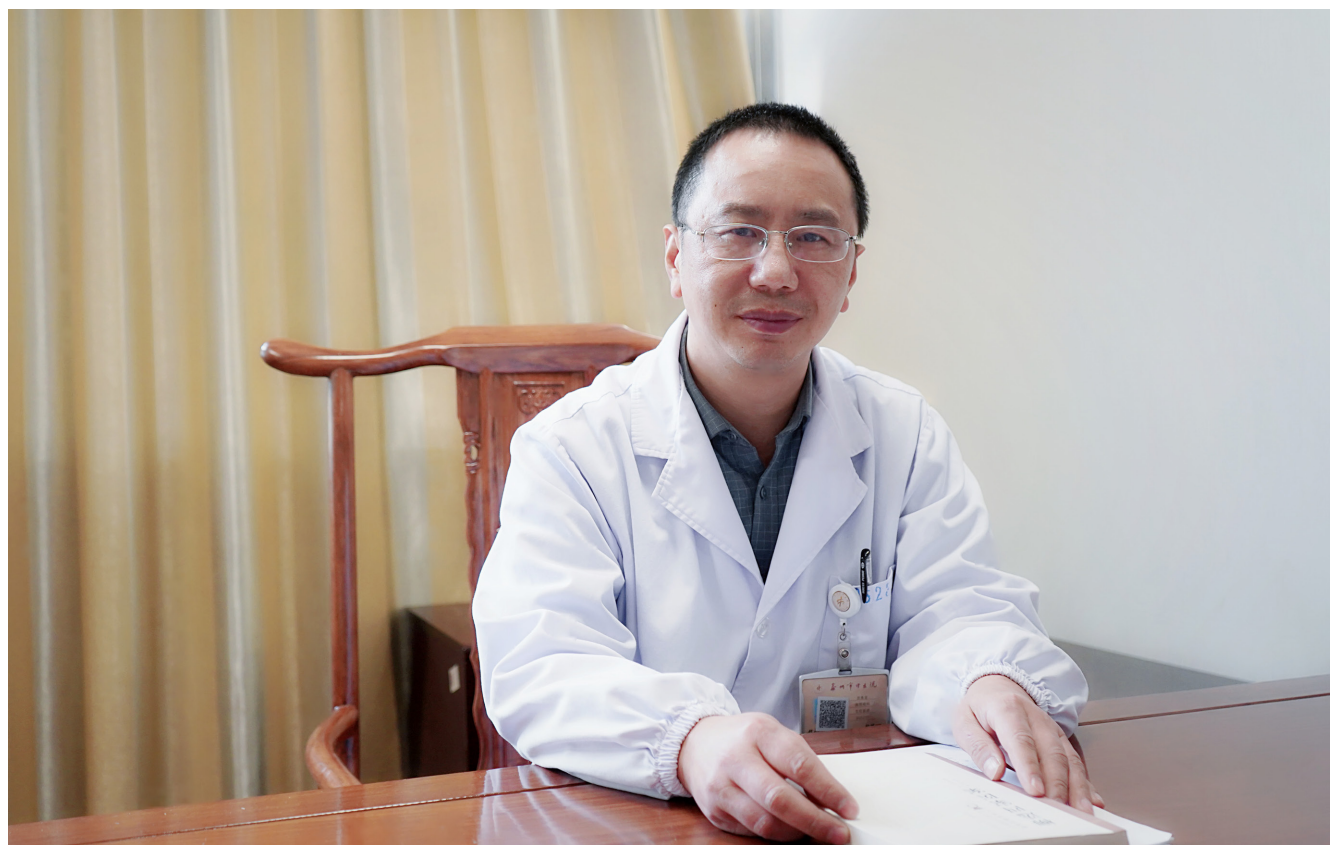


世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2023 年 4 月 8 日 第 31 卷 第 7 期 (Volume 31 Number 7)



7 / 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

- 249 止血粉治疗急性上消化道出血的研究进展
苏东帅, 李成坤, 高聪, 祁兴顺

基础研究

- 256 基于网络药理学研究一贯煎治疗肝纤维化的有效成分及作用机制
崔欣怡, 姜晓丹, 李汶航, 张睿, 油红捷, 唐佐青, 马赟, 杨铮, 车念聪, 刘玉兰

临床研究

- 268 胃癌患者血清人附睾蛋白4、糖链抗原72-4、胃泌素-17水平检测意义
施玲芳, 王秀芳, 吕赛华

临床实践

- 275 采用双因素理论支持下的照顾者介入护理对功能性消化不良患儿遵医行为、症状改善的影响
朱红玲, 张丽香, 郑聪霞
- 282 基于Lasso回归的慢性乙型肝炎发生肝硬化列线图预测模型的构建
李影, 韩可兴, 苏倩, 徐楠, 谢琴秀, 郜玉峰
- 290 TLRs在炎症性肠病结肠黏膜组织中的表达及意义
郭丽丽, 吴中平, 杨碧锋

消 息

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

封面故事

沈美龙, 医学博士. 主任医师, 江苏省泰州市中医院感染病科副主任, 发热门诊主任, 脾胃2科肝病科主任. 研究方向为肝病基础与临床, 现担任江苏省中西医结合感染病学会委员, 江苏省中医肝病学会委员, 江苏省肝病免疫学委员, 泰州市肝病学会委员, 《世界华人消化杂志》编委. 积极学习本专业前沿进展, 掌握肝病临床疑难杂症的治疗和处理, 在国内外发表论文30余篇, 参编书籍3本, 主持并完成省级以上课题2项.

本期责任人

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

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2023-04-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

共同主编

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

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

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

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

田艳涛, 博士, 教授, 主任医师, 100021, 北京市, 国

家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胰胃外科

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

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

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

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

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

- 249 Hemostatic powder for acute upper gastrointestinal bleeding: Recent research advances
Su DS, Li CK, Gao C, Qi XS

BASIC RESEARCH

- 256 Investigation of effective components and action mechanism of Yiguanjian in treatment of liver fibrosis based on network pharmacology
Cui XY, Jiang XD, Li WH, Zhang R, You HJ, Tang ZQ, Ma Y, Yang Z, Che NC, Liu WL

CLINICAL RESEARCH

- 268 Significance of serum levels of HE4, CA72-4, and G-17 in patients with gastric cancer
Shi LF, Wang XF, Lv SH

CLINICAL PRACTICE

- 275 Effect of caregiver intervention nursing based on two-factor theory on compliance behavior and symptom improvement in children with functional dyspepsia
Zhu HL, Zhang LX, Zheng CX
- 282 Construction of a Lasso regression-based prediction model for development of cirrhosis in chronic hepatitis B
Li Y, Han KX, Su Q, Xu N, Xie QX, Gao YF
- 290 Significance of expression of Toll-like receptors in colonic mucosal tissue of patients with inflammatory bowel disease
Guo LL, Wu ZP, Yang BF

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 31 Number 7 April 8, 2023

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Mei-Long Shen, Medical Doctor, Chief Physician, Department of Infection Disease, TaiZhou Traditional Chinese Medical Hospital, No. 6 Yimiao Road, Taizhou 225300, Jiangsu Province, China. shenml9326@126.com

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Yan-Liang Zhang*

Review Editor: *Yan-Liang Zhang*

Production Editor: *Yan-Liang Zhang*

English Language Editor: *Tian-Qi Wang*

Proof Editor: *Xiang Li*

Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date April 8, 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.

止血粉治疗急性上消化道出血的研究进展

苏东帅, 李成坤, 高 聪, 祁兴顺

苏东帅, 李成坤, 高聪, 祁兴顺, 北部战区总医院消化内科 辽宁省沈阳市 110840

苏东帅, 中国医科大学研究生院 辽宁省沈阳市 110016

苏东帅, 中国人民解放军联勤保障部队第九六三医院 黑龙江省佳木斯市 154000

苏东帅, 硕士, 主要从事消化系统疾病方面的研究.

作者贡献分布: 本文由苏东帅查阅文献及撰写; 李成坤、高聪校正文章书写及格式; 祁兴顺审核.

通讯作者: 祁兴顺, 医学博士, 主任, 副主任医师, 110840, 中国辽宁省沈阳市文化路83号, 北部战区总医院消化内科. xingshunqi@126.com

收稿日期: 2023-02-07

修回日期: 2023-03-01

接受日期: 2023-03-20

在线出版日期: 2023-04-08

Hemostatic powder for acute upper gastrointestinal bleeding: Recent research advances

Dong-Shuai Su, Cheng-Kun Li, Cong Gao, Xing-Shun Qi

Dong-Shuai Su, Cheng-Kun Li, Cong Gao, Xing-Shun Qi, Department of Gastroenterology, General Hospital of Northern Theater Command, Shenyang 110840, Liaoning Province, China

Dong-Shuai Su, Graduate School of China Medical University, Shenyang 110016, Liaoning Province, China

Dong-Shuai Su, The 963rd Hospital of the Joint Logistics Support Force of the Chinese People's Liberation Army, Jiamusi 154000, Heilongjiang Province, China

Corresponding author: Xing-Shun Qi, M.D, Director, Vice Chief Physician, Department of Gastroenterology, General Hospital of Northern Theater Command, No. 83 Wenhua Road, Shenyang 110840, Liaoning Province, China. xingshunqi@126.com

Received: 2023-02-07

Revised: 2023-03-01

Accepted: 2023-03-20

Published online: 2023-04-08

Abstract

Acute upper gastrointestinal bleeding (AUGIB) is a clinically common emergency condition. The common causes of AUGIB are peptic ulcer and esophagogastric variceal bleeding. Despite continuous improvements in endoscopic hemostasis techniques, endoscopic treatment is still unsuccessful in 5%-15% of patients. Hemostatic powder, a new drug for endoscopic hemostasis that is sprayed on the bleeding site with the assistance of an air pump, can absorb water to promote clotting substance aggregation and then adhere over the lesion, forming a mechanical barrier and then achieving hemostasis. It is convenient to spray hemostatic powder under endoscopy, where precise positioning is not warranted. The immediate hemostasis rate of hemostatic powder is often high, and it can be used as a remedy after the failure of conventional hemostasis. However, until now, there have been no recommendations in China regarding the use of hemostatic powder for the treatment of AUGIB. This article summarizes the mechanism, clinical applicability, and side effects of five major types of hemostatic powder by reviewing the existing evidence, with an aim to strengthen endoscopists' understanding of this drug.

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

Key Words: Acute upper gastrointestinal bleeding; Peptic ulcer; Esophagogastric variceal bleeding; Hemostatic powder

Citation: Su DS, Li CK, Gao C, Qi XS. Hemostatic powder for acute upper gastrointestinal bleeding: Recent research advances. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2023; 31(7): 249-255

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i7/249.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i7.249>

摘要

急性上消化道出血是临床常见的急危重症之一。最常见的病因是消化性溃疡和食管胃底静脉曲张破裂出血。尽管内镜下止血技术不断改进, 但仍有5%-15%的患者内镜下止血治疗失败。止血粉是内镜下止血的新兴药物, 呈白色粉末状, 在气泵的辅助下喷洒至出血部位, 通过吸收水分以促进凝血物质的聚集和粘附在病变上方形成机械屏障等途径达到止血效果。该技术操作简单、无需精确定位并具有较高的即刻止血率, 可作为常规止血无效的补救措施。然而, 国内尚未推荐止血粉用于治疗急性消化道出血。本文旨在总结现有研究证据, 阐述常见的五种止血粉的作用机制、临床应用及不良事件, 以期加强内镜医生对止血粉的认识。

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

关键词: 急性上消化道出血; 消化性溃疡; 食管胃底静脉曲张破裂出血; 止血粉

核心提要: 止血粉是内镜下止血的新兴药物, 白色粉末状, 在气泵的辅助下喷洒至创面, 通过促进凝血物质的聚集和形成机械屏障等途径达到止血效果。该技术操作简单、无需精确定位及高即刻止血率, 可作为常规止血无效的补救措施。

文献来源: 苏东帅, 李成坤, 高聪, 祁兴顺. 止血粉治疗急性上消化道出血的研究进展. 世界华人消化杂志 2023; 31(7): 249-255

URL: <https://www.wjnet.com/1009-3079/full/v31/i7/249.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i7.249>

0 引言

急性上消化道出血(acute upper gastrointestinal bleeding, AUGIB)是指屈氏韧带以上的消化道(食管、胃和十二指肠)出血, 是临床上常见的急危重症之一^[1,2], 据报道, 其发病率为(100-180)/10万^[3], 死亡率为2%-10%^[1]。患者多表现为呕血、黑便等^[1-3]。AUGIB最常见的两种病因是消化性溃疡和食管胃底静脉曲张破裂出血, 其他病因包括食管炎、血管畸形、Dieulafoy病、食管黏膜撕裂症(Mallory-Weiss综合征)、恶性肿瘤、胃窦血管扩张症以及腹主动脉十二指肠瘘等^[4]。内镜在AUGIB的治疗中起着重要作用。AUGIB发生后的24 h内应进行内镜检查^[2], 对于疑似静脉曲张破裂出血者应在12 h内进行内镜检查^[3,5]。尽管内镜下止血技术在不断改进, 如局部药物注射、高频电凝、热探头、氩离子凝固术、机械止血(止血夹、套扎)等^[1,2,6,7], 但仍有5%-15%的患者在内镜下止血失败^[8]。此外, 常规内镜下止血常需要医生具有较高的专业技术,

