1.97	0.441	0.660
治疗方法			3.869	0.568
氨基水杨酸制剂	8(38.10)	69(51.11)		
糖皮质激素	10(47.62)	40(29.63)		
硫唑嘌呤	1(4.76)	13(9.63)		
环孢素	0(0)	3(2.22)		
糖皮质激素联合硫唑嘌呤	1(4.76)	7(5.19)		
氨基水杨酸制剂联合硫唑嘌呤	1(4.76)	3(2.22)		
血清白蛋白(g/L)	42.38 ± 6.19	35.54 ± 7.05	4.199	<0.001
CRP(mg/L)	3.01(0.78, 10.84)	8.56(2.03, 28.95)	-3.182	0.021
血红蛋白(g/L)	141.94 ± 25.66	143.16 ± 19.41	-0.209	0.836
红细胞沉降率(mm/h)	16.31(5.63, 39.28)	17.14(4.18, 36.46)	-0.842	0.182
白细胞计数($\times 10^9/L$)	6.62 ± 2.19	6.30 ± 1.75	0.752	0.453
血小板体积(fL)	9.64 ± 2.09	8.15 ± 2.61	2.492	0.014
血小板计数($\times 10^9/L$)	298.14 ± 102.90	301.45 ± 113.94	-0.125	0.900

UCEIS: 溃疡性结肠炎内镜严重程度指数; CRP: C-反应蛋白。

为CRP可用于预测UC治疗后内窥镜粘膜愈合和复发^[14]。本研究则换一个角度从治疗后进展为切入点进行分析, 结果发现CRP与UC治疗后内镜下血管形态以及糜烂与溃疡进展有关, 提示CRP低者更易进展, 而且其对预测治疗后血管形态以及糜烂与溃疡进展具有一定预测价值。分析原因可能为: 肠黏膜急慢性炎症、纤维化等为UC主要病理表现, 治疗前CRP增高说明存在较强急性炎症, 因此使用柳氮磺吡啶、美沙拉秦、泼尼松等药物过程中更易控制, 促使血管纹路恢复, 改善糜烂与溃疡, 而治疗前CRP水平低者则相反。

血小板是血常规中最常见的指标之一, 除了反映机体凝血、止血等主要功能外, 其作用还涉炎症、免疫等领域。既往研究发现血小板计数与导致UC治疗后复发

的危险因素, 血小板计数可用作UC复发的预测因子, 但该研究并未将治疗后内镜下不同表现展开分析^[15]。本研究结果发现, UC治疗前血小板计数与治疗前出血进展有关, 治疗前血小板计数高者更易发生内镜下出血进展。内镜下出血通常与肠黏膜血管内皮损伤有关, 血管内皮损伤可使骨髓巨核细胞增殖而激活血小板, 反之亦可认为UC治疗前血小板计数高者肠黏膜血管内皮损伤范围更大、更严重, 更易出血进展。而血小板体积方面, 既往研究发现其与UC疾病活动度存在关联^[16]。但其与UC疗效的相关性则鲜有报道。本研究结果发现, 治疗前血小板体积与UC治疗后内镜下血管形态进展以及出血进展有关, 血小板体积愈大则更易进展, 而且其对治疗后血管形态进展以及出血进展具有一定预测价值。分析

表 2 出血进展组与未进展组临床资料比较[例(%)/(mean ± SD)/M(Q1, Q3)]

项目	进展组(n = 28)	未进展组(n = 128)	χ^2 /t/Z	P
性别			0.003	0.956
男	17(60.71)	77(60.16)		
女	11(39.29)	51(39.84)		
年龄(岁)	40.15 ± 17.02	39.58 ± 10.58	0.170	0.866
病程(年)	1.24(0.58, 4.63)	1.30(0.64, 4.15)	0.217	0.702
临床类型			0.077	0.782
初发型	4(14.29)	21(16.41)		
慢性复发型	24(85.71)	107(83.59)		
病变范围			30.542	<0.001
直肠	2(7.14)	31(24.22)		
左半结肠	19(67.86)	22(17.19)		
广泛结肠	7(25.00)	75(58.59)		
疾病严重程度			-0.261	0.794
轻度	10(35.71)	53(41.41)		
中度	16(57.14)	61(47.66)		
重度	2(7.14)	14(10.94)		
治疗前UCEIS评分(分)	4.10 ± 1.50	4.30 ± 1.34	-0.700	0.485
治疗前改良梅奥评分(分)	7.14 ± 2.09	6.78 ± 2.47	0.717	0.475
治疗方法			5.602	0.347
氨基水杨酸制剂	18(64.29)	59(46.09)		
糖皮质激素	5(17.86)	45(35.16)		
硫唑嘌呤	3(10.71)	11(8.59)		
环孢素	0(0)	3(2.34)		
糖皮质激素联合硫唑嘌呤	2(7.14)	6(4.69)		
氨基水杨酸制剂联合硫唑嘌呤	0(0)	4(3.13)		
血清白蛋白(g/L)	38.74 ± 8.12	35.90 ± 6.70	1.953	0.053
CRP(mg/L)	7.53(1.05, 23.12)	7.89(0.92, 24.63)	-0.302	0.720
血红蛋白(g/L)	140.57 ± 29.32	143.53 ± 20.17	-0.446	0.659
红细胞沉降率(mm/h)	17.02(6.01, 40.12)	17.23(4.85, 34.97)	-0.605	0.315
白细胞计数($\times 10^9$ /L)	6.17 ± 2.60	6.38 ± 1.90	-0.404	0.688
血小板体积(fL)	9.38 ± 3.16	8.13 ± 2.70	2.150	0.033
血小板计数($\times 10^9$ /L)	381.69 ± 172.05	283.35 ± 129.30	2.853	0.007

UCEIS: 溃疡性结肠炎内镜严重程度指数; CRP: C-反应蛋白.

原因可能为UC内镜下血管纹路、出血均与机体炎症强度以及血管损伤有关, 治疗前血小板体积大说明存在严重炎症反应及血管损伤, 导致治疗后进展风险更大.

红细胞沉降率为在一定条件下红细胞的迁移速度, 红细胞沉降率越高说明机体炎症反应越严重, 既往认为其与UC内镜下严重程度密切相关^[12]. 红细胞沉降率除了可用于评估UC病情严重程度外, 李鸣涛等^[17]研究发现, 入院时红细胞沉降率>40 mm/h可预测糖皮质激素治疗重度UC的疗效. 曾毅等^[18]也认为治疗前红细胞沉降率可预测UC治疗1年后肠黏膜愈合情况. 本研究结果则发现, UC治疗前红细胞沉降率与糜烂与溃疡进展有

关, 而且红细胞沉降率越低越易进展. 分析原因可能为红细胞沉降率高者炎症反应越严重, 对药物的治疗反应更好, 内镜下糜烂与溃疡改善越佳, 且更不易进展; 如果UC患者红细胞沉降率较低, 同时伴有糜烂与溃疡, 有时还存在感染、纤维化以及缺血等, 导致治疗后糜烂与溃疡更易进展.

4 结论

综上所述, 治疗前血清白蛋白、CRP、血小板体积、血小板计数以及红细胞沉降率与UC治疗后内镜下不同项目进展相关, 且对预测内镜下进展有一定价值.

表 3 糜烂与溃疡进展组与未进展组临床资料比较[例(%)]/(mean ± SD)/M(Q1, Q3)]

项目	进展组(n = 37)	未进展组(n = 119)	$\chi^2/t/Z$	P
性别			0.248	0.618
男	21(56.76)	73(61.34)		
女	16(43.24)	46(38.66)		
年龄(岁)	37.92 ± 15.02	40.23 ± 9.58	-0.881	0.383
病程(年)	1.19(0.47, 4.83)	1.30(0.34, 4.11)	0.720	0.302
临床类型			0.302	0.583
初发型	7(18.92)	18(15.13)		
慢性复发型	30(81.08)	101(84.87)		
病变范围			1.730	0.421
直肠	9(24.32)	24(20.17)		
左半结肠	12(32.43)	29(24.37)		
广泛结肠	16(43.24)	66(55.46)		
疾病严重程度			-1.534	0.125
轻度	11(29.73)	52(43.70)		
中度	21(56.76)	56(47.06)		
重度	5(13.51)	11(9.24)		
治疗前UCEIS评分(分)	4.38 ± 1.35	4.23 ± 1.00	0.625	0.535
治疗前改良梅奥评分(分)	7.07 ± 2.19	6.78 ± 2.70	0.595	0.553
治疗方法			8.185	0.146
氨基水杨酸制剂	17(45.95)	60(50.42)		
糖皮质激素	11(29.73)	39(32.77)		
硫唑嘌呤	7(18.92)	7(5.88)		
环孢素	1(2.70)	2(1.68)		
糖皮质激素联合硫唑嘌呤	0(0)	8(6.72)		
氨基水杨酸制剂联合硫唑嘌呤	1(2.70)	3(2.52)		
血清白蛋白(g/L)	34.73 ± 10.22	36.99 ± 9.73	-1.219	0.225
CRP(mg/L)	2.35(0.57, 13.63)	11.74(6.27, 29.30)	7.059	<0.001
血红蛋白(g/L)	143.03 ± 30.47	142.99 ± 19.71	0.006	0.995
红细胞沉降率(mm/h)	12.07(4.67, 31.02)	19.84(7.33, 40.19)	5.204	0.002
白细胞计数($\times 10^9/L$)	6.20 ± 1.83	6.39 ± 2.05	-0.505	0.615
血小板体积(fL)	8.98 ± 1.79	8.56 ± 2.40	1.143	0.256
血小板计数($\times 10^9/L$)	289.99 ± 150.82	304.42 ± 117.48	-0.534	0.596