而这对于基层或急诊的年轻医师来讲有一定难度^[9]。

止血粉为内镜下止血提供了一种新的治疗方式(表1)。止血粉是植物来源的组织黏合剂, 呈白色粉末状, 在气泵辅助下通过输送管将止血粉喷洒至出血部位, 可快速吸收水分以促进局部凝血物质的聚集, 并粘附在管壁上形成机械屏障, 从而达到止血效果^[10-14]。因此, 内镜下止血粉止血操作简单, 无需精确定位, 初级内镜医生在短时间内学习即可掌握; 其也可作为常规止血无效的补救措施(如十二指肠后壁、胃体小弯侧等难以接近的位置或肿瘤相关的消化道出血、食管胃底静脉曲张破裂出血等)^[11,15-19]。目前, 止血粉已被欧美等多个国家的临床实践指南推荐用于AUGIB的内镜下治疗^[2,5,6,20], 而我国指南暂未推荐止血粉^[21]。鉴于此, 本文旨在总结目前常用于AUGIB治疗的止血粉, 并概括它们的作用机制、临床应用证据及不良事件, 从而指导临床应用。

1 TC-325(Hemospray)

TC-325(Hemospray)是一种无机物粉末, 在内镜下由高压的CO₂推进器将其通过导管在距离出血部位上方约1 cm-2 cm处进行喷洒。当TC-325与胃肠道血液接触时, 会变得具有粘性, 从而粘附并覆盖在出血部位, 形成稳定的机械屏障, 并激活凝血系统, 促进血凝块形成, 进而达到快速止血的目的^[10,12,22-24]。在1 d-3 d内, 粘附层会逐步从管壁脱落并从肠道排出^[10]。

TC-325是目前研究最多的止血粉制剂, 已成功用于多种疾病, 包括消化性溃疡^[10,25,26]、肿瘤相关性上消化道出血^[26-28]、内镜下黏膜切除术及内镜黏膜下剥离术的术中和术后出血^[28,29]、抗凝药相关性出血^[30]、静脉曲张破裂出血^[17,31-33]、门脉高压性胃病^[34,35]及憩室出血^[36]。Sung等^[10]完成的一项前瞻性研究首次探讨了内镜下使用TC-325治疗消化性溃疡的疗效及安全性, 研究共纳入了20例上消化道溃疡伴出血(Forrest分级 I a和 I b)的患者。19例(95%)患者即刻止血; 术后72 h内再次行内镜检查, 均未出现活动性出血; 30 d内随访无严重并发症及死亡事件发生。此后, 多项小型病例系列研究相继表明TC-325在肿瘤相关性上消化道出血^[26-28,37]、静脉曲张破裂出血^[32]、门脉高压性胃病^[34]以及内镜下治疗术中出血^[29]均有着较高的即刻止血率。Ibrahim等^[31]完成的一项随机对照试验表明, 急性食管胃底静脉曲张破裂出血的患者早期(<2 h)使用TC-325可显著减少24 h内的临床再出血, 且TC-325显著提高患者6 wk生存率(7% vs 30%, $P=0.006$)。总体上, TC-325的即刻止血率为95%-100%, 30 d再出血率为8.1%-33.5%^[10,36,38,39]。

TC-325是由高压的CO₂推进器将止血粉喷射在出血部位, 在胃腔中瞬间产生较高的压力, 严重时可能出现

表 1 内镜下止血粉应用总结

	TC-325 (Hemospray)	Endoclot	ABS	UI-EWD	CEGP-003
产地	美国	美国	土耳其	韩国	韩国
作用机制	粘附并覆盖在出血部位, 浓缩血小板和凝血因子	形成凝胶覆盖出血部位, 促进血小板和凝血因子的聚集	形成蛋白质网、促进红细胞聚集	形成粘性凝胶, 在出血部位形成机械屏障	形成粘性凝胶, 促进局部伤口愈合
起效时间	即刻	即刻	即刻	即刻	即刻
维持时效	24 h-72 h	3 h-48 h	不详	48 h	72 h
适用范围	弥漫性出血、肿瘤相关性消化道出血、常规止血无效的补救措施、急诊手术前的桥接、经验不足的内镜医师				
临床应用报道	消化性溃疡、肿瘤相关性上消化道出血、术中出血(内镜下黏膜切除术、内镜黏膜下剥离术等)、抗凝药相关性出血、静脉曲张破裂出血、门脉高压性胃病、憩室出血等	肿瘤相关性上消化道出血、消化性溃疡、静脉曲张破裂出血和术后出血(内镜下黏膜切除术、内镜黏膜下剥离术等)	消化性溃疡、肿瘤相关性消化道出血、括约肌切开后出血、Mallory-Weiss综合征、息肉切除术后出血、静脉曲张破裂出血、消化道出血等	介入术后、吻合口、消化性溃疡、肿瘤相关性消化道出血	消化性溃疡、术后出血(内镜下黏膜切除术、内镜黏膜下剥离术)
不良事件	腹痛、腹胀、穿孔、胆道梗阻、血栓栓塞和内镜孔道堵塞	喷雾导管堵塞	穿孔	喷雾导管堵塞	暂无
禁忌症	疑似胃肠道穿孔或在内镜手术期间有穿孔风险高者; 药物过敏者	暂无	暂无	暂无	暂无

胃肠道穿孔等不良事件^[40]。另外, TC-325仅粘附在活动性出血的病变上, 故再出血风险高, 从而限制了其在非活动性出血和再出血高风险病变中的疗效^[14,17,26,36,41-44]。有学者建议^[1,42,45], 在严重动脉性出血的情况下, TC-325可暂时止血以稳定生命体征, 但仍建议术后24 h内复查内镜。最近发表的欧洲胃肠道内镜学会指南不建议使用TC-325作为急性食管或胃静脉曲张破裂出血的确切性内镜治疗方法; 但当标准内镜治疗无效或不可用时, TC-325可考虑作为确切性治疗的桥接^[46]。综上所述, 疑似胃肠道穿孔或在内镜手术期间穿孔风险高的患者应禁用TC-325, 再出血风险高的患者可联用传统的止血方法。

止血粉用量往往不大, 发生不良事件的几率很低, 包括喷洒后立即出现的自限性腹痛和腹胀、穿孔、胆道梗阻、血栓栓塞和内镜孔道堵塞^[15,42]。

2 Endoclot

Endoclot止血装置中的AMP[®]颗粒来源于植物淀粉, 具有快速从血液中吸收水分的作用, 从而在出血部位引起血小板及凝血因子浓缩, 进而加速凝血级联反应, 且AMP[®]颗粒在吸水后形成凝胶, 粘附在出血病变表面, 形成机械屏障, 最终达到快速止血效果^[24,44,47,48]。AMP[®]颗粒在3 h-48 h内可被胃肠道中的淀粉酶和葡萄糖淀粉酶降解, 且易通过盐水冲洗去除, 因此, 若止血效果不理想, 其可被重新使用^[47,49]。

与TC-325止血粉类似, Endoclot已被用于各种AUGIB相关事件^[48-52]。Endoclot的即刻止血率为82%-100%^[47,48], 30 d再出血率为4.8%-16%^[47,52]。一项观察性研究表明^[47], 与其他内镜治疗方法相比, Endoclot有较高的即刻止血率, 而在30 d再出血率及死亡率方面无差异。Vitali等^[40]比较了TC-325与Endoclot治疗AUGIB的疗效的差异, 出血的主要病因包括消化性溃疡、食管胃底静脉曲张破裂出血、肿瘤相关性上消化道出血、反流性食管炎、弥漫性出血; 研究发现, 无论急诊还是挽救性治疗, TC-325与Endoclot在3 d和30 d的止血率及再出血率方面均无差异。与TC-325相比, Endoclot的优势在于粉末的输送方式: TC-325是由高压的CO₂推进器将止血粉喷射在出血部位, 而Endoclot止血装置由恒定压力的压缩机推动止血粉, 过程相对平稳, 腔内压力无明显增加, 进而减少了穿孔的风险。然而, 与TC-325相比, Endoclot对内镜医生的技术要求相对较高^[40,50]。综上, 除表浅的出血性病变外, Endoclot也可用于凹陷性的出血病变。

两项研究报道了喷雾导管堵塞的不良事件^[47,50], 但未观察到其他与手术相关的不良事件。

3 Ankaferd Blood Stopper (ABS)

ABS是土耳其研发的一种新型外用止血剂, 由五种不同植物(百里香、葡萄、光果甘草、良姜、大荨麻)提取组成^[53,54]; 当其与血液接触时, 通过形成蛋白质网、促进红

细胞聚集并激活凝血级联反应等多种途径发挥止血效果, 且对血管再生及细胞增殖有促进作用^[53,55,56]。

内镜下应用ABS成功治疗各种AUGIB的病例已有研究报道^[12,14,53-55,57-60]。Gungor等^[58]报道了内镜下局部喷洒ABS的即刻止血率为73.1%, 再出血率为15.8%。Turhan等^[60]认为ABS可减少消化道肿瘤的血管形成。该研究中, 2例因肿瘤相关性消化道出血患者局部应用ABS, 并测量ABS应用前、后的肿瘤微血管密度; 研究发现, 局部使用ABS可实现即刻止血, 且可显著降低胃肠道肿瘤组织的肿瘤微血管密度。Kurt等^[57]回顾性分析了因肿瘤相关性消化道出血而接受ABS治疗的10例患者; 所有患者均实现即刻止血, 且48 d内均未再出血, 并在无出血期接受手术治疗; 研究表明ABS可作为术前的桥接。因此, ABS对于肿瘤相关性消化道出血具有较好的疗效, 但仍需大样本研究来明确其抗肿瘤血管生成的特性。另外, ABS主要通过激活凝血级联反应来促进止血, 故建议凝血功能障碍或正在服用抗凝药物的患者联用传统止血方法。

有报道^[61], 1例胃十二指肠淀粉样变性患者在局部应用ABS的3 d后发生十二指肠穿孔, 但不排除穿孔与疾病本身有关。

4 UI-EWD

UI-EWD由氧化葡聚糖和琥珀酸修饰的氨基酸组成, 具有生物相容性和可降解性。当UI-EWD与水接触时, 经过席夫碱反应后形成高粘性凝胶, 随后附着在创面表面, 形成机械屏障以实现止血^[62,63]。

Park等^[64]回顾性分析了因急性非静脉曲张性上消化道出血而接受UI-EWD单药治疗的56例患者, 出血的主要病因是介入术后、吻合口、消化性溃疡及肿瘤相关性消化道出血。在所有病例中, UI-EWD均成功用于出血部位, 即刻止血率为96.4%, 30 d再出血率为3.7%; 术后3 d复查内镜显示39%的患者创面附着的凝胶未脱落, 这表明创面保护的时间更长^[64]。而对于Forrest分级1a的病变, 只有50%的患者达到了即刻止血^[63]; 对肿瘤相关性消化道出血的患者, 即刻止血率为97.5%, 7 d再出血率为7.5%, 28 d再出血率为22.5%^[65]。由于UI-EWD无需形成血凝块来实现止血, 因此它具有预防出血的作用, 可用于非活动性出血的病变中^[62]。

一项研究报道了喷雾导管堵塞的不良事件^[64], 但未观察到与手术相关的不良反应。

5 CEGP-003

CEGP-003粉末是由羧乙基纤维素和表皮生长因子组成。当CEGP-003接触潮湿的粘膜时, 会变成一种粘性凝胶,

从而保护伤口免受胃内高酸性环境的影响; 此外, 表皮生长因子可与表皮生长因子受体结合, 诱导透明质酸和水通道蛋白3的合成, 进而促进创面愈合, 减少再出血^[15,66]。在3 d内, 凝胶从管壁脱落并经肠道排出^[66]。

一项随机对照研究比较了CEGP-003与肾上腺素注射治疗AUGIB的疗效的差异, 共纳入72例患者, 出血原因包括消化性溃疡、内镜下黏膜切除术和内镜黏膜下剥离术后出血; 研究发现, CEGP-003组比肾上腺素组的即刻止血率更高, 且无手术相关的不良事件发生; 研究表明^[66], CEGP-003治疗AUGIB是安全且有效的。据报道^[66], CEGP-003的即刻止血率为100%, 术后3 d的再出血率为8.6%。因此, CEGP-003可用于消化性溃疡及内镜下治疗术后出血, 但仍需更多随机对照研究来评估其用于其他AUGIB事件的疗效。

由于相关研究少, 尚无与CEGP-003相关不良事件的病例报告。

6 结论

综上, 止血粉作为内镜下止血的新型手段, 具有较多优势。首先, 该技术操作简单, 学习曲线短; 其次, 无需精确定位即可实现快速止血, 可作为AUGIB的主要治疗方法或作为常规止血无效后的补救措施; 此外, 对于肿瘤相关性消化道出血的患者, 可作为术前的桥接以暂时止血, 从而避免急诊手术。然而, 动脉性出血需谨慎使用止血粉, 因其再出血率较高, 故术后24 h内需重复内镜检查。未来需要更多的前瞻性研究来评估止血粉是否可作为肿瘤相关性消化道出血及消化性溃疡尤其是Forrest分级为Ib的内镜下止血的首选药物以及其联合传统止血方法治疗AUGIB的疗效; 另外, 传统常规止血方法相对价廉, 因此还应进行止血粉治疗急性上消化道出血的成本-效益分析; 此外, 应进一步明确止血粉的适应症和禁忌症。

7 参考文献

- 1 Stanley AJ, Laine L. Management of acute upper gastrointestinal bleeding. *BMJ* 2019; 364: 1536 [PMID: 30910853 DOI: 10.1136/bmj.1536]
- 2 Laine L, Barkun AN, Saltzman JR, Martel M, Leontiadis GI. ACG Clinical Guideline: Upper Gastrointestinal and Ulcer Bleeding. *Am J Gastroenterol* 2021; 116: 899-917 [PMID: 33929377 DOI: 10.14309/ajg.0000000000001245]
- 3 徐军, 戴佳原, 尹路. 急性上消化道出血急诊诊疗流程专家共识. *中国急救医学* 2021; 41: 1-10
- 4 Kamboj AK, Hoversten P, Leggett CL. Upper Gastrointestinal Bleeding: Etiologies and Management. *Mayo Clin Proc* 2019; 94: 697-703 [PMID: 30947833 DOI: 10.1016/j.mayocp.2019.01.022]
- 5 Sung JJ, Chiu PW, Chan FKL, Lau JY, Goh KL, Ho LH, Jung HY, Sollano JD, Gotoda T, Reddy N, Singh R, Sugano K, Wu KC, Wu CY, Bjorkman DJ, Jensen DM, Kuipers EJ, Lanis A. Asia-Pacific working group consensus on non-variceal upper gastrointestinal

- bleeding: an update 2018. *Gut* 2018; 67: 1757-1768 [PMID: 29691276 DOI: 10.1136/gutjnl-2018-316276]
- 6 Gralnek IM, Stanley AJ, Morris AJ, Camus M, Lau J, Lanas A, Laursen SB, Radaelli F, Papanikolaou IS, Cúrdia Gonçalves T, Dinis-Ribeiro M, Awadie H, Braun G, de Groot N, Udd M, Sanchez-Yague A, Neeman Z, van Hooft JE. Endoscopic diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage (NVUGIH): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2021. *Endoscopy* 2021; 53: 300-332 [PMID: 33567467 DOI: 10.1055/a-1369-5274]
- 7 Lau LHS, Sung JJY. Treatment of upper gastrointestinal bleeding in 2020: New techniques and outcomes. *Dig Endosc* 2021; 33: 83-94 [PMID: 32216134 DOI: 10.1111/den.13674]
- 8 Sung JJ, Tsoi KK, Lai LH, Wu JC, Lau JY. Endoscopic clipping versus injection and thermo-coagulation in the treatment of non-variceal upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *Gut* 2007; 56: 1364-1373 [PMID: 17566018 DOI: 10.1136/gut.2007.123976]
- 9 Hearnshaw SA, Logan RF, Lowe D, Travis SP, Murphy MF, Palmer KR. Use of endoscopy for management of acute upper gastrointestinal bleeding in the UK: results of a nationwide audit. *Gut* 2010; 59: 1022-1029 [PMID: 20357318 DOI: 10.1136/gut.2008.174599]
- 10 Sung JJ, Luo D, Wu JC, Ching JY, Chan FK, Lau JY, Mack S, Ducharme R, Okolo P, Canto M, Kalloo A, Giday SA. Early clinical experience of the safety and effectiveness of Hemospray in achieving hemostasis in patients with acute peptic ulcer bleeding. *Endoscopy* 2011; 43: 291-295 [PMID: 21455870 DOI: 10.1055/s-0030-1256311]
- 11 Changela K, Papafragkakakis H, Ofori E, Ona MA, Krishnaiah M, Duddempudi S, Anand S. Hemostatic powder spray: a new method for managing gastrointestinal bleeding. *Therap Adv Gastroenterol* 2015; 8: 125-135 [PMID: 26082803 DOI: 10.1177/1756283X15572587]
- 12 Bustamante-Balén M, Plumé G. Role of hemostatic powders in the endoscopic management of gastrointestinal bleeding. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2014; 5: 284-292 [PMID: 25133029 DOI: 10.4291/wjgp.v5.i3.284]
- 13 Facciorusso A, Straus Takahashi M, Eyileten Postula C, Buccino VR, Muscatello N. Efficacy of hemostatic powders in upper gastrointestinal bleeding: A systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis* 2019; 51: 1633-1640 [PMID: 31401022 DOI: 10.1016/j.dld.2019.07.001]
- 14 Chen YI, Barkun AN. Hemostatic Powders in Gastrointestinal Bleeding: A Systematic Review. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2015; 25: 535-552 [PMID: 26142037 DOI: 10.1016/j.giec.2015.02.008]
- 15 Jiang SX, Chahal D, Ali-Mohamad N, Kastrup C, Donnellan F. Hemostatic powders for gastrointestinal bleeding: a review of old, new, and emerging agents in a rapidly advancing field. *Endosc Int Open* 2022; 10: E1136-E1146 [PMID: 36238531 DOI: 10.1055/a-1836-8962]
- 16 Nulsen B, Jensen DM. Hemostasis Techniques for Non-variceal Upper GI Hemorrhage: Beyond Injection and Cautery. *Dig Dis Sci* 2022; 67: 1431-1441 [PMID: 34105024 DOI: 10.1007/s10620-021-07034-x]
- 17 Ibrahim M, Roshdy N. Management of acute variceal bleeding in liver cirrhosis, in variceal bleeding in liver cirrhosis. *Springer Singapore* 2021; 53-65
- 18 Ibrahim M. Management of acute gastric variceal hemorrhage. *Endoscopy* 2020; 52: 528-530 [PMID: 32580218 DOI: 10.1055/a-1185-1110]
- 19 Ibrahim M, Mostafa I, Devière J. New Developments in Managing Variceal Bleeding. *Gastroenterology* 2018; 154: 1964-1969 [PMID: 29481777 DOI: 10.1053/j.gastro.2018.02.023]
- 20 Barkun AN, Almadi M, Kuipers EJ, Laine L, Sung J, Tse F, Leontiadis GI, Abraham NS, Calvet X, Chan FKL, Douketis J, Enns R, Gralnek IM, Jairath V, Jensen D, Lau J, Lip GYH, Loffroy R, Maluf-Filho F, Meltzer AC, Reddy N, Saltzman JR, Marshall JK, Bardou M. Management of Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding: Guideline Recommendations From the International Consensus Group. *Ann Intern Med* 2019; 171: 805-822 [PMID: 31634917 DOI: 10.7326/M19-1795]
- 21 《中华内科杂志》编辑委员会;《中华医学杂志》编辑委员会;《中华消化杂志》编辑委员会;《中华消化内镜杂志》编辑委员会;中国医师协会内镜医师分会消化内镜专业委员会. 急性非静脉曲张性上消化道出血诊治指南(2018年, 杭州). *中华内科杂志* 2019; 3: 173-180 [DOI: 10.3760/cma.jissn.0578-1426.2019.03.005]
- 22 Holster IL, van Beusekom HM, Kuipers EJ, Leebeek FW, de Maat MP, Tjwa ET. Effects of a hemostatic powder hemostatic spray on coagulation and clot formation. *Endoscopy* 2015; 47: 638-645 [PMID: 25590183 DOI: 10.1055/s-0034-1391353]
- 23 Giday SA, Kim Y, Krishnamurthy DM, Ducharme R, Liang DB, Shin EJ, Dray X, Hutcheon D, Moskowitz K, Donatelli G, Rueben D, Canto MI, Okolo PI, Kalloo AN. Long-term randomized controlled trial of a novel nanopowder hemostatic agent (TC-325) for control of severe arterial upper gastrointestinal bleeding in a porcine model. *Endoscopy* 2011; 43: 296-299 [PMID: 21384319 DOI: 10.1055/s-0030-1256125]
- 24 Garber A, Jang S. Novel Therapeutic Strategies in the Management of Non-Variceal Upper Gastrointestinal Bleeding. *Clin Endosc* 2016; 49: 421-424 [PMID: 27744662 DOI: 10.5946/ce.2016.110]
- 25 Zimmer V, Lammert F. Retrograde transpyloric hemostatic powder intervention of a concealed prepyloric antral ulcer. *Gastrointest Endosc* 2014; 80: 1207 [PMID: 25434672 DOI: 10.1016/j.gie.2014.07.064]
- 26 Chen YI, Barkun A, Nolan S. Hemostatic powder TC-325 in the management of upper and lower gastrointestinal bleeding: a two-year experience at a single institution. *Endoscopy* 2015; 47: 167-171 [PMID: 25264762 DOI: 10.1055/s-0034-1378098]
- 27 Chen YI, Barkun AN, Soulellis C, Mayrand S, Ghali P. Use of the endoscopically applied hemostatic powder TC-325 in cancer-related upper GI hemorrhage: preliminary experience (with video). *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 1278-1281 [PMID: 22482923 DOI: 10.1016/j.gie.2012.02.009]
- 28 Leblanc S, Vienne A, Dhooge M, Coriat R, Chaussade S, Prat F. Early experience with a novel hemostatic powder used to treat upper GI bleeding related to malignancies or after therapeutic interventions (with videos). *Gastrointest Endosc* 2013; 78: 169-175 [PMID: 23622976 DOI: 10.1016/j.gie.2013.03.006]
- 29 Hussein M, Alzoubaidi D, Serna A, Weaver M, Fernandez-Sordo JO, Rey JW, Hayee B, Despott E, Murino A, Moreea S, Boger P, Dunn J, Mainie I, Graham D, Mullady D, Early D, Ragunath K, Anderson J, Bhandari P, Goetz M, Kiesslich R, Coron E, de Santiago ER, Gonda T, Lovat LB, Haidry R. Outcomes of Hemospray therapy in the treatment of intraprocedural upper gastrointestinal bleeding post-endoscopic therapy. *United European Gastroenterol J* 2020; 8: 1155-1162 [PMID: 32588788 DOI: 10.1177/2050640620938549]
- 30 Holster IL, Kuipers EJ, Tjwa ET. Hemospray in the treatment of upper gastrointestinal hemorrhage in patients on antithrombotic therapy. *Endoscopy* 2013; 45: 63-66 [PMID: 23208778 DOI: 10.1055/s-0032-1325793]
- 31 Ibrahim M, El-Mikkawy A, Abdel Hamid M, Abdalla H, Lemmers A, Mostafa I, Devière J. Early application of haemostatic powder added to standard management for oesophagogastric variceal bleeding: a randomised trial. *Gut* 2019; 68: 844-853 [PMID: 29730601 DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314653]
- 32 Holster IL, Poley JW, Kuipers EJ, Tjwa ET. Controlling gastric variceal bleeding with endoscopically applied hemostatic powder (Hemospray™). *J Hepatol* 2012; 57: 1397-1398 [PMID: 22864337 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.07.024]