UCEIS: 溃疡性结肠炎内镜严重程度指数; CRP: C-反应蛋白。

表 4 治疗前临床指标与UC治疗后内镜下各项目进展的关系

进展项目	变量	B	SE	Wald χ^2	P	OR(95%CI)
血管形态进展	血清白蛋白	0.110	0.041	6.311	0.012	1.116(1.030-1.209)
	C反应蛋白	-0.105	0.038	7.033	0.008	0.900(0.836-0.970)
	血小板体积	0.086	0.028	4.305	0.038	1.089(1.032-1.151)
出血进展	病变范围	0.780	0.590	2.628	0.105	2.181(0.686-6.893)
	血小板体积	0.107	0.018	5.412	0.020	1.113(1.074-1.153)
	血小板计数	0.114	0.049	10.828	0.001	1.121(1.019-1.233)
糜烂与溃疡进展	CRP	-0.121	0.054	6.465	0.011	0.887(0.797-0.984)
	红细胞沉降率	-0.092	0.016	14.957	<0.001	0.912(0.884-0.941)

CRP: C-反应蛋白。

表 5 相关因素预测内镜下进展的价值

进展项目	因素	曲线下面积	最佳截断值	灵敏度(%)	特异度(%)
血管形态进展	血清白蛋白	0.70	40 g/L	68.85	88.23
	CRP	0.71	4.16 mg/L	72.13	65.86
	血小板体积	0.69	9.20 fL	71.90	73.81
出血进展	血小板体积	0.73	8.90 fL	73.08	69.40
	血小板计数	0.76	335 × 10 ⁹ /L	63.60	85.24
糜烂与溃疡进展	CRP	0.72	3.45 mg/L	75.06	73.28
	红细胞沉降率	0.68	14 mm/h	73.15	80.20

CRP: C-反应蛋白.

文章亮点

实验背景

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种结直肠慢性、炎症性、非特异性疾病,通常伴有里急后重、黏液脓血便伴腹痛以及腹泻等临床表现,但尚未完全明确病因,而且病情易反复发作,导致治疗较为棘手.

实验动机

氨基水杨酸制剂、激素、硫嘌呤类药物等是既往治疗UC的重要药物,其治疗目标为管控急性发作、改善临床症状、维持缓解以及促进黏膜愈合等,早期识别UC治疗后内镜下血管形态、出血、糜烂与溃疡进展,可帮助临床医生采取紧要措施,最大程度改善患者预后.

实验目标

通过研究溃疡性结肠炎治疗后内镜下不同进展情况的预测因素,了解该病进展的早期特点或指征,采取紧要措施为患者生命安全保驾护航.

实验方法

根据UC内镜严重程度指数(UC endoscopic index of severity, UCEIS)评分中血管形态(0-2分)、出血(0-3分)、糜烂与溃疡(0-3分)3个项目进行分组,收集治疗前临床中各种可能的影响因素,采用统计学模型分析上述因素与UC治疗后内镜下各项目进展的关系.

实验结果

血清白蛋白、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)以及血小板体积与UC治疗后内镜下血管形态进展有关,血小板体积、血小板计数与出血进展有关,CRP、红细胞沉降率与糜烂与溃疡进展有关.

实验结论

通过关注UC治疗前血清白蛋白、CRP、血小板体积、

血小板计数以及红细胞沉降率,有助于临床中预判UC治疗后内镜下不同指标进展,为治疗方案的选择提供更多参考依据.

展望前景

在条件允许的情况下,尽可能降低纳入标准,纳入更多可能导致内镜下进展的影响因素,并开展多中心研究将更多UC患者纳入研究,提高本实验结论的可靠性,使适用患者范围更广.

5 参考文献

- 何碧瑜,王佩茹,杨维忠,史方义. 溃疡性结肠炎患者炎症因子水平、肠道菌群分布及发病相关因素分析. 华南预防医学 2022; 48: 178-181 [DOI: 10.12183/j.scjpm.2022.0178]
- 苏晓路,董弛,张静,毛杰,郭继武,王祥. 溃疡性结肠炎临床病理特点及鉴别诊断. 生物医学转化 2022; 3: 66-74 [DOI: 10.12287/j.jissn.2096-8965.20220209]
- 叶雪珂,单国顺,付郁,尹爱凝,姚妮. 溃疡性结肠炎发病机制及中西医结合治疗的研究进展. 中华中医药学刊 2022; 40: 158-162+281 [DOI: 10.13193/j.jissn.1673-7717.2022.09.035]
- 陈鸣,张靖,朱金水. 溃疡性结肠炎靶向治疗的研究进展. 国际消化病杂志 2022; 42: 155-158 [DOI: 10.3969/j.jissn.1673-534X.2022.03.004]
- 杨思贤,慕奕彤,牛福玉. 粪便S100A12、钙卫蛋白和乳铁蛋白对溃疡性结肠炎患者疾病活动度和黏膜愈合评估价值分析. 现代检验医学杂志 2022; 37: 172-176 [DOI: 10.3969/j.jissn.1671-7414.2022.03.036]
- 罗莉芸,陈梅,骆恒芳,冯凌思. 溃疡性结肠炎患者肠道菌群、外周血中IL-32、miR-223、miR-505水平与预后相关性. 热带医学杂志 2020; 20: 692-695+710 [DOI: 10.3969/j.jissn.1672-3619.2020.05.027]
- 陈霞飞,孙琦,张晓琦,徐成虎,邹晓平. 溃疡性结肠炎内镜评分与临床活动度及组织学评分的相关性研究. 中华消化内镜杂志 2021; 38: 447-453 [DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20200813-00312]
- 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018年•北京). 中国实用内科杂志 2018; 38: 796-813 [DOI: 10.19538/j.jnk2018090106]
- 万健,吴开春. 溃疡性结肠炎的治疗: 基于欧洲共识和中国共识. 胃肠病学 2019; 24: 173-175 [DOI: 10.3969/j.jissn.1008-7125.2019.03.010]
- 古丽不斯旦•吾守尔,商建,李瑾. C反应蛋白、白蛋白及其比值与溃疡性结肠炎疾病活动度的相关性分析. 医学新知 2021; 31: 336-341 [DOI: 10.12173/j.jissn.1004-5511.202010029]
- Grant RK, Jones GR, Plevris N, Lynch RW, Jenkinson PW, Lees

- CW, Manship TA, Jagger FAM, Brindle WM, Shivakumar M, Satsangi J, Arnott IDR. The ACE (Albumin, CRP and Endoscopy) Index in Acute Colitis: A Simple Clinical Index on Admission that Predicts Outcome in Patients With Acute Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2021; 27: 451-457 [PMID: 32572468 DOI: 10.1093/IBD/izaa088]
- 12 祝君, 赵黎明, 徐建光. 溃疡性结肠炎患者降钙素原、红细胞沉降率、C-反应蛋白水平分析. *中国卫生检验杂志* 2022; 32: 350-353 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2020.14.032]
- 13 杨军. 血清HIF-1 α 、CRP水平与溃疡性结肠炎患者美沙拉秦联合益生菌治疗效果的相关性. *医药论坛杂志* 2021; 42: 54-57 [DOI: 10.11655/yyltzz.2021.07.042]
- 14 Kato J, Yoshida T, Hiraoka S. Prediction of treatment outcome and relapse in inflammatory bowel disease. *Expert Rev Clin Immunol* 2019; 15: 667-677 [PMID: 30873890 DOI: 10.1080/1744666X.2019.1593140]
- 15 Nakarai A, Kato J, Hiraoka S, Takashima S, Inokuchi T, Takahara M, Sugihara Y, Harada K, Okada H. An Elevated Platelet Count Increases the Risk of Relapse in Ulcerative Colitis Patients with Mucosal Healing. *Gut Liver* 2018; 12: 420-425 [PMID: 29945423 DOI: 10.5009/gnl17236]
- 16 周翔, 陈志涛, 吴杰. 溃疡性结肠炎患者血小板计数及其部分形态学参数的临床意义. *临床内科杂志* 2021; 38: 256-258 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-9057.2021.04.013]
- 17 李鸣涛, 李浩, 朱林林, 王巧民. 重度溃疡性结肠炎激素治疗反应及其预测因素分析. *胃肠病学* 2019; 24: 395-399 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2019.07.003]
- 18 曾毅, 陈思, 吴正祥, 许朝, 徐雪梅. 初诊溃疡性结肠炎治疗后第1年内肠黏膜愈合危险因素分析. *山东医药* 2019; 59: 75-77 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2019.15.021]

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 © 2023 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

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

1 修回稿信件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函, 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版版权转让给本刊编辑部。

2 稿件修改

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

3 版权

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

不同年龄早期食管癌及鳞状上皮内瘤变的临床特点分析

陈柯豫, 黄艳齐, 张玲利

陈柯豫, 黄艳齐, 张玲利, 郑州大学第一附属医院消化内科 河南省郑州市 450000

陈柯豫, 硕士研究生, 从事消化内科相关工作.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81802859.

作者贡献分布: 资料收集由陈柯豫与黄艳齐负责; 文章撰写由陈柯豫完成; 张玲利负责文章指导及修改.

通讯作者: 张玲利, 副主任医师, 450000, 河南省郑州市二七区建设东路1号, 郑州大学第一附属医院消化内科. zhangllzzu@163.com

收稿日期: 2023-02-01

修回日期: 2023-02-28

接受日期: 2023-03-20

在线出版日期: 2023-03-28

Clinical characteristics of early esophageal cancer and squamous intraepithelial neoplasia in patients of different ages

Ke-Yu Chen, Yan-Qi Huang, Ling-Li Zhang

Ke-Yu Chen, Yan-Qi Huang, Ling-Li Zhang, Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, Henan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81802859.

Corresponding author: Ling-Li Zhang, Deputy Chief Physician, Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, No. 1 East Jianshe Road, Erqi District, Zhengzhou 450000, Henan Province, China. zhangllzzu@163.com

Received: 2023-02-01

Revised: 2023-02-28

Accepted: 2023-03-20

Published online: 2023-03-28

Abstract

BACKGROUND

In recent years, with the development of endoscopic technology, endoscopic submucosal dissection (ESD) has been widely used in the treatment of early esophageal cancer (EEC) and squamous intraepithelial neoplasia (SIN) because of its low risk of complications and faster recovery. This study focused on evaluating the clinical features of EEC and SIN in elderly patients and the safety of ESD treatment.

AIM

To analyze the clinical characteristics of EEC and SIN in patients of different ages.

METHODS

A total of 349 patients with EEC or SIN (including high- and low-grade intraepithelial neoplasia) treated by endoscopic submucosal dissection (ESD) at the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University from January 2019 to October 2022 were included. According to the age at the time of surgery, the patients were divided into either an elderly group (≥ 65 years old) or a young and middle-aged group (< 65 years old), and the general clinical data (gender, smoking status, alcohol consumption, hypertension, diabetes, coronary heart disease, history of other tumors, abdominal surgery history, family history of digestive tract tumor, etc.) and pathological data (lesion location, pathological type, depth of invasion, endoscopic classification, lesion length and diameter, presence of multiple lesions or not, combination with chronic esophagitis, gastric polyps, or atrophic gastritis or not, etc.) were compared between the two groups, and the postoperative related indicators (postoperative hospital stay, postoperative bleeding, esophageal stricture, and resection margin) of the two groups were compared.

RESULTS

The number of patients with hypertension was significantly higher in the elderly group ($P = 0.034$), while the proportion of patients with smoking history was significantly higher in the middle-aged and young group ($P = 0.017$). In terms of lesion location, the lesions in the young and middle-aged group were mostly located in the lower thoracic segment, while the lesions in the elderly group were mostly located in the middle thoracic segment ($P = 0.005$); the lesions in the elderly group were more serious than those in the young and middle-aged group ($P = 0.005$); and the elderly group had a higher proportion of patients with combined gastric polyps ($P = 0.026$). In terms of complications and length of hospital stay after ESD, there was no significant difference between the two groups.

CONCLUSION

Elderly patients with ESC or SIN have more comorbidities and relatively serious lesions. According to the location of the lesion, more detailed endoscopic observation and close follow-up should be carried out to improve the prognosis of such elderly patients.

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Early esophageal cancer; Squamous intraepithelial neoplasia; Endoscopic submucosal dissection; Age

Citation: Chen KY, Huang YQ, Zhang LL. Clinical characteristics of early esophageal cancer and squamous intraepithelial neoplasia in patients of different ages. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2023; 31(6): 238-243

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i6/238.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i6.238>

摘要

背景

近年来随着内镜技术的发展, 内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)因其较低的并发症风险、较快的恢复速度等优点广泛应用于早期食管癌(early esophageal cancer, EEC)及鳞状上皮内瘤变(squamous intraepithelial neoplasia, SIN)的治疗。本研究重点评估了老年患者EEC及SIN的临床特点及行ESD治疗的安全性。

目的

分析不同年龄早期食管癌及鳞状上皮内瘤变的临床特点。

方法

收集自2019-01/2022-10在郑州大学第一附属医院行内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)治疗的349例早期食管癌及鳞状上皮内瘤变(包括高级别上皮内瘤变及低级别上皮内瘤变)病例, 按

照手术时年龄分为老年组(≥ 65 岁)与中青年组(< 65 岁), 采用 t 检验或Mann-Whitney U 检验, 以及卡方检验或Fisher精确概率法, 比较2组之间的一般临床资料(性别、吸烟情况、饮酒情况、高血压、糖尿病、冠心病、其他肿瘤史、腹部手术史及家族消化道肿瘤疾病史等)和病理资料(病变位置、病理类型、浸润深度、内镜分型、病变长径、是否同时存在多个病灶、是否合并慢性食管炎、胃息肉、萎缩性胃炎等), 同时比较两组病例的术后相关指标(术后住院时间、术后出血、是否合并食管狭窄及切缘)。

结果

老年组患者中患有高血压的人数较多($P = 0.034$), 中青年组患者中吸烟比例更高($P = 0.017$), 差异有统计学意义。从病变位置上来说, 中青年组病变多位于胸下段, 而老年组病变多位于胸中段($P = 0.005$), 且老年组发现时病变较中青年组更严重($P = 0.005$), 也更高比例的合并有胃息肉($P = 0.026$)。而ESD术后并发症及住院时间等方面, 老年组与中青年组无明显差异。

结论

老年早期食管癌及鳞状上皮内瘤变患者合并疾病更多、病变相对严重, 好发于胸中段, 可结合病变位置等方面的不同予以进行更为细致的内镜下观察和密切的随访, 改善患者的预后。

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 早期食管癌; 鳞状上皮内瘤变; 内镜下黏膜剥离术; 年龄

核心提要: 近年来, 内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)因其严重并发症少、创伤小、恢复快等优点广泛应用于早期食管癌(early esophageal cancer, EEC)及鳞状上皮内瘤变(squamous intraepithelial neoplasia, SIN)的治疗, 本研究分析了老年EEC及SIN的病变特点, 并评估了其行ESD治疗的安全性。

文献来源: 陈柯豫, 黄艳齐, 张玲利. 不同年龄早期食管癌及鳞状上皮内瘤变的临床特点分析. *世界华人消化杂志* 2023; 31(6): 238-243

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i6/238.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i6.238>

0 引言

我国是全球食管癌高发国家, 2018年流行病学显示, 我国食管癌发病率(19.3/100000)和死亡率(12.7/100000)在恶性肿瘤中分别居第5位和第4位, 我国新发病例和死亡病例分别占全球总数的53.7%和55.7%^[1]。有研究显示, 在食管癌高风险患者中, 食管高级别上皮内瘤变的漏诊率高达45%^[2], 且有74%的食管高级别上皮内瘤变患者随访

期间进展为食管癌^[3], 故识别早期食管癌和食管鳞状上皮内瘤变对于改善患者预后具有重要意义。目前, 内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)因具有较低的严重并发症风险、创伤小、恢复快等优点, 已被公认为浅表食道肿瘤的标准治疗技术, 它为患者提供了替代外科手术的微创方案^[4-6], 尤其是对于身体机能衰退、合并多种疾病的老年患者来说。但目前关于老年患者早期食管癌及鳞状上皮内瘤变的临床特点及行ESD治疗的安全性相关研究较少, 故本研究通过对比行ESD治疗的老年及中青年早期食管癌及食管鳞状上皮内瘤变患者的临床特点及手术的安全性相关指标, 以期提高病变的检出率, 改善患者预后。

1 材料和方法

1.1 材料 经我院伦理委员会审批通过, 将2019-01/2022-10在郑州大学第一附属医院行ESD治疗的349例早期食管癌及鳞状上皮内瘤变(包括高级别上皮内瘤变及低级别上皮内瘤变)病例纳入回顾性分析, 按照手术时年龄分为老年组(≥ 65 岁)与中青年组(< 65 岁), 其中老年组196例, 中青年组153例。此次研究主要对比2组之间的一般临床资料(性别、吸烟情况、饮酒情况、高血压、糖尿病、冠心病、其他肿瘤史、腹部手术史及家族消化道肿瘤疾病史等)和病理资料(病变位置、病理类型、浸润深度、内镜分型、病变长径、是否同时存在多个病灶、是否合并慢性食管炎、肠上皮化生、胃息肉、萎缩性胃炎、糜烂性胃炎、贲门/胃癌等), 同时比较两组病例的术后相关指标(术后住院时间、术后出血、术后狭窄及切缘情况)。若存在多发病灶, 选择主病灶数据纳入分析。纳入标准: (1)病理证实的早期食管癌及高/低级别鳞状上皮内瘤变; (2)于我院行ESD术; (3)多发食管癌符合Warren和Gates标准^[7], 并基于此标准将其定义为同1次内镜检查下发现的多个病灶。

1.2 方法 相关定义 早期食管癌是指出现病理改变的部位局限于黏膜和黏膜下层, 而与淋巴结是否转移无关^[8]。鳞状上皮的上皮内瘤变是指以食管黏膜鳞状上皮内不同层次的异形鳞状细胞为特征的癌前病变, 根据病变层次分为低级别上皮内瘤变(局限于鳞状上皮1/2), 高级别上皮内瘤变(累及鳞状上皮超过1/2)^[5]。多发病变主要病灶与次要病灶^[9]: (1)若浸润深度不同, 则浸润较深的为主要病灶; (2)若浸润深度相同, 则病灶面积大的为主要病灶。食管分段^[5]: 颈段食管: 内镜下测量距上切牙(15-20) cm; 胸上段食管: 内镜下测量距上切牙(20-25) cm; 胸中段食管: 内镜下测量距上切牙(25-30) cm; 胸下段食管: 内镜下测量距上切牙(30-40) cm。浸润深度分为黏膜层和黏膜下层。食管狭窄定义为: 标准内镜(直径11 mm)难以通过食管管腔^[10]。出血定义为具备以下两项及以上^[10]:(1)存在头晕、黑便和呕血等症状;(2)术后血压下降 20 mmHg; (3)术后血红蛋白下降 > 20 g/L; (4)经内镜检查为溃疡出血。