- 33 Ibrahim M, El-Mikkawy A, Mostafa I, Devière J. Endoscopic treatment of acute variceal hemorrhage by using hemostatic powder TC-325: a prospective pilot study. *Gastrointest Endosc* 2013; 78: 769-773 [PMID: 24120338 DOI: 10.1016/j.gie.2013.07.037]
- 34 Smith LA, Morris AJ, Stanley AJ. The use of Hemospray in portal hypertensive bleeding; a case series. *J Hepatol* 2014; 60: 457-460 [PMID: 24140803 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.10.008]
- 35 Ibrahim M, Degré D, Devière J. Active bleeding caused by portal hypertensive gastropathy. *Gastrointest Endosc* 2014; 80: 724 [PMID: 24576479 DOI: 10.1016/j.gie.2014.01.020]
- 36 Haddara S, Jacques J, Lecleire S, Branche J, Leblanc S, Le Baleur Y, Privat J, Heyries L, Richard P, Granval P, Chaput U, Koch S, Levy J, Godart B, Charachon A, Bourgaux JF, Metivier-Cesbron E, Chabrun E, Quentin V, Perrot B, Vanbiervliet G, Coron E. A novel hemostatic powder for upper gastrointestinal bleeding: a multicenter study (the "GRAPHE" registry). *Endoscopy* 2016; 48: 1084-1095 [PMID: 27760437 DOI: 10.1055/s-0042-116148]
- 37 Arena M, Masci E, Eusebi LH, Iabichino G, Mangiavillano B, Viaggi P, Morandi E, Fanti L, Granata A, Traina M, Testoni PA, Opocher E, Luigiano C. Hemospray for treatment of acute bleeding due to upper gastrointestinal tumours. *Dig Liver Dis* 2017; 49: 514-517 [PMID: 28065526 DOI: 10.1016/j.dld.2016.12.012]
- 38 Baracat FI, de Moura DTH, Brunaldi VO, Tranquillini CV, Baracat R, Sakai P, de Moura EGH. Randomized controlled trial of hemostatic powder versus endoscopic clipping for non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Surg Endosc* 2020; 34: 317-324 [PMID: 30927124 DOI: 10.1007/s00464-019-06769-z]
- 39 Lau JYW, Pittayanon R, Kwek A, Tang RS, Chan H, Rerknimitr R, Lee J, Ang TL, Suen BY, Yu YY, Chan FKL, Sung JY. Comparison of a Hemostatic Powder and Standard Treatment in the Control of Active Bleeding From Upper Nonvariceal Lesions: A Multicenter, Noninferiority, Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2022; 175: 171-178 [PMID: 34871051 DOI: 10.7326/M21-0975]
- 40 Vitali F, Naegel A, Atreya R, Zopf S, Neufert C, Siebler J, Neurath MF, Rath T. Comparison of Hemospray and Endoclot for the treatment of gastrointestinal bleeding. *World J Gastroenterol* 2019; 25: 1592-1602 [PMID: 30983819 DOI: 10.3748/wjg.v25.i13.1592]
- 41 de Rezende DT, Brunaldi VO, Bernardo WM, Ribeiro IB, Mota RCL, Baracat FI, de Moura DTH, Baracat R, Matuguma SE, de Moura EGH. Use of hemostatic powder in treatment of upper gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Endosc Int Open* 2019; 7: E1704-E1713 [PMID: 31803822 DOI: 10.1055/a-0977-2897]
- 42 Rodríguez de Santiago E, Burgos-Santamaría D, Pérez-Carazo L, Brullet E, Ciriano L, Riu Pons F, de Jorge Turrión MÁ, Prados S, Pérez-Corte D, Becerro-Gonzalez I, Martínez-Moneo E, Barturen A, Fernández-Urién I, López-Serrano A, Ferre-Aracil C, Lopez-Ibañez M, Carbonell C, Nogales O, Martínez-Bauer E, Terán Lantarón Á, Pagano G, Vázquez-Sequeiros E, Albillos A; TC-325 Collaboration Project, Endoscopy Group of the Spanish Association of Gastroenterology. Hemostatic spray powder TC-325 for GI bleeding in a nationwide study: survival and predictors of failure via competing risks analysis. *Gastrointest Endosc* 2019; 90: 581-590.e6 [PMID: 31220444 DOI: 10.1016/j.gie.2019.06.008]
- 43 Law R, Cardenas A. Hemostatic Powder for Gastrointestinal Bleeding: Time to believe the hype or more false hope? *Dig Liver Dis* 2020; 52: 702-703 [PMID: 32423848 DOI: 10.1016/j.dld.2020.03.006]
- 44 Palmer R, Braden B. New and emerging endoscopic haemostasis techniques. *Frontline Gastroenterol* 2015; 6: 147-152 [PMID: 28839802 DOI: 10.1136/flgastro-2014-100540]
- 45 Barkun AN, Alali A. The Role of Hemostatic Powder in Endoscopic Hemostasis of Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding. *Ann Intern Med* 2022; 175: 289-290 [PMID: 34871058 DOI: 10.7326/M21-4267]
- 46 Gralnek IM, Camus Duboc M, Garcia-Pagan JC, Fuccio L, Karstensen JG, Hucl T, Jovanovic I, Awadie H, Hernandez-Gea V, Tantau M, Ebigo A, Ibrahim M, Vlachogiannakos J, Burgmans MC, Rosasco R, Triantafyllou K. Endoscopic diagnosis and management of esophagogastric variceal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2022; 54: 1094-1120 [PMID: 36174643 DOI: 10.1055/a-1939-4887]
- 47 Beg S, Al-Bakir I, Bhuva M, Patel J, Fullard M, Leahy A. Early clinical experience of the safety and efficacy of EndoClot in the management of non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Endosc Int Open* 2015; 3: E605-E609 [PMID: 26716120 DOI: 10.1055/s-0034-1393087]
- 48 Prei JC, Barmeyer C, Bürgel N, Daum S, Eppel HJ, Günther U, Maul J, Siegmund B, Schumann M, Tröger H, Stroux A, Adler A, Veltzke-Schlieker W, Jürgensen C, Wentrup R, Wiedenmann B, Binkau J, Hartmann D, Nötzel E, Domagk D, Wacke W, Wahnschaffe U, Bojarski C. EndoClot Polysaccharide Hemostatic System in Nonvariceal Gastrointestinal Bleeding: Results of a Prospective Multicenter Observational Pilot Study. *J Clin Gastroenterol* 2016; 50: e95-e100 [PMID: 27552329 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000615]
- 49 Huang R, Pan Y, Hui N, Guo X, Zhang L, Wang X, Zhang R, Luo H, Zhou X, Tao Q, Liu Z, Wu K. Polysaccharide hemostatic system for hemostasis management in colorectal endoscopic mucosal resection. *Dig Endosc* 2014; 26: 63-68 [PMID: 23551344 DOI: 10.1111/den.12054]
- 50 Hagel AF, Raithel M, Hempen P, Preclik G, Dauth W, Neurath MF, Gschossman J, Konturek PC, Albrecht H. Multicenter analysis of endoclot as hemostatic powder in different endoscopic settings of the upper gastrointestinal tract. *J Physiol Pharmacol* 2020; 71 [PMID: 33475093 DOI: 10.26402/jpp.2020.5.06]
- 51 Hahn KY, Park JC, Lee YK, Shin SK, Lee SK, Lee YC. Efficacy of hemostatic powder in preventing bleeding after gastric endoscopic submucosal dissection in high-risk patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2018; 33: 656-663 [PMID: 28910851 DOI: 10.1111/jgh.13990]
- 52 Kim YJ, Park JC, Kim EH, Shin SK, Lee SK, Lee YC. Hemostatic powder application for control of acute upper gastrointestinal bleeding in patients with gastric malignancy. *Endosc Int Open* 2018; 6: E700-E705 [PMID: 29868635 DOI: 10.1055/a-0593-5884]
- 53 Beyazit Y, Kekilli M, Haznedaroglu IC, Kayacetin E, Basaranoglu M. Ankaferd hemostat in the management of gastrointestinal hemorrhages. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 3962-3970 [PMID: 22046083 DOI: 10.3748/wjg.v17.i35.3962]
- 54 Kurt M, Kacar S, Onal IK, Akdogan M, Haznedaroglu IC. Ankaferd Blood Stopper as an effective adjunctive hemostatic agent for the management of life-threatening arterial bleeding of the digestive tract. *Endoscopy* 2008; 40 Suppl 2: E262 [PMID: 19090459 DOI: 10.1055/s-2008-1077648]
- 55 Beyazit Y, Kekilli M, Kurt M, Sayilir A, Haznedaroglu IC. Ankaferd hemostat for the management of tumoral GI bleeding. *Gastrointest Endosc* 2011; 73: 1072-1073 [PMID: 21521581 DOI: 10.1016/j.gie.2010.11.045]
- 56 Beyazit Y, Kurt M, Kekilli M, Goker H, Haznedaroglu IC. Evaluation of hemostatic effects of Ankaferd as an alternative medicine. *Altern Med Rev* 2010; 15: 329-336 [PMID: 21194248]
- 57 Kurt M, Akdogan M, Onal IK, Kekilli M, Arhan M, Shorbagi A, Aksu S, Kurt OK, Haznedaroglu IC. Endoscopic topical application of Ankaferd Blood Stopper for neoplastic gastrointestinal bleeding: A retrospective analysis. *Dig Liver Dis* 2010; 42: 196-199 [PMID: 19540818 DOI: 10.1016/j.dld.2009.05.006]
- 58 Gungor G, Goktepe MH, Biyik M, Polat I, Tuna T, Ataseven H, Demir A. Efficacy of ankaferd blood stopper application on non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *World J Gastrointest Endosc* 2012; 4: 556-560 [PMID: 23293725 DOI: 10.4253/wjge.v4.i12.556]

- 59 Karaman A, Baskol M, Gursay S, Torun E, Yurci A, Celikbilek M, Guven K, Ozbakir O, Yucesoy M. Endoscopic topical application of Ankaferd Blood Stopper in gastrointestinal bleeding. *J Altern Complement Med* 2012; 18: 65-68 [PMID: 22268970 DOI: 10.1089/acm.2010.0827]
- 60 Turhan N, Kurt M, Shorbagi A, Akdogan M, Haznedaroglu IC. Topical Ankaferd Blood Stopper administration to bleeding gastrointestinal carcinomas decreases tumor vascularization. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2874-2877 [PMID: 19888263 DOI: 10.1038/ajg.2009.431]
- 61 Beyazit Y, Onder FO, Torun S, Tas A, Purnak T, Tenlik I, Turhan N. Topical application of ankaferd hemostat in a patient with gastroduodenal amyloidosis complicated with gastrointestinal bleeding. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2013; 24: 762-765 [PMID: 23751610 DOI: 10.1097/MBC.0b013e328362d996]
- 62 Bang B, Lee E, Maeng J, Kim K, Hwang JH, Hyon SH, Hyon W, Lee DH. Efficacy of a novel endoscopically deliverable mucosal adhesive hemostatic powder in an acute gastric bleeding porcine model. *PLoS One* 2019; 14: e0216829 [PMID: 31185029 DOI: 10.1371/journal.pone.0216829]
- 63 Park JS, Bang BW, Hong SJ, Lee E, Kwon KS, Kim HK, Shin YW, Lee DH. Efficacy of a novel hemostatic adhesive powder in patients with refractory upper gastrointestinal bleeding: a pilot study. *Endoscopy* 2019; 51: 458-462 [PMID: 30630195 DOI: 10.1055/a-0809-5276]
- 64 Park JS, Kim HK, Shin YW, Kwon KS, Lee DH. Novel hemostatic adhesive powder for nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Endosc Int Open* 2019; 7: E1763-E1767 [PMID: 31828214 DOI: 10.1055/a-0982-3194]
- 65 Shin J, Cha B, Park JS, Ko W, Kwon KS, Lee JW, Kim HK, Shin YW. Efficacy of a novel hemostatic adhesive powder in patients with upper gastrointestinal tumor bleeding. *BMC Gastroenterol* 2021; 21: 40 [PMID: 33509102 DOI: 10.1186/s12876-021-01611-0]
- 66 Bang BW, Lee DH, Kim HK, Kwon KS, Shin YW, Hong SJ, Moon JH. CEGP-003 Spray Has a Similar Hemostatic Effect to Epinephrine Injection in Cases of Acute Upper Gastrointestinal Bleeding. *Dig Dis Sci* 2018; 63: 3026-3032 [PMID: 30054842 DOI: 10.1007/s10620-018-5208-z]

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)。

基于网络药理学研究一贯煎治疗肝纤维化的有效成分及作用机制

崔欣怡, 姜晓丹, 李汶航, 张睿, 油红捷, 唐佐青, 马赞, 杨铮, 车念聪, 刘文兰

崔欣怡, 姜晓丹, 李汶航, 张睿, 马赞, 杨铮, 车念聪, 刘文兰, 首都医科大学中医药学院 北京市 100069

油红捷, 唐佐青, 首都医科大学基础医学院 北京市 100069

李汶航, 成都中医药大学附属眉山医院(眉山市中医医院)消化内科 四川省眉山市 620000

崔欣怡, 首都医科大学中医药学院中医诊断学专业在读硕士研究生, 主要从事中医药治疗慢性肝病疗效机制的研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81573879; 北京市自然科学基金资助项目, No. 7182021.

作者贡献分布: 崔欣怡与刘文兰对此文所作贡献两均等; 此课题由崔欣怡、刘文兰、张睿、油红捷、唐佐青、马赞、杨铮、车念聪设计; 研究过程由崔欣怡与李汶航操作完成; 数据分析由崔欣怡完成; 本论文写作由崔欣怡、姜晓丹、刘文兰完成。

通讯作者: 刘文兰, 教授, 博士生导师, 副主任医师, 100069, 北京市右安门外西头条10号, 首都医科大学中医药学院. wenlanliu1900@126.com

收稿日期: 2022-12-12

修回日期: 2023-01-22

接受日期: 2023-03-20

在线出版日期: 2023-04-08

Investigation of effective components and action mechanism of Yiguanjian in treatment of liver fibrosis based on network pharmacology

Xin-Yi Cui, Xiao-Dan Jiang, Wen-Hang Li, Rui Zhang, Hong-Jie You, Zuo-Qing Tang, Yun Ma, Zheng Yang, Nian-Cong Che, Wen-Lan Liu

Xin-Yi Cui, Xiao-Dan Jiang, Wen-Hang Li, Rui Zhang, Yun Ma, Zheng Yang, Nian-Cong Che, Wen-Lan Liu, School of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Hong-Jie You, Zuo-Qing Tang, School of Basic Medical

Sciences, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Wen-Hang Li, Department of Gastroenterology, Meishan Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Meishan 620000, Sichuan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81573879; Beijing Natural Science Foundation of China, No. 7182021.

Corresponding author: Wen-Lan Liu, Professor, Doctoral Supervisor, Associate Chief Physician, School of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, No. 10 Xitoutiao, Youanmenwai, Fengtai District, Beijing 100069, China. wenlanliu1900@126.com

Received: 2022-12-12

Revised: 2023-01-22

Accepted: 2023-03-20

Published online: 2023-04-08

Abstract

BACKGROUND

Traditional Chinese medicine compounds are characterized by the comprehensive adjustment of multiple components and show unique advantages in the prevention and treatment of liver fibrosis. Yiguanjian (YGJ) is a famous prescription for nourishing Yin to soothe the liver, which can improve the symptoms of liver fibrosis, and understanding its anti-liver fibrosis mechanism can promote its development and use.

AIM

To explore the mechanism of YGJ in the treatment of liver fibrosis through network pharmacology and to experimentally validate the initial results obtained.

METHODS

Components of YGJ and potentially targeted proteins were downloaded from the Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology (TCMSP) database. The targets of liver fibrosis were accessed from GeneCard and OMIM databases. STRING database was utilized to construct a

protein-protein interaction (PPI) network based on the components of YGJ and the targets of liver fibrosis. The PPI network was subjected to random walk with restart (RWR) to obtain key genes, and Gene Ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) enrichment analyses were performed based on the DAVID database. For animal experimental validation, eighteen SD rats were randomly assigned to a normal group, a model group, and a YGJ group. The rats in the model group and YGJ group were intraperitoneally injected with 50% CCl₄ olive oil solution for 6 wk to induce liver fibrosis, and rats in the normal group were intraperitoneally injected with the same amount of olive oil solution. Then, the rats of the YGJ group were given YGJ decoction (6.67 g/kg) daily for 4 weeks. Meanwhile, rats in the other groups were given distilled water. Blood and liver samples were collected, and the levels of alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) in the serum of rats were detected with an automated analyzer. Pathological changes in liver tissue were observed by hematoxylin-eosin (HE) and Masson staining. Western blot and qRT-PCR were used to detect the expression of key proteins and genes in the liver.