以通过食管管腔^[10]。出血定义为具备以下两项及以上^[10]:(1)存在头晕、黑便和呕血等症状;(2)术后血压下降 20 mmHg; (3)术后血红蛋白下降 > 20 g/L; (4)经内镜检查为溃疡出血。

统计学处理 应用SPSS 25.0统计软件进行统计分析。计量资料符合正态分布者用 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 描述, 不符合正态分布用 $M(P25, P75)$ 描述, 组间比较采用 t 检验或Mann-Whitney U 检验; 计数资料使用频数和(或)百分比描述, 组间比较采用 χ^2 或Fisher精确概率法; $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床特征比较 349例早期食管癌及鳞状上皮内瘤变病例中, 老年组(≥ 65 岁)196例, 中青年组(< 65 岁)153例。老年组患者患有高血压、糖尿病、冠心病及其他肿瘤史的比例均高于中青年组, 其中高血压的发生率最高, 差异较中青年组有统计学意义($P < 0.05$); 而中青年组患者中吸烟、饮酒、存在消化道肿瘤家族史的比例高于老年组, 其中吸烟占比26.1%, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 余一般临床特征差异均无统计学意义, 见表1。

2.2 病理特征比较 老年组与中青年组病变均好发于胸中下段(比例分别为82.7%, 89.5%), 其中老年组最多位于胸中段, 中青年组多位于胸下段, 差异有统计学意义($P = 0.005$); 中青年组病变为低级别上皮内瘤变的比例显著高于老年组($P = 0.000$), 而老年组低级别上皮内瘤变仅占2%, 高级别上皮内瘤变的比例高于中青年组($P = 0.005$); 老年组合并慢性食管炎、肠上皮化生、糜烂性胃炎、萎缩性胃炎、贲门/胃癌等上消化道疾病及多发病灶的比例均高于中青年组, 其中合并胃息肉的比例与其有显著差异($P = 0.026$); 切除病灶长径与浸润深度无明显差异, 见表2。

2.3 术后相关指标比较 老年组与中青年组切缘阳性比例、术后出血比例、术后狭窄比例及术后住院时间无显著差异, 见表3。

3 讨论

近年来随着临床检查技术的发展, 在癌前病变和早癌时期就被查出消化道疾病的患者越来越多, 其治疗方式也成为医务工作者探讨的话题。我国食管癌早诊率目前仍处于较低水平, 因早期食管癌缺乏典型的临床症状, 大多数患者是因出现进行性吞咽困难或发生转移后症状而发现, 此时肿瘤往往已达中晚期, 5年生存率不足20%。而早期食管癌及癌前病变大部分可通过内镜下微创治疗达到根治效果, 5年生存率可达95%^[11]。因此, 精确的识别食管早癌及癌前病变应当引起我们的重视。

表 1 老年组与中青年组的一般临床特征比较

项目	老年组(≥ 65 岁)	中青年组(< 65 岁)	统计量	<i>P</i>
性别(男/女)	105/91	97/56	3.404	0.065
年龄(岁)	69(67,73)	58(54,61)		0.000
吸烟[例(%)]	33(16.8)	40(26.1)	4.500	0.034
饮酒[例(%)]	26(13.3)	31(20.3)	3.078	0.079
高血压[例(%)]	62(31.6)	31(20.3)	5.684	0.017
糖尿病[例(%)]	27(13.8)	18(11.8)	0.309	0.578
冠心病[例(%)]	22(11.2)	11(7.2)	1.634	0.201
其他肿瘤史[例(%)]	18(9.2)	6(3.9)	3.715	0.054
腹部手术史[例(%)]	28(14.3)	21(13.7)	0.022	0.881
存在消化道肿瘤家族史[例(%)]	50(25.5)	43(28.1)	0.296	0.586

表 2 老年组与中青年组的病理特征比较

项目	老年组(≥ 65 岁)	中青年组(< 65 岁)	统计量	<i>P</i>
垂直方位分布[例(%)]				
颈段	1(0.5)	0(0.0)		1.000 ^a
胸上段	33(16.8)	16(10.5)	2.897	0.089
胸中段	88(44.9)	56(36.6)	2.440	0.118
胸下段	74(37.8)	81(52.9)	8.027	0.005
病理类型[例(%)]				
低级别上皮内瘤变	4(2.0)	23(15.0)		0.000 ^a
高级别上皮内瘤变	129(65.8)	78(51.0)	7.837	0.005
原位癌	63(32.1)	52(34.0)	0.132	0.716
切除病灶长径(cm)	3.5(2.5,5.0)	3.2(2.2,4.5)	-1.896	0.058
浸润深度[例(%)]				
黏膜层	183(93.4)	143(93.5)	0.001	0.971
黏膜下层	13(6.6)	10(6.5)	0.001	0.971
多发病灶[例(%)]	37(18.9)	24(15.7)	0.607	0.436
胃肠上皮化生[例(%)]	12(6.1)	6(3.9)	0.851	0.356
糜烂性胃炎[例(%)]	40(20.4)	26(17.0)	0.653	0.419
萎缩性胃炎[例(%)]	10(5.1)	6(3.9)	0.274	0.601
胃息肉[例(%)]	15(7.7)	3(2.0)		0.026 ^a
慢性食管炎[例(%)]	46(23.5)	25(16.3)	2.695	0.101
合并贲门/胃早癌[例(%)]	11(5.6)	3(2.0)		0.103 ^a

^a: 使用Fisher精确概率法。

表 3 老年组与中青年组的术后相关指标比较

项目	老年组(≥ 65 岁)	中青年组(< 65 岁)	统计量	<i>P</i>
切缘阳性[例(%)]	23(11.7)	21(13.7)	0.309	0.578
术后出血[例(%)]	3(1.5)	1(0.7)		0.634 ^a
术后狭窄[例(%)]	43(21.9)	31(20.3)	0.196	0.658
术后住院时间(天)	6(4,7)	6(5,7)	-0.220	0.826

^a: 使用Fisher精确概率法。

我国食管癌流行的特点是发病率男性高于女性, 农村高于城市; 长期饮酒吸烟、直系家属有食管癌或恶性肿瘤病史、具有消化系统相关疾病或癌前病变等是食管癌的高危因素^[5]。本研究中, 老年组与中青年组男性占比分别为53.6%、63.4%, 均高于女性, 与既往研究相符。老年组患有高血压、糖尿病、冠心病及其他肿瘤史等基础疾病的比例均高于中青年组, 其中高血压的发生率较中青年组有统计学意义($P = 0.017$); 而中青年组患者中吸烟、饮酒、存在消化道肿瘤家族史等高危因素的比例高于老年组, 其中吸烟占比26.1%, 差异有统计学意义($P = 0.034$)。

食管鳞状上皮内瘤变包括高级别上皮内瘤变与低级别上皮内瘤变, 其与鳞癌发生密切相关, 属癌前病变。研究显示^[3]有74%的食管高级别上皮内瘤变患者随访期间进展为食管癌。来自河南林州的一项13.5年的随访中发现有23.7%的低级别上皮内瘤变患者进展为食管癌^[12], 另有研究表明^[13], 低级别上皮内瘤变进展为高级别上皮内瘤变的病变的比例较低, 且与病灶最大径具有相关性。因此, 低级别上皮内瘤变, 尤其是直径较大者仍有恶变为食管癌的风险, 也需给予密切的随访和必要的治疗。本研究中, 中青年组病变为低级别上皮内瘤变的比例显著高于老年组($P = 0.000$), 而老年组高级别上皮内瘤变的比例高于中青年组($P = 0.005$), 可见食管癌的发生发展符合从上皮内瘤变到浸润性癌的一般过程。从病变位置上来说, 2组病变均多位于胸中下段(比例分别为82.7%、89.5%), 其中老年组最多位于胸中段, 中青年组多位于胸下段, 差异有统计学意义($P = 0.005$)。故怀疑为食管早癌及鳞状上皮内瘤变的患者, 可结合其年龄在其好发部位仔细观察检查, 尤其当患者年龄于65岁以下者应格外注意胸下段的筛查, 避免漏诊。本研究显示, 老年组合并慢性食管炎、肠上皮化生、糜烂性胃炎、萎缩性胃炎、贲门/胃癌等上消化道疾病及多发病灶的比例均高于中青年组, 其中合并胃息肉的比例与其有显著差异($P = 0.026$), 故在老年患者的筛查中应注意不要漏诊其他疾病。

ESD因具有创伤小、可保留食管的生理结构、且可整块切除病变并提供精确的病理等优势, 已取代内镜下黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)、多环套扎黏膜切除术(multi-band mucosectomy, MBM)等成为早期食管癌及癌前病变的首选治疗方式^[14,15]。但是, ESD术后所致黏膜缺损可能会发生出血、狭窄等并发症^[16]。一项多因素 Logistic回归分析证实, 老年和食管病变是ESD术后发生并发症的危险因素^[17]。近20年的相关研究中, 食管黏膜缺损的范围及大小一致被认为是食管狭窄可靠的危险因素及独立预测因子, 而组织浸润深与食管狭窄的关系还有待探究^[18-21]。本研究中食管ESD术后狭