RESULTS

A total of 52 components and 186 potential targets of YGJ were obtained, and 1080 targets of liver fibrosis were screened. The top 10 genes with the high-affinity scores to the drug targets were *STAT6*, *SRC*, *MAPK3*, *STX1A*, *EP300*, *STAT3*, *PLG*, *CTNNB1*, *CDKN1B*, and *CANX*. The top 50 genes were mainly enriched in response to PI3K- Akt signaling pathway and FoxO signaling pathway, etc. In CCl₄-induced liver fibrosis rats, YGJ decoction could significantly improve liver lesions and reduce fibrosis. YGJ decoction could reduce α -SMA expression, promote the expression of phosphorylated STAT6, increase the protein expression of PPAR- γ and CD163 and the mRNA expression of *Arg-1*, *CD206*, and *CD163*, and inhibit the gene expression of *IL-6*.

CONCLUSION

The therapeutic effect of YGJ decoction for liver fibrosis involves multiple components and multiple pathways, including the STAT6/PPAR- γ pathway.

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

Key Words: Yiguanjian; Liver fibrosis; Network pharmacology; Random walk with restart

Citation: Cui XY, Jiang XD, Li WH, Zhang R, You HJ, Tang ZQ, Ma Y, Yang Z, Che NC, Liu WL. Investigation of effective components and action mechanism of Yiguanjian in treatment of liver fibrosis based on network pharmacology. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2023; 31(7): 256-267

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i7/256.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i7.256>

摘要

背景

中药复方具有多成分综合调节的特点, 在肝纤维化防治中显示出独特的优势. 一贯煎始载于魏之琇所著《续名医类案》, 是滋阴疏肝的著名方剂, 能够改善肝纤维化症状, 研究其抗肝纤维化机制有助于药物开发和推广.

目的

通过网络药理学探究一贯煎治疗肝纤维化的机制并实验验证.

方法

利用文献和TCMSP数据库收集一贯煎成分及靶点, GeneCard、OMIM数据库收集肝纤维化疾病靶点. 通过STRING数据库构建一贯煎-肝纤维化蛋白互作网络(protein-protein interaction, PPI)子网络, 应用重启随机游走算法获得关键基因, 通过DAVID数据库进行基因本体(gene ontology, GO)富集分析及京都基因和基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)富集分析. 动物实验验证, 18只SD大鼠随机分为正常组、模型组、一贯煎组. 模型组、一贯煎组大鼠采用腹腔注射50%四氯化碳(carbon tetrachloride, CCl₄)橄榄油溶液造模6周, 正常组注射等量橄榄油. 造模结束后一贯煎组每天灌胃一贯煎溶液(6.67 g/kg)共4 wk, 其他组灌胃等量蒸馏水, 取血和肝脏. 全自动生化仪检测血清丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)和天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST). HE、Masson染色观察肝脏病理学变化. Western blot法和qRT-PCR法检测肝脏关键蛋白表达水平和mRNA转录水平.

结果

筛选得到一贯煎成分52个, 潜在作用靶点186个, 肝纤维化疾病靶点1080个, 得到一贯煎治疗肝纤维化的关键基因, 其中亲和度前10的基因为STAT6、SRC、MAPK3、STX1A、EP300、STAT3、PLG、CTNNB1、CDKN1B、CANX, 亲和度前50的基因KEGG富集得到PI3K-Akt信号通路、FoxO信号通路等134条. 动物实验结果发现, 一贯煎能够改善CCl₄肝纤维化大鼠肝功能和减轻纤维化, 降低 α -肌动蛋白表达, 促进信号转导和转录激活因子6(signal transducer and activator of transcription 6, STAT6)磷酸化, 提高过氧化物酶体增殖物激活受体- γ (peroxisome proliferator activated receptor- γ , PPAR- γ)、白细胞分化抗原163(cluster of differentiation 163, CD163)蛋白表达和精氨酸酶1、白细胞分化抗原206、CD163mRNA转录水平, 降低白细胞介素6的mRNA转录水平.

结论

一贯煎治疗肝纤维化作用涉及多个成分、多条信号

通路, 其中包括STAT6/PPAR- γ 通路.

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

关键词: 一贯煎; 肝纤维化; 网络药理; 重启随机游走

核心提要: 本研究基于网络药理学方法, 通过构建一贯煎-肝纤维化蛋白互作子网络, 应用重启随机游走算法探索一贯煎治疗肝纤维化的作用机制, 实验验证表明一贯煎抗肝纤维化作用与调控STAT6/PPAR- γ 通路促进巨噬细胞向M2型极化有关.

文献来源: 崔欣怡, 姜晓丹, 李汶航, 张睿, 油红捷, 唐佐青, 马赞, 杨铮, 车念聪, 刘文兰. 基于网络药理学研究一贯煎治疗肝纤维化的有效成分及作用机制. 世界华人消化杂志 2023; 31(7): 256-267

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i7/256.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i7.256>

0 引言

肝纤维化是由细胞外基质的过度沉积导致肝脏结构和功能异常的病理变化^[1], 是慢性肝病发展到肝硬化的必经阶段. 全球每年约有100多万人死于肝硬化及其并发症, 而在早期肝纤维化干预治疗可以有效减缓肝硬化的发生发展^[2]. 肝纤维化进程中有多种细胞及细胞因子参与, 因此单一用药的效果可能有限, 而中医药具有毒副作用小, 多成分、多靶点的特点, 在抗肝纤维化领域可以发挥整体用药的优势^[3]. 一贯煎始载于魏之琇所著《续名医类案》, 由生地黄、北沙参、当归、枸杞子、麦冬、川楝子组成, 是滋阴疏肝的著名方剂, 临床上可用于治疗慢性肝炎、酒精性脂肪肝、肝纤维化等疾病, 具有很好的疗效^[4]. 由于一贯煎药理机制研究尚未明确, 阻碍了其进一步开发应用, 借助网络药理学有利于阐明其有效成分及作用机制. 因此本研究应用网络药理学方法基于邻近网络筛选一贯煎治疗肝纤维化的关键靶基因, 并通过药理实验进行验证, 旨在为后期进一步研究一贯煎治疗肝纤维化的作用机制提供基础.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 药物: 一贯煎组成: 由北沙参9 g、麦冬9 g、当归9 g、生地黄20 g、枸杞子12 g、川楝子4.5 g组成, 购于北京同仁堂药店. 按饮片(g):水(mL) = 1:6的比例加入蒸馏水并浸泡饮片1 h, 大火加热至沸腾, 小火煎煮20 min, 过滤, 收集滤液, 滤渣中再加入饮片(g):水(mL) = 1:4比例的蒸馏水继续煎煮30 min, 合并两次滤液, 最终将两次煎煮的汤液浓缩至1 g/mL.

1.1.2 动物: 6周龄SPF级Sprague-Dawley雄性大鼠, 体

重(200±20) g, 购自北京维通利华实验动物技术有限公司, 合格证号SCXK(京)2016-0006, 动物实验伦理审查批准号: AEEI-2015-123. 饲养在首都医科大学实验动物科学部SPF级动物室, 自由饮食, 室温保持在(24±2) °C, 湿度保持在30%左右.

1.1.3 试剂与仪器: 试剂: 橄榄油(迈萨维诺特级初榨橄榄油, 希腊, 货号: 67519); 四氯化碳(carbon tetrachloride, CCl₄)(纯度≥99.0%, 上海易恩化学技术有限公司, 货号: 206848); 天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)检测试剂盒(北京莱帮生物技术有限公司, 货号: Lb10702); 丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)检测试剂盒(北京莱帮生物技术有限公司, 货号: Lb10701); HE染色试剂盒(上海歌凡生物科技有限公司, 货号: 20200602); Masson三色染色试剂盒(上海歌凡生物科技有限公司, 货号: 20200704); RIPA蛋白裂解液(兰博利德, 中国, 货号: 1090121810); BCA蛋白浓度测定试剂盒(江苏碧云天公司, 货号: 010719190828); 总RNA提取试剂(苏州新赛美生物科技有限公司, 货号: M5100); SYBR Green Qpcr Master Mix(武汉赛维尔生物, 货号: MPC2011005); 兔源信号转导和转录激活因子6(signal transducer and activator of transcription 6, STAT6)(D3H4)抗体(CST, 美国, 货号: #5397); 兔源过氧化物酶体增殖物激活受体- γ (peroxisome proliferator activated receptor- γ , PPAR- γ)抗体(proteintech, 中国, 货号: 16643-1-AP); 兔源Anti-STAT6(phospho Y641)抗体[EPR22599-78](abcam, 美国, 货号: ab263947); 兔源白细胞分化抗原163(cluster of differentiation 163, CD163)抗体[EPR19518](abcam, 美国, 货号: ab182422); 鼠源 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)抗体(Sigma, 美国, 货号: A2547); 鼠源甘油醛-3-磷酸脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)抗体 (Proteintech, 中国, 货号60004-1-Ig-100UL); PBS缓冲液(北京翊攀生物科技有限公司, 货号: 15002109016); 通用型抗体稀释液(苏州新赛美生物科技有限公司, 货号: WB500D).

仪器: 酶标仪(美国, 型号: Multiskan FC); 电泳槽/电泳仪(美国, 型号: bio-RAD mini-PROTEAN); 实时荧光定量PCR仪(美国, 型号: Bio-rad CFX96); 化学发光成像系统(美国, 型号: bio-RAD ChemiDoc XRS).

1.2 方法

1.2.1 一贯煎治疗肝纤维化关键基因筛选: (1)一贯煎作用靶点筛选 通过检索文献^[5-7]和中药系统药理学数据库与分析平台^[8](TCMSP, <https://tcmsp-e.com/tcmsp.php>)收集药物成分信息, 以口服生物利用度≥30%; 药物相似性≥0.18为筛选条件, 获取北沙参、麦冬、当

归、生地黄、枸杞子、川楝子6味中药成分靶点信息。利用Uniprot数据库^[9](<http://www.uniprot.org/>)对筛选出的靶点基因进行标准化处理,运用Cytoscape 3.9.0软件,构建一贯煎成分-靶点网络;(2)肝纤维化疾病靶点筛选 通过人类基因综合数据库GeneCard^[10](<https://www.genecards.org/>)及人类孟德尔遗传OMIM^[11](<http://www.omim.org/>),以“liver fibrosis”为检索关键词,筛选肝纤维化疾病靶点;(3)蛋白互作网络构建 通过蛋白相互作用数据库STRING数据库^[12](<https://string-db.org/>),筛选“智人”数据可信度评分>900的蛋白互作关系,构建人类蛋白互作网络(protein-protein interaction, PPI),合并一贯煎作用靶点和肝纤维化疾病靶点作为节点,基于人类PPI网络构建一贯煎-肝纤维化子网络;(4)基于随机游走重启算法筛选一贯煎治疗肝纤维化的关键基因 利用R语言RandomWalkRestartMH包,在子网络中基于重启随机游走(random walk with restart, RWR)算法,以一贯煎作用靶点为种子基因,设置重启概率(r)为0.75,获得与一贯煎作用靶点亲和度较高的基因为一贯煎治疗肝纤维化的关键基因;(5)基因本体(gene ontology, GO)富集分析和京都基因和基因组百科全书(kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)富集分析 通过DAVID数据库^[13](<https://david.ncifcrf.gov/>),物种选择人类(Homo sapiens),对一贯煎治疗肝纤维化的关键基因中亲和度前50个关键基因进行GO分析及KEGG分析,筛选FDR值<0.05的生物过程或者相关通路。利用R语言ggplot2包进行可视化。

1.2.2 肝纤维化大鼠模型建立及分组给药:将18只SD大鼠随机分为正常组、模型组和一贯煎组,每组6只。模型组和一贯煎组大鼠每周腹腔注射三次50% CCl₄油溶液(四氯化碳:橄榄油 = 1:1),1 wk-2 wk注射剂量为2 mL/kg;3 wk-4 wk注射剂量为1 mL/kg;5 wk-6 wk注射剂量为0.5 mL/kg,正常组大鼠每周按相同剂量注射三次橄榄油。造模结束后,一贯煎组大鼠每天给予一次6.67 g/kg一贯煎溶液灌胃治疗(临床一贯煎成年人用量63.5 g,大鼠与60 kg成人按体表面积折算等效剂量比值按照6.3倍计算),共持续4 wk。正常组和模型组以等量蒸馏水灌胃。

1.2.3 样本采集:治疗结束,麻醉后腹主动脉取血,血液室温静置4 h以上,1500×g低温离心15 min,收集上层血清。分离肝脏,拍照,取约1 cm³肝组织进行固定,剩余肝组织冻存,检测相关指标。

1.2.4 血清生化指标检测:按照血清ALT和AST活性测定试剂盒,应用全自动生化分析仪检测大鼠血清ALT、AST。

1.2.5 肝脏病理切片观察:固定好的肝组织水洗后,经

过脱水-透明-浸蜡-包埋-切片等过程制作石蜡切片。进行HE染色、Masson染色的分析。

1.2.6 Western blotting检测肝脏STAT6、p-STAT6、PPAR-γ、α-SMA、CD163蛋白表达:取肝脏组织,加入组织蛋白抽提液(100:1:1 = RIPA裂解液:PMSF贮存液:磷酸酶蛋白抑制剂),匀浆,涡旋,冰浴20 min待裂解充分。12000 r/min离心20 min,收集上清液,即为总蛋白溶液。采用BCA法测蛋白浓度,并将各样品浓度统一为6 μg/μL,金属浴90 °C 5 min使蛋白变性。冷却后,将样品加入电泳孔中,电压150 V进行电泳。将蛋白湿法转至PVDF膜,加入TBST于室温下脱色摇床上洗3次,每次5 min,使用5%脱脂奶粉(0.5% TBST配制),于摇床上封闭2 h。加入TBST于室温下脱色摇床上洗3次,每次5 min,加入一抗,4 °C摇床孵育过夜,加入TBST于室温下脱色摇床上洗3次,每次5 min。加入二抗室温孵育1 h,用TBST在室温下脱色摇床上洗3次,每次5 min。ECL底物孵育,化学发光成像系统获取蛋白条带,Image J软件处理系统分析目标带的灰度值,以GAPDH为内参计算蛋白相对表达量。

1.2.7 qRT-PCR检测肝脏α-SMA、白细胞介素6(interleukin 6, IL-6)、精氨酸酶1(arginase I, Arg-1)、白细胞分化抗原206(cluster of differentiation 206, CD206)、CD163 mRNA转录水平:剪取肝脏组织30 mg-40 mg, Trizol法提取总RNA。通过研磨、离心、抽提出总RNA,溶于20 μL无RNA酶水中,检测RNA浓度及纯度,最后反转录浓度为5 μg/μL cDNA,稀释10倍后待测。

qRT-PCR反应体系(以20 μL体系为例)为2×SYBR qPCR Master Mix(Low ROX): 10 μL; Forward Primer(10 μmol/L): 0.4 μL; Reverse Primer(10 μmol/L): 0.4 μL; cDNA: 1 μL; Nuclease-Free Water: 8.2 μL。引物序列见表1。反应程序为预变性95 °C、30 s;变性95 °C、15 s;退火、延伸,60 °C,30 s,循环(45次);最后仪器自带熔解曲线程序。2^{-ΔΔC_t}法计算目的基因相对表达量。

统计学处理 采用Graph Pad Prism 8软件进行数据统计分析,采用单因素方差分析组间差异,组间两两比较用最小显著性差异法,*P*<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一贯煎作用靶点 共获取一贯煎成分52个,潜在作用靶点186个,绘制一贯煎成分-靶点网络图,见图1。

2.2 肝纤维化疾病靶点 通过GeneCard数据库及OMIM数据库筛选得到1080个肝纤维化疾病靶点。

2.3 蛋白互作网络构建 通过String数据库,构建包含11812个节点和247200条边的人类PPI网络,以一贯煎作

表 1 引物序列

引物名称	引物序列(5'→3')
GAPDH-F	CTGGAGAAACCTGCCAAGTATG
GAPDH-R	GGTGGAAGAATGGGAGTTGCT
CD163-F	CTGGGATGTCCAAGTCCAT
CD163-R	AATGCTTCCCCATTCTGG
Arg-1-F	TGGACCTGGGGAACACTAT
Arg-1-R	CTTCCTCCCAGCAGGTAGC
CD206-F	TTTGGCTGGGACTGACCTA
CD206-R	GGTGTAGGCTCGGGTAGTAGTG
IL-6-F	CAACGCTGCTGGGAGTCTTGT
IL-6-R	GACAAGGCTTTTGTGTTTGCTTC
α-SMA-F	ACCCAGGCATTGCTGACAG
α-SMA-R	AGAAGCATTTGCGGTGGAC

表 2 随机游走重启算法获得亲和度前10的基因

序号	基因	评分
1	STAT6	0.002386264
2	SRC	0.002183804
3	MAPK3	0.002144015
4	STX1A	0.002072575
5	EP300	0.001943904
6	STAT3	0.001840098
7	PLG	0.001807229
8	CTNNB1	0.001723117
9	CDKN1B	0.001684177
10	CANX	0.001529570

表 3 一贯煎对肝纤维化大鼠血清ALT、AST含量的影响(U/L, n = 6, mean ± SD)

分组	ALT(U)	AST(U)
正常组	41.28 ± 10.72	103.92 ± 24.65
模型组	77.27 ± 27.82 ^b	180.02 ± 51.58 ^b
一贯煎组	40.68 ± 5.62 ^a	106.87 ± 31.21 ^e

^b*P*<0.01, 与正常组比较; ^a*P*<0.01, 与模型组比较. ALT: 谷丙转氨酶; AST: 天冬氨酸氨基转移酶.

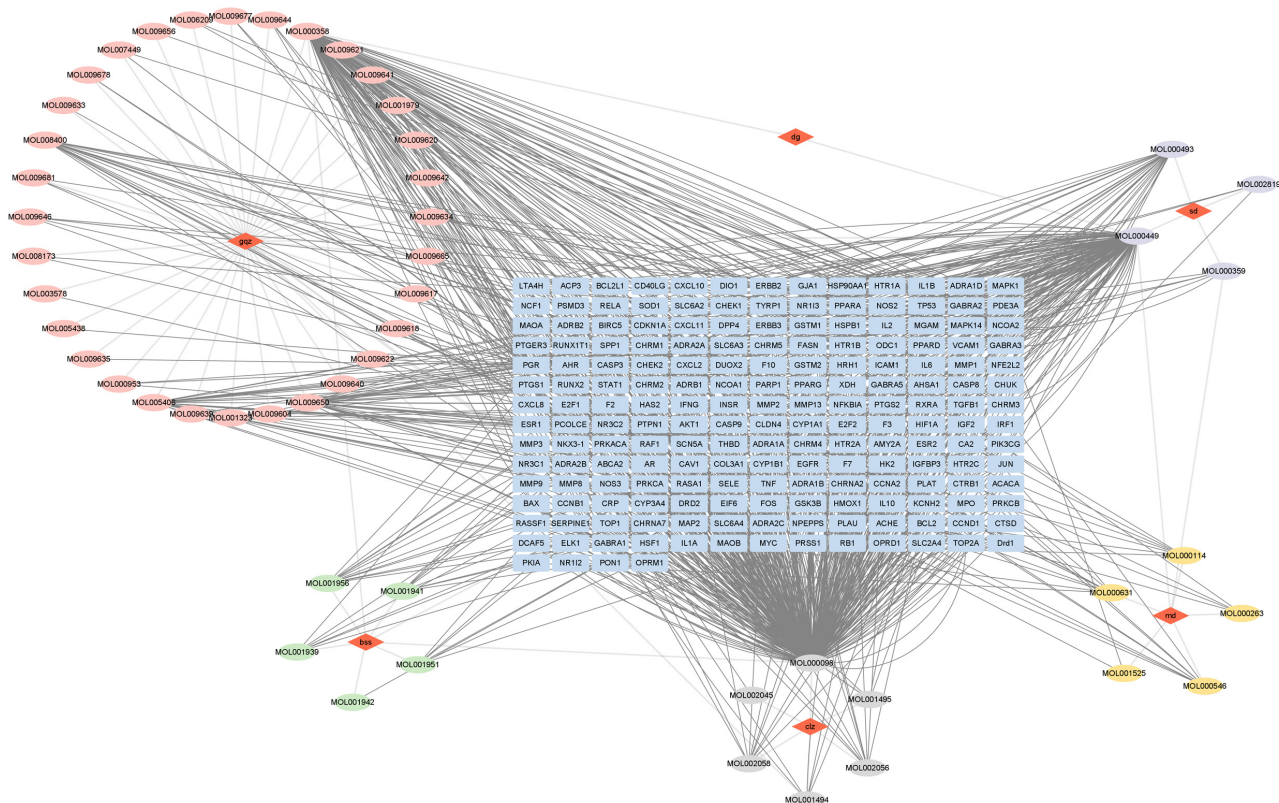
用靶点和肝纤维化疾病靶点作为节点, 排除单独蛋白, 构建有826个节点, 10270条边的一贯煎-肝纤维化子网络.

2.4 一贯煎治疗肝纤维化的关键基因 基于子网络进行RWR算法筛选得到一贯煎治疗肝纤维化的关键基因, 亲和度前10的基因见表2.

2.5 一贯煎治疗肝纤维化的关键基因的KEGG、GO富集分析 KEGG结果富集得到PI3K-Akt信号通路、FoxO信号通路、HIF-1信号通路、JAK-STAT信号通路等134条. GO富集结果显示主要涉及信号转导、凋亡过程的

负调控、细胞增殖的正调控、炎症反应等89个生物进程; 细胞质、细胞外区域、细胞外泌体等23个细胞组分; 酶结合、受体结合、蛋白磷酸酶结合等33个分子功能. 以富集基因数排序, 展示前40条KEGG通路, 前20条GO分析, 见图2.

2.6 一贯煎对肝纤维化大鼠血清ALT、AST含量的影响 生化指标检测结果见表3显示, 与正常组大鼠比较, 模型组大鼠血清中的ALT、AST水平显著上升(*P*<0.01), 提示肝功能损伤. 与模型组大鼠比较, 给予一贯煎治疗后, 大鼠血清中ALT、AST水平明显下降(*P*<0.01), 提示一贯



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i7.256 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 1 一贯煎成分-靶点网络图。□: 靶点; ○: 一贯煎成分; ◇: 中药。

煎治疗具有改善大鼠肝功能的作用。

2.7 一贯煎对肝纤维化大鼠肝脏病理学的影响 HE、Masson染色结果见图3、4: 图3A、图4A显示, 正常组大鼠肝脏结构清晰、肝细胞排列规则, 胞核清楚、胞浆均匀, 仅在汇管区附近出现极少量胶原; 图3B、图4B显示, 模型组大鼠肝脏结构明显破坏, 细胞排列杂乱, 出现大量炎症细胞浸润, 可见片状和桥接坏死, 有大量蓝色胶原纤维连接形成间隔, 肝纤维化形成, 提示模型组出现明显肝纤维化变化; 图3C、4C显示, 一贯煎组大鼠肝脏结构损伤明显减轻, 炎症浸润细胞明显减少, 纤维面积显著减少, 提示一贯煎减轻肝纤维化程度。

2.8 一贯煎对肝组织中STAT6、p-STAT6、PPAR- γ 、 α -SMA、CD163蛋白表达的影响 WB检测结果显示: 与正常组相比, 模型组的 α -SMA蛋白表达水平显著升高($P<0.001$), STAT6磷酸化水平显著降低($P<0.01$), PPAR- γ 、CD163蛋白表达显著下降($P<0.05$); 与模型组相比, 一贯煎组 α -SMA的蛋白表达水平显著降低($P<0.01$), STAT6磷酸化水平明显上升($P<0.05$), PPAR- γ 、CD163蛋白表达显著升高($P<0.05$ 或 $P<0.001$), 见图5。

2.9 一贯煎对肝组织中 α -SMA、IL-6、Arg-1、CD206、CD163 mRNA转录水平影响 qRT-PCR结果显示: 与正常组相比, 模型组的 α -SMA、IL-6 mRNA转录

水平显著升高, M2型巨噬细胞标志物Arg-1、CD206、CD163 mRNA转录水平显著降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$); 与模型组相比, 一贯煎组 α -SMA、IL-6的mRNA转录水平显著降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$), Arg-1、CD206、CD163 mRNA转录水平显著升高($P<0.05$ 或 $P<0.01$), 见图6。

3 讨论

网络药理可以帮助探究药物、靶点与疾病之间的相互作用, 尤其适用于成分复杂的中药复方^[14]。通过药物作用靶点和疾病靶点构建PPI子网络, 可以在更大范围寻找有效的潜在作用靶点, 进一步预测药物作用机制^[15,16]。本研究基于人类PPI网络以药物作用靶点和疾病靶点为节点构建一贯煎-肝纤维化PPI子网络, 利用RWR算法筛选一贯煎治疗肝纤维化的关键靶点。

根据RWR评分, 与一贯煎作用靶点亲和度较高的前10位基因有STAT6、SRC、MAPK3、STX1A、EP300、STAT3、PLG、CTNNB1、CDKN1B、CANX。其中多数基因与肝纤维化的形成和逆转密切相关: 转录因子家族中的成员, 信号转导和转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)以及STAT6在细胞生长、分化等基本细胞过程中发挥着至关重要的作用^[17]。其中, 抑制STAT3表达水平, 能够减少