窄比例超过20%, 但2组术后狭窄、术后出血、术后住院时间及切缘情况均无统计学差异, 这表明虽然食管ESD术后并发症难以避免, 但对合并多种疾病的老年患者而言, ESD仍然是治疗食管早癌及鳞状上皮内瘤变的有效治疗手段。

4 结论

综上所述, 老年早期食管癌及鳞状上皮内瘤变患者合并疾病更多、病变相对严重, 而中青年组中有吸烟等相关危险因素比例较高。就发病位置而言, 老年组与中青年组病变均好发于胸中下段, 其中老年组最多位于胸中段, 中青年组多位于胸下段, 可结合病变的好发位置等特点予以进行更为细致的内镜下观察和密切的随访。而ESD对老年人治疗安全性与中青年人无明显差异, 可作为老年患者早期食管癌及鳞状上皮内瘤变的首选治疗方式。

文章亮点

实验背景

内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)在临床中具有副作用少、恢复快等优点。老年早期食管癌(early esophageal cancer, EEC)及鳞状上皮内瘤变(squamous intraepithelial neoplasia, SIN)患者身体机能衰退、合并疾病多, 其发病特点及行ESD治疗的安全性研究较少。

实验动机

本研究重点分析不同年龄EEC及SIN的临床特点, 以提高诊断的准确性, 改善预后。

实验目标

分析不同年龄EEC及SIN的临床特点。

实验方法

收集自2019-01/2022-10在郑州大学第一附属医院行ESD治疗的349例EEC及SIN病例, 按照手术时年龄分组, 采用 t 检验或Mann-Whitney U 检验, 以及 χ^2 或Fisher精确概率法, 比较2组之间的一般临床资料和病理资料, 同时比较两组病例的术后相关指标。

实验结果

老年组患者中患有高血压及合并胃息肉比例更高, 且其病理结果多表现为原位癌及高级别上皮内瘤变(high-grade intraepithelial neoplasia, HGIN); 中青年组患者中吸烟比例较高。从病变位置上来说, 中青年组病变多位于胸下段, 而老年组病变多位于胸中段。而ESD术后并发症及住院时间等方面, 两组无明显差异。

实验结论

老年EEC及SIN患者合并疾病更多、病变相对严重, 好发于胸中段, ESD治疗效果与中青年相似。

展望前景

随着内镜技术的进展, ESD治疗EEC及SIN的安全性已得到验证, 可结合不同年龄患者的发病特点提高诊断的准确性, 改善患者预后。

5 参考文献

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 394-424 [PMID: 30207593 DOI: 10.3322/caac.21492]
- Gai W, Jin XF, Du R, Li L, Chai TH. Efficacy of narrow-band imaging in detecting early esophageal cancer and risk factors for its occurrence. *Indian J Gastroenterol* 2018; 37: 79-85 [PMID: 29516416 DOI: 10.1007/s12664-017-0813-x]
- Su Z, Zou GR, Mao YP, OuYang PY, Cao XL, Xie FY, Li Q. Prognostic impact of family history of cancer in Southern Chinese patients with esophageal squamous cell cancer. *J Cancer* 2019; 10: 1349-1357 [PMID: 31031844 DOI: 10.7150/jca.26511]
- Tang J, Kong F, Li J, Liu F, Kong X, Li Z. Independent risk factors for esophageal refractory stricture after extensive endoscopic submucosal dissection. *Surg Endosc* 2021; 35: 3618-3627 [PMID: 32748263 DOI: 10.1007/s00464-020-07840-w]
- 食管癌诊疗规范(2018年版). 中华消化病与影像杂志(电子版) 2019; 9: 158-192 [DOI:10.3877/cma.j.issn.2095-2015.2019.04.005]
- Pech O, May A, Manner H, Behrens A, Pohl J, Weferling M, Hartmann U, Manner N, Huijsmans J, Gossner L, Rabenstein T, Vieth M, Stolte M, Ell C. Long-term efficacy and safety of endoscopic resection for patients with mucosal adenocarcinoma of the esophagus. *Gastroenterology* 2014; 146: 652-660.e1 [PMID: 24269290 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.11.006]
- Li M, Lin ZX. Characteristics and prognostic factors of synchronous multiple primary esophageal carcinoma: A report of 52 cases. *Thorac Cancer* 2014; 5: 25-30 [PMID: 26766968 DOI: 10.1111/1759-7714.12047]
- 周平红, 蔡明琰. 消化道黏膜病变内镜黏膜下剥离术治疗专家共识. 中华胃肠外科杂志 2012; 15: 1083-1086 [DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2012.10.028]
- Japan Esophageal Society. Japanese Classification of Esophageal Cancer, 11th Edition: part II and III. *Esophagus* 2017; 14: 37-65 [PMID: 28111536 DOI: 10.1007/s10388-016-0556-2]
- Saito I, Tsuji Y, Sakaguchi Y, Niimi K, Ono S, Kodashima S, Yamamichi N, Fujishiro M, Koike K. Complications related to gastric endoscopic submucosal dissection and their managements. *Clin Endosc* 2014; 47: 398-403 [PMID: 25324997 DOI: 10.5946/ce.2014.47.5.398]
- 李兆申, 令狐恩强, 王洛伟, 高野, 林寒, 辛磊, 王天骄. 中国早期食管癌及癌前病变筛查专家共识意见 (2019 年, 新乡). 中华健康管理学杂志 2019; 13: 465-473 [DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-0815.2019.06.001]
- Wang GQ, Abnet CC, Shen Q, Lewin KJ, Sun XD, Roth MJ, Qiao YL, Mark SD, Dong ZW, Taylor PR, Dawsey SM. Histological precursors of oesophageal squamous cell carcinoma: results from a 13 year prospective follow up study in a high risk population. *Gut* 2005; 54: 187-192 [PMID: 15647178 DOI: 10.1136/gut.2004.046631]
- 朱林林, 董培雯, 栗兴, 刘新冰, 甘涛, 吴俊超, 王一平, 杨锦林. 食管黏膜低级别上皮内瘤变内镜特点及病理转归分析. 四川大学学报: 医学版 2018; 49: 849-853 [DOI:10.13464/j.scuxbyxb.2018.06.004]
- Sun F, Yuan P, Chen T, Hu J. Efficacy and complication of endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiothorac Surg* 2014; 9: 78 [PMID: 24885614 DOI: 10.1186/1749-8090-9-78]
- Higuchi K, Tanabe S, Azuma M, Katada C, Sasaki T, Ishido K, Naruke A, Katada N, Koizumi W. A phase II study of endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal neoplasms (KDOG 0901). *Gastrointest Endosc* 2013; 78: 704-710 [PMID: 23680178 DOI: 10.1016/j.gie.2013.04.182]
- Rizvi QU, Balachandran A, Koay D, Sharma P, Singh R. Endoscopic Management of Early Esophagogastric Cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2017; 26: 179-191 [PMID: 28279463 DOI: 10.1016/j.soc.2016.10.007]
- 叶洁桐, 季雪良, 武群燕, 周增丽, 马旭. 不同年龄及部位消化系统疾病内镜黏膜下剥离术后并发症的发生风险比较. 中国内镜杂志 2022; [DOI:10.12235/E20210731]
- Chen M, Dang Y, Ding C, Yang J, Si X, Zhang G. Lesion size and circumferential range identified as independent risk factors for esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection. *Surg Endosc* 2020; 34: 4065-4071 [PMID: 31953729 DOI: 10.1007/s00464-020-07368-z]
- 杨志豪, 李胜保, 邵元军, 杨公利, 徐文. 食管早癌及癌前病变内镜黏膜下剥离术后食管狭窄危险因素分析. 临床消化病杂志 2018; 30: 73-76 [DOI:10.3870/lcxh.j.issn.1005-541X.2018.02.02]
- Mizuta H, Nishimori I, Kuratani Y, Higashidani Y, Kohsaki T, Onishi S. Predictive factors for esophageal stenosis after endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal cancer. *Dis Esophagus* 2009; 22: 626-631 [PMID: 19302207 DOI: 10.1111/j.1442-2050.2009.00954.x]
- 孙仁虎, 吴大鹏, 张其德, 韩树堂, 于大海. 食管黏膜病变经内镜黏膜下剥离术后食管狭窄发生风险的观察. 现代消化及介入诊疗 2019; 9 [DOI:10.3969/j.issn.1672-2159.2019.09.014]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



胃底腺型胃癌临床病理特点的文献回顾分析

郭宝珍, 刘真真, 申高飞, 朱飞, 连慧芬, 李欣, 郑君仪, 李进鹏, 邓水苗, 黄蕊

郭宝珍, 刘真真, 申高飞, 朱飞, 连慧芬, 李欣, 郑君仪, 李进鹏, 邓水苗, 黄蕊, 西安市人民医院(西安市第四医院)消化内科 陕西省西安市 710000

郭宝珍, 住院医师, 研究方向为消化系统疾病及内镜下诊断与治疗.

基金项目: 陕西省重点研发计划项目, No. 2022SF-290.

作者贡献分布: 本文综述黄蕊负责设计主题; 郭宝珍、刘真真、申高飞负责写作; 朱飞、连慧芬、李欣、郑君仪负责查找文献; 李进鹏、邓水苗负责审核.

通讯作者: 黄蕊, 副主任医师, 710000, 陕西省西安市长安区航天东路155号, 西安市人民医院(西安市第四医院)消化内科. sangyahr@163.com.