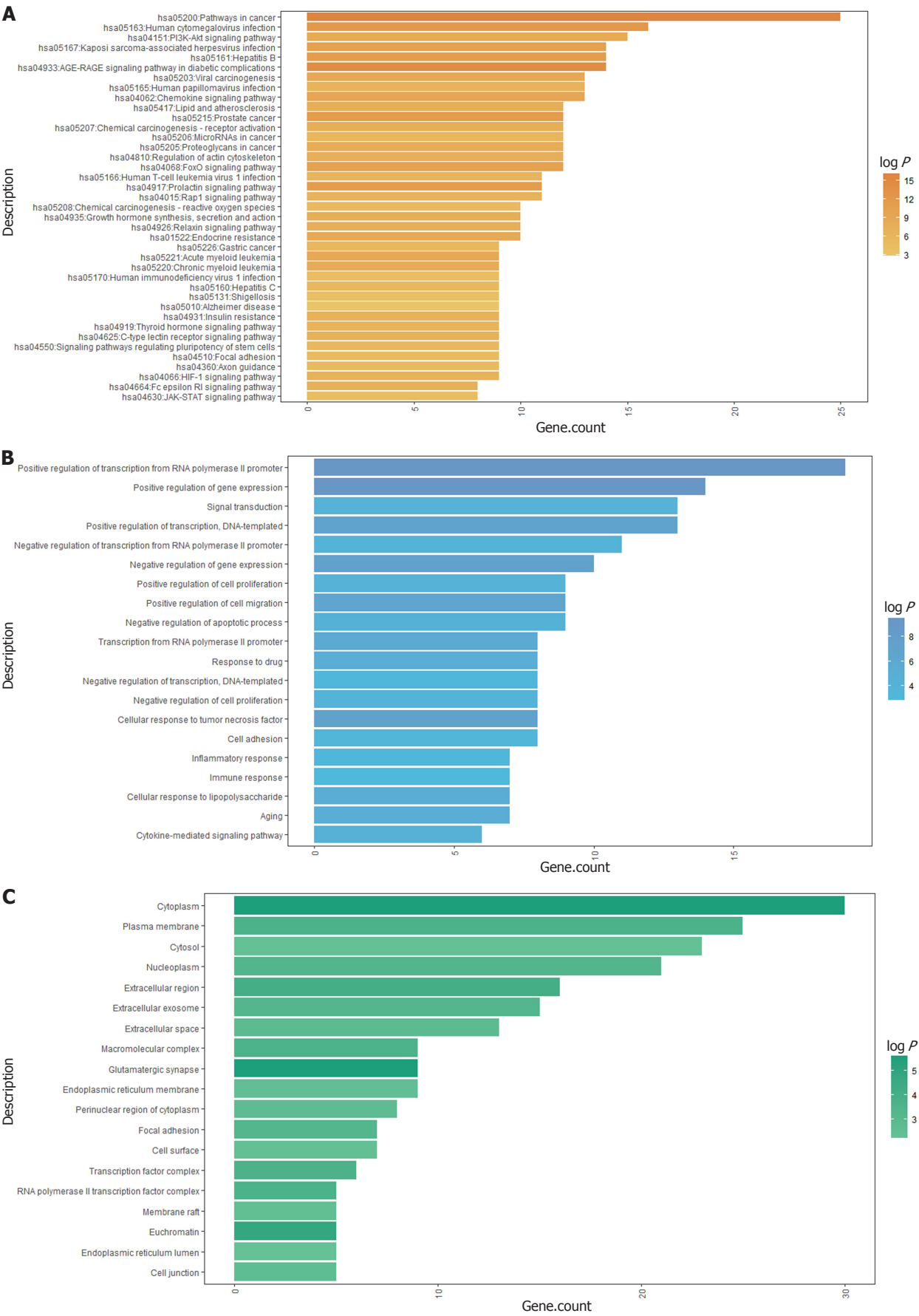




图 2 一贯煎治疗肝纤维化关键基因GO富集分析和KEGG富集分析. A: KEGG富集分析; B: GO生物进程分析; C: GO细胞成分分析; D: GO分子功能分析. GO: 基因本体; KEGG: 京都基因和基因组百科全书.

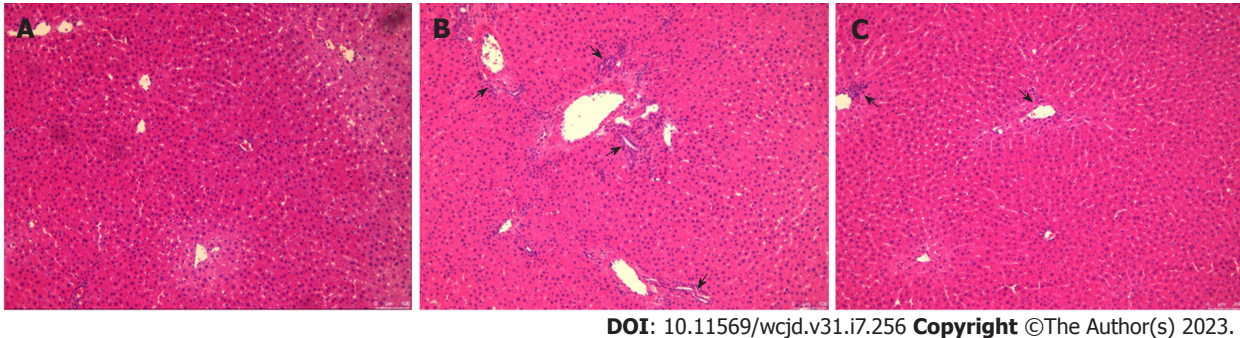


图 3 HE染色(200×). A: 正常组; B: 模型组; C: 一贯煎组. 黑色箭头: 炎性细胞浸润.

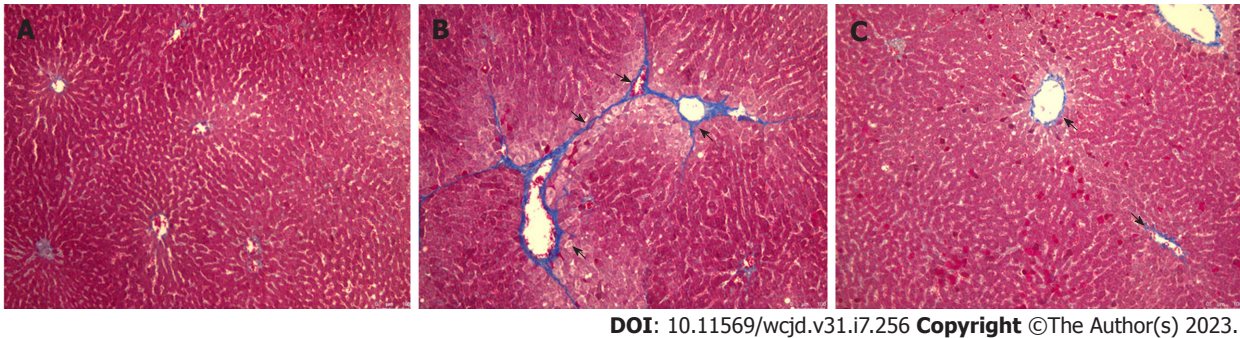


图 4 Masson染色(200×). A: 正常组; B: 模型组; C: 一贯煎组. 黑色箭头: 胶原纤维增生.

细胞外基质沉积, 减轻肝纤维化^[18]. STAT6的磷酸化可以诱导肝脏巨噬细胞向抗炎(M2)型转换^[19]. M2型巨噬细胞在肝纤维化消退过程中, 也发挥逆转纤维化的作用^[20]. 如M2型巨噬细胞可以表达Arg-1对抑制和消除纤维化极为重要^[21]; M2型巨噬细胞分泌的外泌体中microRNA-

411-5p可以下调钙调素调节蛋白表达抑制肝星状细胞活化, 从而逆转肝纤维化^[22]. 原癌基因酪氨酸蛋白激酶(proto-oncogene tyrosine-protein kinase, SRC)通过STAT3、蛋白激酶B等磷酸化, 从而调节各种生物活性, 包括细胞存活、增殖和迁移^[23,24]. 研究表明SRC促进肝

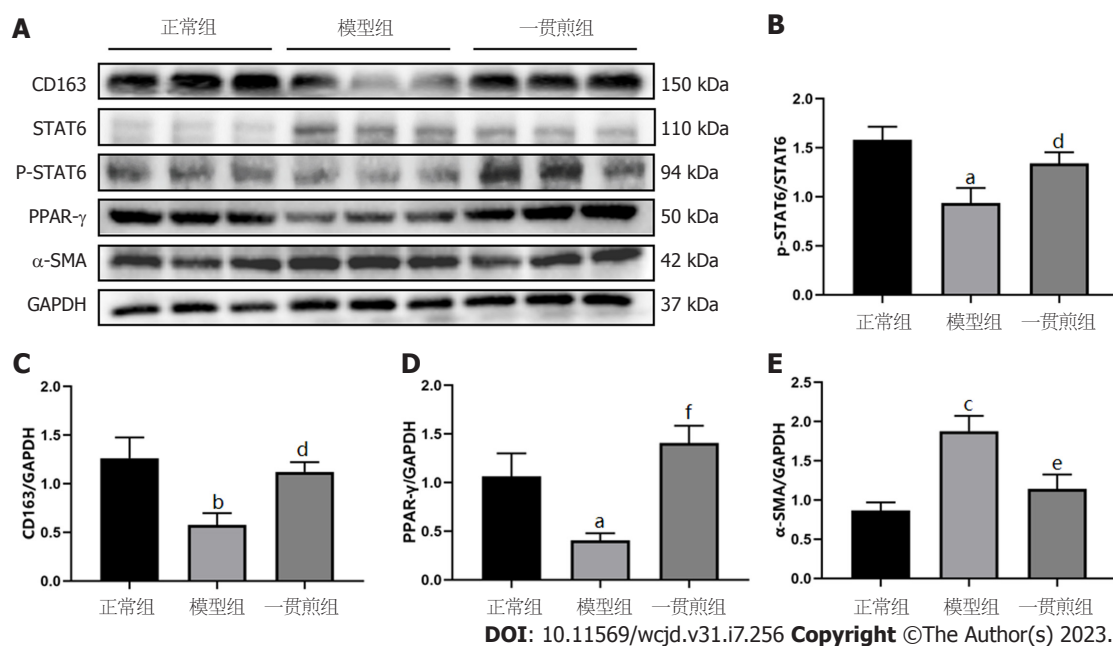


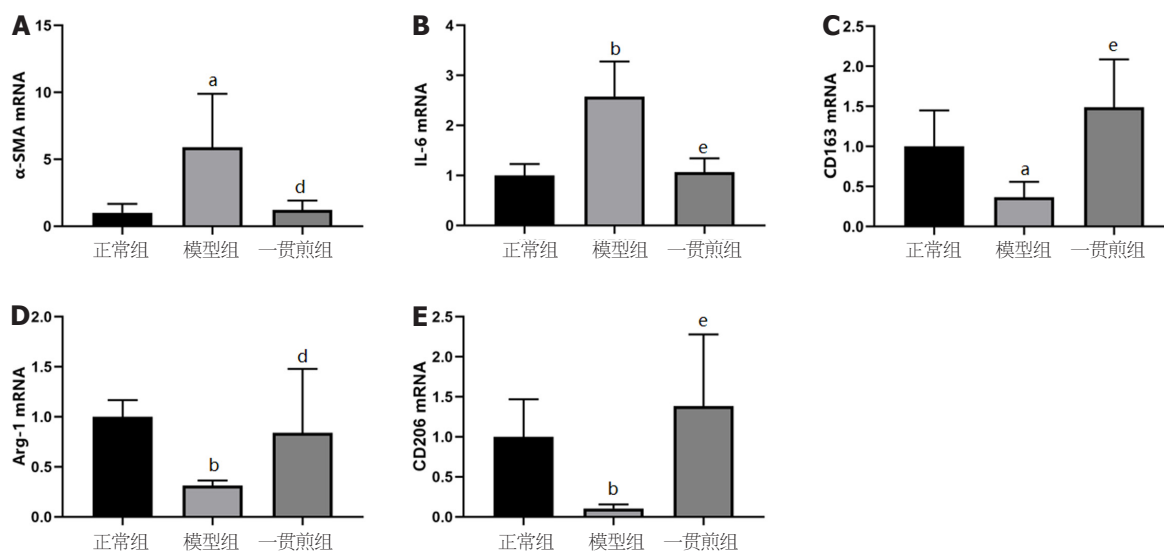
图 5 各组大鼠肝组织 α -SMA、STAT6、p-STAT6、PPAR- γ 、CD163蛋白表达水平分析. A: 各组大鼠肝组织中 α -SMA、STAT6、p-STAT6、PPAR- γ 、CD163蛋白表达的代表性条带; B: p-STAT6蛋白表达水平的统计结果; C: CD163蛋白表达水平的统计结果; D: PPAR- γ 蛋白表达水平的统计结果; E: α -SMA蛋白表达水平的统计结果. 数据以平均值 $\pm$ SEM表示, $n = 3$, $^aP < 0.05$, 与正常组比较; $^bP < 0.01$, 与正常组比较; $^cP < 0.001$, 与正常组比较; $^dP < 0.05$, 与模型组比较; $^eP < 0.01$, 与模型组比较; $^fP < 0.001$, 与模型组比较. α -SMA: α -平滑肌肌动蛋白; STAT6: 信号转导和转录激活因子6; p-STAT6: 磷酸化信号转导和转录激活因子6; PPAR- γ : 过氧化物酶体增殖物激活受体- γ ; CD163: 白细胞分化抗原163.

星状细胞活化, 刺激转化生长因子- β 的产生, 抑制SRC的表达可以预防肝纤维化的形成^[25]. 组蛋白乙酰基转移酶EP300^[26]、细胞内支架蛋白 β -catenin(由CTNNB1编码产生)^[27]、细胞周期抑制蛋白p27(由CDKN1B编码产生)^[28]以及ER应激关键因子钙连蛋白(由CANX编码产生)^[29]的表达均可通过减少肝星状细胞活化或促进肝星状细胞凋亡, 来改善肝纤维化. 纤溶酶原(plasminogen, PLG)是血液中的一种纤溶因子, 会促进低密度脂蛋白的摄取导致巨噬细胞发泡, 实验表明, 抑制PLG可减少巨噬细胞发泡, 从而减轻非酒精性脂肪性肝炎导致的纤维化^[30]. 以上结果显示通过PPI子网络筛选得到的关键基因可以作为抗肝纤维化的潜在治疗基因, 为一贯煎抗肝纤维化的机制研究提供理论依据.