收稿日期: 2022-12-16

修回日期: 2022-12-29

接受日期: 2023-01-17

在线出版日期: 2023-03-28

Clinicopathological features of gastric adenocarcinoma of fundic gland type

Bao-Zhen Guo, Zhen-Zhen Liu, Gao-Fei Shen, Fei Zhu, Hui-Fen Lian, Xin Li, Jun-Yi Zheng, Jin-Peng Li, Shui-Miao Deng, Rui Huang

Bao-Zhen Guo, Zhen-Zhen Liu, Gao-Fei Shen, Fei Zhu, Hui-Fen Lian, Xin Li, Jun-Yi Zheng, Jin-Peng Li, Shui-Miao Deng, Rui Huang, Department of Gastroenterology, Xi'an People's Hospital (Xi'an Fourth Hospital), Xi'an 710000, Shaanxi Province, China

Supported by: Key Research and Development Program Project of Shanxi Province, No. 2022SF-290.

Corresponding author: Rui Huang, Deputy Chief Physician, Xi'an People's Hospital (Xi'an Fourth Hospital), No. 155 East Hangtian Road, Chang'an District, Xi'an 710000, Shaanxi Province, China. sangyahr@163.com

Received: 2022-12-16

Revised: 2022-12-29

Accepted: 2023-01-17

Published online: 2023-03-28

Abstract

BACKGROUND

Gastric adenocarcinoma of fundic gland type (GA-FG) is a newly discovered type of gastric cancer in recent years, and it is a form of well-differentiated malignancy unlike conventional intestinal and diffuse gastric cancers. It is expected that GA-FG will account for an increasing proportion of all gastric cancers, but the current lack of knowledge among endoscopists and clinicopathologists may lead to misdiagnosis.

AIM

To increase the diagnostic yield of GA-FG and reduce missed diagnosis and misdiagnosis, we conducted a systematic review of the endoscopic, clinical, and pathological features of GA-FG.

METHODS

The clinical, pathological, and endoscopic data of patients with GA-FG reported in the Chinese and English literature published between January 2007 and March 2022 were collected from PubMed and CNKI and retrospectively analyzed.

RESULTS

Data related to a total of 322 lesions in 320 patients with GA-FG were collected from 67 articles. Most of the lesions were located in the upper third of the stomach (81.6%), with an average lesion size of 9.66 mm (1 mm-85 mm), and approximately 76.88% of the lesions had an elevated gross morphology. Microvascular dilatation and disorganized or thickened microglandular structures were observed on the surface of the lesions by narrow band imaging. The main cell differentiation type accounted for approximately 74.84% of all lesions, which significantly expressed MUC6 and pepsinogen.

CONCLUSION

The incidence of GA-FG is low. Endoscopic complete resection and surgical operation can achieve curative

resection. The prognosis is good, but it tends to be misdiagnosed. The diagnosis should be combined with its clinicopathological characteristics to reduce the rate of misdiagnosis and missed diagnosis.

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric adenocarcinoma of fundic gland type; Clinical characteristics; Pathology; Endoscopy

Citation: Guo BZ, Liu ZZ, Shen GF, Zhu F, Lian HF, Li X, Zheng JY, Li JP, Deng SM, Huang R. Clinicopathological features of gastric adenocarcinoma of fundic gland type. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2023; 31(6): 244-248

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i6/244.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i6.244>

摘要

背景

胃底腺型胃癌(gastric adenocarcinoma of the fundic gland type, GA-FG)是近年来新发现的一种胃癌类型,不同于传统的肠癌和弥漫性胃癌,是一种分化良好的肿瘤。预计GA-FG在所有胃癌中的比例将越来越高,但目前内镜医师及临床病理学家对该病认识不足容易导致误诊。

目的

本文通过该病的内镜、临床及病理特点进行系统回顾,旨在增加该疾病的诊断率并减少漏诊及误诊。

方法

在Pubmed及中国知网收集2007-01/2022-03期间公开发表的中英文文献中报道的胃底腺型胃癌患者临床、病理及内镜资料,并进行回顾分析。

结果

共收集67篇文献中320例胃底腺型胃癌患者共322处病变相关资料。病变多位于胃上1/3(81.6%),病变平均大小9.66 mm(1 mm-85 mm),约76.88%病变大体形态为隆起型。窄带成像观察病变表面可见微血管扩张及微腺体结构紊乱或增粗。所有病变中主细胞分化型约占74.84%,显著表达MUC6及胃蛋白酶原,预后良好。

结论

胃底腺型胃癌发病率低,内镜下完整切除及外科手术可达到治愈性切除的目的,预后较好,但易误诊,诊断时应结合其临床病理学特点,从而减少误诊及漏诊率。

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胃底腺型胃癌; 临床特征; 病理; 内镜

核心提要: 胃底腺型胃癌是一种罕见的胃腺癌亚型,好发于老年患者。其分化良好,免疫组化特征可以用于明确诊断。绝大多数病例通过内镜可将病灶完全切除,并在随访期间没有复发或转移。其发病机制尚不明确,仍需进一步研究。

文献来源: 郭宝珍, 刘真真, 申高飞, 朱飞, 连慧芬, 李欣, 郑君仪, 李进鹏, 邓水苗, 黄蕊. 胃底腺型胃癌临床病理特点的文獻回顾分析. *世界华人消化杂志* 2023; 31(6): 244-248

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i6/244.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i6.244>

0 引言

胃底腺型胃癌(gastric adenocarcinoma of the fundic gland type, GA-FG)是胃腺癌的一种特殊类型,具有独特的临床病理和内镜特征^[1,2]。在2017年GA-FG作为一种特殊的癌症类型被添加到日本胃癌分类中,世界卫生组织于2019年也将GA-FG列入消化系统肿瘤分类中^[3,4]。组织学上,GA-FG是一种分化良好的上皮性肿瘤,表现为向胃底腺分化的非典型细胞,具有轻度核异型性、低增殖活性以及不规则血管生长的特点^[5,6]。免疫组织化学(immunohistochemistry, IHC)中,GA-FG显示胃蛋白酶原-I和/或H+K+-ATPase阳性,分子特征还涉及核β-连环蛋白阳性,这可能与WNT-β-连环蛋白信号通路的激活有关^[2,7]。GA-FG的表层被非肿瘤性黏膜覆盖,肿瘤腺体主要分布于胃底腺黏膜的中深层^[8]。根据肿瘤的特征性分化组成将GA-FG分为三个亚类,即主细胞型(99%以上的报告病例)、壁细胞型和混合型。

在接受内镜检查的早期胃癌患者中GA-FG患者仅占1%,并且目前报道的大多数病例分布在韩国和日本,其他地区相对少见^[4]。由于公共卫生条件的改善和根除性治疗,全球幽门螺杆菌感染已显著减少,与之相关的肠型胃癌的发病率将逐渐降低,预计GA-FG在胃癌中的比例将有所升高^[9]。尽管对GA-FG的认知正在逐渐提高,但由于其罕见且缺乏形态特异性,目前部分病例仍难以诊断并且可能误诊为其他疾病,GA-FG(尤其是混合型)可以模拟胃底腺息肉或幽门腺肿瘤的特征,仅仅通过内镜检查很难将其与分化良好的其他病变区分开来^[10]。因此,本研究旨在通过对GA-FG相关文献的归纳梳理和总结评价,从内镜特征、组织学特征、IHC结果和患者病史等方面进一步加强对GA-FG的理解。

1 材料和方法

1.1 材料 在检索万方、中国知网、维普、Pubmed数据库、web of science数据库中进行了中英文文献系统

筛选. 英文文献使用了以下关键词进行检索: “gastric adenocarcinoma of the fundic gland type”, “gastric adenocarcinoma chief cell predominant type”, “gastric adenocarcinoma mixed parietal and chief cell type”, “gastric adenocarcinoma parietal cell type”, “parietal cell carcinoma”. 中文文献使用以下关键词进行检索: 胃底腺型胃癌, 主细胞型胃腺癌, 壁细胞和主细胞混合型胃腺癌, 壁细胞型胃腺癌. 所有搜索使用医学主题词与自由词的组合. 检索时间限定为2022-04-01之前.

纳入和排除标准: 筛选和审查所有文献, 并根据以下条件确定符合条件的研究. 纳入标准包括: (1) 包含GA-FG病例的研究; (2) 以英文和中文发表的研究; (3) GA-FG患者的临床信息完整. 排除标准包括: (1) 排除会议摘要、学术论文等非正式发表的文献; (2) 排除综述、述评、新闻报道等非一手原始资料; (3) 排除没有可用数据的研究; (4) 非英语和中文的研究.

1.2 方法 采用Endnote X9软件进行文献查重, 并且排除重复文献. 从纳入的研究中获得以下数据: 研究类型、第一作者、发表年份、国家、GA-FG病例数、患者年龄、患者性别、临床特征、内镜下表现、病理组织学特征、免疫组化及随访情况.

2 结果

2.1 临床特征 共收集67篇文献中320例胃底腺型胃癌患者共322处病变的相关资料, 筛选流程如图1所示. 其中男性196(61.25%)例, 女性124(38.75%)例, 男女比率为1.58:1, 患者为老年人居多, 平均年龄64.9岁(38-87岁). 患者多表现为上腹部疼痛、腹胀、反酸等不典型症状, 部分患者无明显临床症状, 于体检时发现. 320例患者中, 幽门螺杆菌感染阳性者29例, 阴性112例, 161例无数据, 18例患者为幽门螺杆菌除菌后状态. 个别患者有质子泵抑制剂及H₂受体拮抗剂服用史, 但大多数报告没有详细记录用药史, 尤其是质子泵抑制剂的使用.

2.2 内镜特征 内镜下观察, 绝大多数病变(263例)位于胃上1/3(81.68%), 少部分(50例)位于胃中1/3(15.53%), 仅7例位于胃下1/3(2.17%), 剩余2处病变未说明具体部位. 病变平均大小9.66 mm(1 mm-85 mm), 约76.88%(246/320)病变大体形态为隆起型, 部分呈黏膜下肿瘤样, 余为平坦型、隆起+凹陷型及凹陷型, 2处病变未明确描述大体形态. 白光内镜下观察, 在详细记录病变表面色泽的228处病变中共有133处(58.33%)病变表面为褪色调改变, 其余表面色泽发红或与周围黏膜一致, 极少数表面呈现黑色或棕色改变, 背景黏膜多无萎缩. 窄带成像观察病变多无明确边界, 表面可见微血管扩张及微腺体结构紊乱或增粗.

2.3 病理及免疫组化 所有病变经活检、内镜下切除或

外科手术切除后行病理及免疫组化分析, 结果显示217处(67.39%)病变浸润至黏膜下层, 71处(22.05%)病变局限于黏膜层, 各有1处病变浸润至黏膜肌层及固有肌层, 另外有2处病变浸润至浆膜层, 其余30处病变未记录浸润深度或浸润深度无法评估. 大多数病变(255/322)无淋巴血管浸润, 部分(20/322)有淋巴血管浸润, 其余未评估或未记录淋巴血管浸润情况. 淋巴结转移、胃外播散少见. 主细胞分化型约占74.84%(241/322), 其余为壁细胞分化型及混合型或不详. 主细胞分化型显著表达MUC6及胃蛋白酶原, 壁细胞显著表达H+/K+ATP酶, 少部分表达MUC5AC, MUC2及P53阴性, Ki67增殖指数范围在1%-40%.

2.4 预后及随访 2名浸润深度在浆膜层的患者均伴有淋巴结转移, 最后均行全胃切除术及淋巴结清扫术. 随访过程中, 各有1名患者死于肝癌及心血管疾病, 1名患者死于癌症, 但未确定组织学类型且未进行尸检, 另外有1名患者可能由于病变切除不完整而处于持续性疾病状态. 其余大多数患者经治疗后均存活且无癌症转移, 55名患者无随访数据.

3 讨论

GA-FG是最近发现的一种罕见的胃腺癌病理亚型, 其病因及发病机制尚不明确, 幽门螺杆菌感染引起的慢性萎缩性炎是常规胃癌的主要致病因素, 相比之下, 大多数GA-FG在内镜下或病理上没有明显的萎缩区域, 因此其发病机制被认为与幽门螺杆菌感染无潜在联系^[11]. 本研究也表明只有少数GA-FG患者有幽门螺杆菌感染感染史. 值得注意的是, Iwamuro等^[11]提出有幽门螺杆菌感染史的GA-FG患者倾向在非典型部位出现扁平型病变, 而不是在常规的胃上三分之一处, 但这需要进一步扩大样本量进行确认. GA-FG也具有一定的分子特征, 文献报道的基因改变包括: 与Wnt/β-连环蛋白信号通路、GNAS突变、KRAS突变和Sonic Hedgehog通路相关的基因改变^[12]. WNT-β-连环蛋白信号通路的激活被认为与肿瘤发生密切相关, 另外, 有研究表明散发性胃底腺息肉也表现出β-连环蛋白的激活突变^[13]. 有研究对比了胃腺癌和GA-FG的GNAS和KRAS突变数据, 结果提示GNAS突变频率显著更高, KRAS突变频率无显著差异^[9]. GNAS突变在常规胃腺瘤和腺癌中很少被报道, 可能是GA-FG独特的分子特征. 然而, GA-FG并未检测到TP53突变, 这表明GA-FGM是一种比普通型胃腺癌级别低的恶性肿瘤^[9].

GA-FG具有特殊的病理特征: 浅表区保留了正常小凹上皮细胞, 固有层和黏膜下层则有不规则分支和扩张的胃底腺, 细胞核略大于正常, 明显深染. 通过H&E染色可以识别分化良好的GA-FG中的壁细胞和主细胞, 然

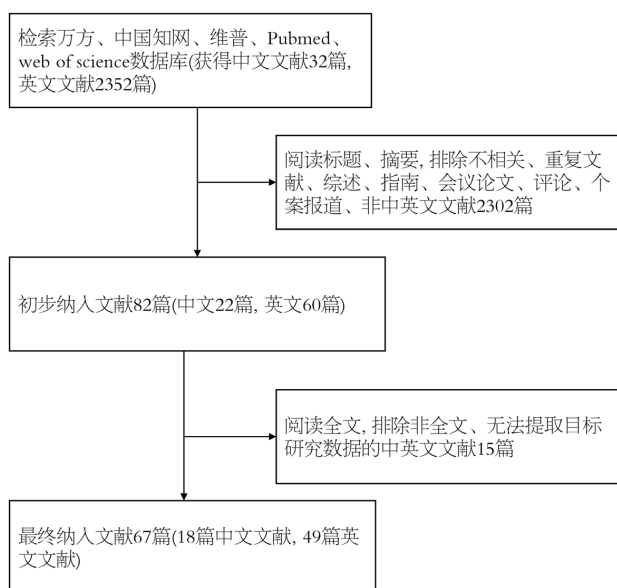


图1 文献筛选流程图。

而在分化程度较低的病例中鉴定GA-FG需要结合免疫组织化学^[14]。主细胞分化标志物(胃蛋白酶原-I)和壁细胞分化标志物(RUNX3、H+/K+-ATPase和PDHFR-α)有助于GA-FG诊断, 肿瘤细胞也对MUC6表现出强阳性^[15]。GA-FG浅表区的非肿瘤小凹细胞倾向于MUC5AC染色阳性, 而主细胞和壁细胞是阴性的。在一项研究中, 突触素和CD56染色在GA-FG腺体中呈弥漫性阳性, 而嗜铬粒蛋白则完全阴性^[16,17]。由于嗜铬粒蛋白阳性是前肠源性内分泌细胞特征, 因此我们推断GA-FG没有向内分泌细胞分化的趋势。

GA-FG的鉴别诊断包括: 神经内分泌肿瘤、幽门腺腺瘤和泌酸腺腺瘤。这些鉴别诊断的内镜检查结果具有黏膜下肿瘤样特征, 但是都和GA-FG有一定形态特征差异^[18]。本研究的临床病理学显示, GA-FG病变较小, 平均直径为9.66毫米, 多位于胃的上三分之一。大体特征表现为隆起病变为主, 少数平坦或凹陷病变, 并且在一些深度浸润的病例中观察到中央凹陷。但是大多数神经内分泌肿瘤是黏膜和黏膜下层的小、光滑、坚硬且界限清楚的息肉样隆起物, 随着生长可能会累及整个胃壁^[18]。GA-FG无任何息肉样外观, 可用于区分GA-FG与胃神经内分泌肿瘤。一项研究显示GA-FG和幽门腺腺瘤的IHC谱和分子表型具有相似性, 因此可能主要根据形态特征进行区分^[4]。幽门腺瘤由立方/柱状细胞组成, 具有泡沫状毛玻璃样细胞质, 幽门腺表现出息肉样增殖, 细胞高分化为小凹和幽门腺细胞表型, 然而缺乏主细胞和壁细胞^[19,20]。泌酸腺瘤是一种由柱状细胞组成的良性上皮肿瘤, 可分化为壁细胞、主细胞或两者兼有, 通常缺乏复杂的腺体结构和黏膜下浸润。有学者认为泌酸腺息肉或腺瘤和GA-FG

表现出形态连续性, 腺瘤是主细胞型腺癌的前兆^[9]。

有随访资料的病例中, 1例处于持续疾病状态, 可能与病灶切除不完全有关。某些病例的根治性手术切除以及大多数病例的内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)或内镜下黏膜切除术似乎是足够可以治愈的。在《日本2018胃癌治疗指南》的肿瘤根治性切除扩大适应症中^[21,22], 当黏膜下浸润深度等于或大于500 μm时, 需要对分化型胃癌进行额外手术切除。由于GA-FG几乎没有血管侵犯, 无论SM侵犯深度如何都没有复发或转移, 因此建议此类GA-FG病例不需要额外手术切除。此外, 还有一些关于GA-FG的病例报告进行了长期随访观察^[23]。

4 结论

总之, GA-FG是一种分化良好的腺癌, 多见于老年人, 具有轻度细胞学异型性, 常伴有黏膜下浸润, 但淋巴和血管浸润并不常见。病变直径较小, 大多位于胃的上三分之一, 主要由主细胞组成。GA-FG的主要免疫组织化学标志物是胃蛋白酶原-I和MUC6。绝大多数病例使用ESD或EMR可将病灶完全切除, 在随访期间没有复发或转移。如果在内镜检查中怀疑有GA-FG, 病理学家应该进行免疫组织化学染色以明确诊断。GA-FG不同于常规胃腺癌, 其病因和发病机制值得更多关注。

文章亮点

实验背景

胃底腺型胃癌(gastric adenocarcinoma of the fundic gland type, GA-FG)是胃腺癌的一种新的罕见变异型, 表现为向胃底腺分化的非典型细胞。

实验动机

尽管对GA-FG的认知正在逐渐提高, 一些病例仍然难以做出正确诊断和治疗。

实验目标

通过分析汇总GA-FG的内镜特征、组织学特征、IHC结果和患者病史加强对GA-FG的理解。

实验方法

在国内外常见的数据库进行文献搜索, 依据文献纳入及排除标准, 对符合的文献进行系统综述。

实验结果

总计汇总了中英文文献67篇。GA-FG病变位置多位于胃上, 形态多为隆起型, 分化以主细胞为主。免疫组化显著表达MUC6及胃蛋白酶原并且预后良好。

实验结论

GA-FG容易误诊, 建议结合临床病理学特点提高诊断准确性, 治疗建议采取内镜下完整切除和外科手术。

展望前景

GA-FG不同于常规胃腺癌和肠癌, 其病因和发病机制仍需要进一步研究。

5 参考文献

- Zhang H, Wang S, Zhang Y, Ye F, Wang C. Clinicopathological features of early stage gastric adenocarcinoma of fundic gland type: Case series. *Medicine (Baltimore)* 2022; 101: e28469 [PMID: 35029193 DOI: 10.1097/md.00000000000028469]
- Iwamuro M, Kusumoto C, Nakagawa M, Kobayashi S, Yoshioka M, Inaba T, Toyokawa T, Hori S, Tanaka S, Matsueda K, Tanaka T, Okada H. Endoscopic resection is a suitable initial treatment strategy for oxyntic gland adenoma or gastric adenocarcinoma of the fundic gland type. *Sci Rep* 2021; 11: 7375 [PMID: 33795810 DOI: 10.1038/s41598-021-86893-w]
- Miyazawa M, Matsuda M, Yano M, Hara Y, Arihara F, Horita Y, Matsuda K, Sakai A, Noda Y. Gastric adenocarcinoma of the fundic gland (chief cell-predominant type): A review of endoscopic and clinicopathological features. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 10523-10531 [PMID: 28082804 DOI: 10.3748/wjg.v22.i48.10523]
- Ueyama H, Matsumoto K, Nagahara A, Hayashi T, Yao T, Watanabe S. Gastric adenocarcinoma of the fundic gland type (chief cell predominant type). *Endoscopy* 2014; 46: 153-157 [PMID: 24338239 DOI: 10.1055/s-0033-1359042]
- Sun WW, Zhang L, Gu MM, Zhang YQ, Qiu CM, Da Q. [Gastric adenocarcinoma of the fundic gland type: clinicopathological analysis of six cases]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi* 2020; 49: 343-347 [PMID: 32268671 DOI: 10.3760/cma.j.cn112151-20190720-00404]
- Liu L, Han L, Ma Q, Zhang J. Gastric adenocarcinoma of fundic gland (chief cell predominant type) coexisting with well differentiated intestinal adenocarcinoma: A case report. *Medicine (Baltimore)* 2021; 100: e25861 [PMID: 34032698 DOI: 10.1097/md.00000000000025861]
- Li C, Wu X, Yang S, Yang X, Yao J, Zheng H. Gastric adenocarcinoma of the fundic gland type: clinicopathological features of eight patients treated with endoscopic submucosal dissection. *Diagn Pathol* 2020; 15: 131 [PMID: 33097069 DOI: 10.1186/s13000-020-01047-2]
- Imamura K, Yao K, Nimura S, Tanabe H, Kanemitsu T, Miyaoka M, Ono Y, Ueki T, Iwashita A. Characteristic endoscopic findings of gastric adenocarcinoma of fundic-gland mucosa type. *Gastric Cancer* 2021; 24: 1307-1319 [PMID: 34241719 DOI: 10.1007/s10120-021-01208-2]
- Ueyama H, Yao T, Akazawa Y, Hayashi T, Kurahara K, Oshiro Y, Yamada M, Oda I, Fujioka S, Kusumoto C, Fukuda M, Uchita K, Kadota T, Oono Y, Okamoto K, Murakami K, Matsuo Y, Kato M, Maehata T, Yahagi N, Yasuhara Y, Yada T, Uraushihara K, Yamane T, Matsuo T, Ito M, Maruyama Y, Osako A, Ono S, Kato M, Yagi K, Hashimoto T, Tomita N, Tsuyama S, Saito T, Matsumoto K, Matsumoto K, Watanabe S, Uemura N, Chiba T, Nagahara A. Gastric epithelial neoplasm of fundic-gland mucosa lineage: proposal for a new classification in association with gastric adenocarcinoma of fundic-gland type. *J Gastroenterol* 2021; 56: 814-828 [PMID: 34268625 DOI: 10.1007/s00535-021-01813-z]
- Benedict MA, Lauwers GY, Jain D. Gastric Adenocarcinoma of the

- Fundic Gland Type: Update and Literature Review. *Am J Clin Pathol* 2018; 149: 461-473 [PMID: 29648578 DOI: 10.1093/ajcp/aqy019]
- Iwamuro M, Kusumoto C, Nakagawa M, Matsueda K, Kobayashi S, Yoshioka M, Inaba T, Toyokawa T, Sakaguchi C, Tanaka S, Tanaka T, Okada H. Endoscopic features of oxyntic gland adenoma and gastric adenocarcinoma of the fundic gland type differ between patients with and without *Helicobacter pylori* infection: a retrospective observational study. *BMC Gastroenterol* 2022; 22: 294 [PMID: 35692036 DOI: 10.1186/s12876-022-02368-w]
- Singhi AD, Lazenby AJ, Montgomery EA. Gastric adenocarcinoma with chief cell differentiation: a proposal for reclassification as oxyntic gland polyp/adenoma. *Am J Surg Pathol* 2012; 36: 1030-1035 [PMID: 22472957 DOI: 10.1097/PAS.0b013e31825033e7]
- Torbenson M, Lee JH, Cruz-Correa M, Ravich W, Rastgar K, Abraham SC, Wu TT. Sporadic fundic gland polyposis: a clinical, histological, and molecular analysis. *Mod Pathol* 2002; 15: 718-723 [PMID: 12118109 DOI: 10.1097/01.Mp.0000018976.15044.9b]
- Tohda G, Osawa T, Asada Y, Dochin M, Terahata S. Gastric adenocarcinoma of fundic gland type: Endoscopic and clinicopathological features. *World J Gastrointest Endosc* 2016; 8: 244-251 [PMID: 26962407 DOI: 10.4253/wjge.v8.i4.244]
- Sato Y, Fujino T, Kasagawa A, Morita R, Ozawa SI, Matsuo Y, Maehata T, Yasuda H, Takagi M, Itoh F. Twelve-year natural history of a gastric adenocarcinoma of fundic gland type. *Clin J Gastroenterol* 2016; 9: 345-351 [PMID: 27624750 DOI: 10.1007/s12328-016-0680-5]
- Chan K, Brown IS, Kyle T, Lauwers GY, Kumarasinghe MP. Chief cell-predominant gastric polyps: a series of 12 cases with literature review. *Histopathology* 2016; 68: 825-833 [PMID: 26335020 DOI: 10.1111/his.12859]
- Park ES, Kim YE, Park CK, Yao T, Kushima R, Kim KM. Gastric adenocarcinoma of fundic gland type: report of three cases. *Korean J Pathol* 2012; 46: 287-291 [PMID: 23110017 DOI: 10.4132/KoreanJPathol.2012.46.3.287]
- Fukatsu H, Miyoshi H, Ishiki K, Tamura M, Yao T. Gastric adenocarcinoma of fundic gland type (chief cell predominant type) treated with endoscopic aspiration mucosectomy. *Dig Endosc* 2011; 23: 244-246 [PMID: 21699569 DOI: 10.1111/j.1443-1661.2011.01125.x]
- Joo M, Han SH. Gastric-Type Extremely Well-Differentiated Adenocarcinoma of the Stomach: A Challenge for Preoperative Diagnosis. *J Pathol Transl Med* 2016; 50: 71-74 [PMID: 26420250 DOI: 10.4132/jptm.2015.07.14]
- Khor TS, Alfaro EE, Ooi EM, Li Y, Srivastava A, Fujita H, Park Y, Kumarasinghe MP, Lauwers GY. Divergent expression of MUC5AC, MUC6, MUC2, CD10, and CDX-2 in dysplasia and intramucosal adenocarcinomas with intestinal and foveolar morphology: is this evidence of distinct gastric and intestinal pathways to carcinogenesis in Barrett Esophagus? *Am J Surg Pathol* 2012; 36: 331-342 [PMID: 22261707 DOI: 10.1097/PAS.0b013e31823d08d6]
- Terada T. Well differentiated adenocarcinoma of the stomach composed of chief cell-like cells and parietal cells (Gastric adenocarcinoma of fundic gland type). *Int J Clin Exp Pathol* 2011; 4: 797-798 [PMID: 22135729]
- Li Y, Lu Y, Yu C, Xiao J, Han S. Efficacy analysis of endoscopic submucosal dissection in gastric adenocarcinoma of fundic gland type: five cases of more than 36 months of follow-up. *Transl Cancer Res* 2019; 8: 1734-1740 [PMID: 35116923 DOI: 10.21037/ctr.2019.08.19]
- Kawasaki K, Kurahara K, Oshiro Y, Matsumoto T. Depressed Gastric Adenocarcinoma of the Fundic Gland Type. *Intern Med* 2016; 55: 543-544 [PMID: 26935381 DOI: 10.2169/internalmedicine.55.5706]

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