对亲和度前50个关键基因进行通路富集分析, 结果表明一贯煎抗肝纤维化作用涉及多个通路, 如PI3K-Akt信号通路、FoxO信号通路、HIF-1信号通路、JAK-STAT信号通路等. 研究显示, PI3K/Akt信号通路在调控细胞增殖、凋亡方面发挥重要作用, 肝康片可以激活PI3K/Akt信号通路, 抑制下游相关凋亡基因, 减少肝细胞凋亡, 有效减轻大鼠肝纤维化, 保护肝脏^[31]. FoxO信号通路可以诱导线粒体自噬, 从而减轻肝脏氧化应激反应, 缓解肝组织损伤^[32]. HIF-1信号通路是应答缺氧应激的关键通路, HIF-1 α 是缺氧诱导因子1(hypoxia-inducible

factor-1, HIF-1)的一个亚型, 肝损伤会引起肝缺氧和HIF-1 α 持续激活, 导致生长促进因子持续产生, 最终引起胶原蛋白的累积和肝纤维化的形成^[33]. 通过抑制HIF-1 α 的表达, 可以减缓肝组织纤维化进程^[34]. JAK-STAT信号通路主要由酪氨酸激酶相关受体、Janus激酶以及信号转导和转录激活因子组成, 可以被白细胞介素4、IL-6等细胞因子激活, 调控靶基因转录与表达, 在肝纤维化的形成过程发挥重要的调控作用^[35]. 徐冲等^[36]发现高车前素通过干预JAK1/STAT3信号通路可有效减轻CCl₄诱导小鼠肝纤维化程度和炎症小鼠的肝损伤和炎症程度. 因此, 一贯煎抗肝纤维化的主要途径可能参与多条通路, 涉及缺氧、细胞增殖、凋亡、氧化应激等多个环节.

根据网络药理学结果, 选择RWR结果评分最高的STAT6基因进行动物实验验证, 以探究一贯煎抗纤维化的作用机制. PPAR- γ 属于核受体超家族, 是一种配体激活的转录因子^[37]. PPAR- γ 是M2型巨噬细胞成熟的必要条件^[38], 其与STAT6的相互作用能够促使巨噬细胞向M2型极化^[39]. Western blot和qRT-PCR实验表明一贯煎可以促进STAT6蛋白磷酸化, 上调PPAR- γ 表达, 同时, M2型巨噬细胞标志物CD163蛋白及CD206、Arg-1 mRNA转录水平增加, 提示一贯煎促进巨噬细胞向M2型极化. 此外, 说明一贯煎通过调控STAT6磷酸化诱导巨噬细胞极化可以作为抗肝纤维化的靶点, 在一定程度上验证了本次网络



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i7.256 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 6 各组大鼠肝组织 α -SMA、IL-6、Arg-1、CD206、CD163 mRNA转录水平分析。A: α -SMA mRNA转录水平的统计结果; B: IL-6 mRNA转录水平的统计结果; C: CD163 mRNA转录水平的统计结果; D: Arg-1 mRNA转录水平的统计结果; E: CD206 mRNA转录水平的统计结果。数据以平均值 $\pm$ SEM表示, $n = 3$, ^a $P < 0.05$, 与正常组比较; ^b $P < 0.01$, 与正常组比较; ^d $P < 0.05$, 与模型组比较; ^e $P < 0.01$, 与模型组比较。 α -SMA: α -平滑肌肌动蛋白; IL-6: 白细胞介素6; Arg-1: 精氨酸酶1; CD206: 白细胞分化抗原206; CD163: 白细胞分化抗原163。

药理学结果的可靠性。

潜在作用机制。

4 结论

本研究借助网络药理学方法探究一贯煎治疗肝纤维化可能的作用靶标及途径, 预测一贯煎可以通过多种成分、多条通路治疗肝纤维化。通过实验验证发现一贯煎可以通过调控STAT6/PPAR- γ 通路促进巨噬细胞向M2型极化, 发挥逆转肝纤维化的作用, 为后续深入研究一贯煎治疗肝纤维化的作用机制提供科学依据。

文章亮点

实验背景

肝纤维化是慢性肝病向肝硬化发展过程中的重要过程, 阻止、甚至逆转肝纤维化进程具有重要临床意义。中医对肝纤维化虽无确定病名, 但肝纤维化的主要临床表现可将其归属于“胁痛”、“积聚”或“鼓胀”等范畴, 在中医药宝库中留有大量治疗此类疾病的珍贵方剂, 其中一贯煎配伍精当, 是治疗肝纤维化肝肾阴虚证的首选方剂。

实验动机

探索一贯煎治疗肝纤维化作用机制对于其开发和推广具有重要意义。

实验目标

通过网络药理学方法探索一贯煎治疗肝纤维化机制的

实验方法

通过搜索文献和TCMSP数据库收集一贯煎成分及靶点, GeneCard、OMIM数据库收集肝纤维化疾病靶点。基于STRING数据库构建一贯煎-肝纤维化蛋白互作子网络, 应用重启随机游走算法获得一贯煎治疗肝纤维化的关键基因, 通过基因本体富集分析与京都基因和基因组百科全书通路分析关键基因主要参与的生物学过程与信号通路。进行实验验证。给予四氯化碳油溶液建立肝纤维化大鼠模型。并用一贯煎进行治疗。收集大鼠血清和肝组织。检测血清肝功能指标天冬氨酸转氨酶、丙氨酸转氨酶变化。HE、Masson染色观察肝脏病理学变化。Western blot法和qRT-PCR法检测一贯煎对肝纤维化标志 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)、炎症标志物白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)、关键基因信号转导和转录激活因子6(signal transducer and activator of transcription 6, STAT6)、p-STAT6、过氧化物酶体增殖物激活受体- γ (peroxisome proliferator-activated receptor- γ , PPAR- γ)、M2巨噬细胞标志白细胞分化抗原163(cluster of differentiation 163, CD163)、精氨酸酶1(arginase I, Arg-1)、白细胞分化抗原206(cluster of differentiation 206, CD206)蛋白表达及mRNA转录水平的影响。

实验结果

收集得到一贯煎成分52个, 靶点186个, 肝纤维化疾病靶

点1080个, 得到一贯煎治疗肝纤维化亲和度前10的关键基因有STAT6、SRC、MAPK3、STX1A、EP300、STAT3、PLG、CTNNB1、CDKN1B、CANX。GO富集分析和KEGG富集分析结果显示主要涉及信号转导、凋亡过程的负调控等生物进程; 细胞质、细胞外区域等细胞组分; 酶结合、受体结合等分子功能。涉及PI3K-Akt信号通路、FoxO信号通路等。实验验证结果发现, 一贯煎能够改善大鼠肝功能, 减轻纤维化, 降低 α -SMA表达及IL-6的mRNA转录水平, 促进STAT6磷酸化, 提高PPAR- γ 、CD163蛋白表达和Arg-1、CD206、CD163 mRNA转录水平。

实验结论

网络药理学预测结果显示一贯煎可以通过多种成分、多条通路治疗肝纤维化, STAT6、SRC、MAPK3、STX1A、EP300、STAT3、PLG、CTNNB1、CDKN1B、CANX是一贯煎治疗肝纤维化的关键基因。实验验证证明一贯煎可以减轻肝纤维化症状, 与调控STAT6/PPAR- γ 通路促进巨噬细胞向M2型极化有关。

展望前景

本研究借助网络药理学方法对一贯煎治疗肝纤维化作用机制进行预测, 并对预测结果进行了简单验证, 但对亲和度评分最高的基因进行了基本验证, 还需对其他基因及机制进行进一步研究, 有望为一贯煎治疗肝纤维化的作用机制及药物开发提供新思路。

5 参考文献

- 1 Kisseleva T, Brenner D. Molecular and cellular mechanisms of liver fibrosis and its regression. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2021; 18: 151-166 [PMID: 33128017 DOI: 10.1038/s41575-020-00372-7]
- 2 Ginès P, Castera L, Lammert F, Graupera I, Serra-Burriel M, Allen AM, Wong VW, Hartmann P, Thiele M, Caballeria L, de Knecht RJ, Grgurevic I, Augustin S, Tsochatzis EA, Schattenberg JM, Guha IN, Martini A, Morillas RM, Garcia-Retortillo M, de Koning HJ, Fabrellas N, Pich J, Ma AT, Diaz MA, Roulot D, Newsome PN, Manns M, Kamath PS, Krag A; LiverScreen Consortium Investigators. Population screening for liver fibrosis: Toward early diagnosis and intervention for chronic liver diseases. *Hepatology* 2022; 75: 219-228 [PMID: 34537988 DOI: 10.1002/hep.32163]
- 3 徐列明, 刘平, 沈锡中, 吴亚云, 平健. 肝纤维化中西医结合诊疗指南(2019年版). *中国中西医结合杂志* 2019; 39: 1286-1295
- 4 郑嘉琦, 张定棋, 简迅, 刘伟, 陈佳美, 慕永平, 徐莹. 经典名方一贯煎治疗慢性肝病的临床与基础研究进展. *上海中医药杂志* 2021; 55: 96-100 [DOI: 10.16305/j.1007-1334.2021.2003280]
- 5 彭婉, 马骁, 王建, 曾南, 董泰玮, 李雷, 李敏. 麦冬化学成分及药理作用研究进展. *中草药* 2018; 49: 477-488
- 6 李小辉, 袁名睿, 陆雪萍, 陆礼和, 李战国, 梅双喜, 王京昆, 董汛. 麦冬的化学成分研究. *中草药* 2021; 52: 3804-3809
- 7 张波泳, 江振作, 王跃飞, 杨龙, 杨帆, 于卉娟. UPLC/ESI-Q-TOF MS法分析鲜地黄、生地黄、熟地黄的化学成分. *中成药* 2016; 38: 1104-1108
- 8 Ru J, Li P, Wang J, Zhou W, Li B, Huang C, Li P, Guo Z, Tao

- W, Yang Y, Xu X, Li Y, Wang Y, Yang L. TCMSp: a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines. *J Cheminform* 2014; 6: 13 [PMID: 24735618 DOI: 10.1186/1758-2946-6-13]
- 9 Wang Y, Wang Q, Huang H, Huang W, Chen Y, McGarvey PB, Wu CH, Arighi CN; UniProt Consortium. A crowdsourcing open platform for literature curation in UniProt. *PLoS Biol* 2021; 19: e3001464 [PMID: 34871295 DOI: 10.1371/journal.pbio.3001464]
- 10 Stelzer G, Rosen N, Plaschkes I, Zimmerman S, Twik M, Fishilevich S, Stein TI, Nudel R, Lieder I, Mazor Y, Kaplan S, Dahary D, Warshawsky D, Guan-Golan Y, Kohn A, Rappaport N, Safran M, Lancet D. The GeneCards Suite: From Gene Data Mining to Disease Genome Sequence Analyses. *Curr Protoc Bioinformatics* 2016; 54: 1.30.1-1.30.33 [PMID: 27322403 DOI: 10.1002/cpb.5]
- 11 Whirl-Carrillo M, McDonagh EM, Hebert JM, Gong L, Sangkuhl K, Thorn CF, Altman RB, Klein TE. Pharmacogenomics knowledge for personalized medicine. *Clin Pharmacol Ther* 2012; 92: 414-417 [PMID: 22992668 DOI: 10.1038/clpt.2012.96]
- 12 Szklarczyk D, Gable AL, Nastou KC, Lyon D, Kirsch R, Pyysalo S, Doncheva NT, Legeay M, Fang T, Bork P, Jensen LJ, von Mering C. The STRING database in 2021: customizable protein-protein networks, and functional characterization of user-uploaded gene/measurement sets. *Nucleic Acids Res* 2021; 49: D605-D612 [PMID: 33237311 DOI: 10.1093/nar/gkaa1074]
- 13 Sherman BT, Hao M, Qiu J, Jiao X, Baseler MW, Lane HC, Imamichi T, Chang W. DAVID: a web server for functional enrichment analysis and functional annotation of gene lists (2021 update). *Nucleic Acids Res* 2022; 50: W216-W221 [PMID: 35325185 DOI: 10.1093/nar/gkac194]
- 14 Zhang R, Zhu X, Bai H, Ning K. Network Pharmacology Databases for Traditional Chinese Medicine: Review and Assessment. *Front Pharmacol* 2019; 10: 123 [PMID: 30846939 DOI: 10.3389/fphar.2019.00123]
- 15 Wei X, Hou W, Liang J, Fang P, Dou B, Wang Z, Sai J, Xu T, Ma C, Zhang Q, Cheng F, Wang X, Wang Q. Network Pharmacology-Based Analysis on the Potential Biological Mechanisms of Sinisan Against Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Front Pharmacol* 2021; 12: 693701 [PMID: 34512330 DOI: 10.3389/fphar.2021.693701]
- 16 Yu J, Fu Y, Zeng L, Zheng Y. Investigating the active components of Huatan Tongjing decoction for the treatment of polycystic ovary syndrome via network pharmacology. *Chem Biol Drug Des* 2022; 100: 515-524 [PMID: 35822313 DOI: 10.1111/cbdd.14117]
- 17 Kong X, Horiguchi N, Mori M, Gao B. Cytokines and STATs in Liver Fibrosis. *Front Physiol* 2012; 3: 69 [PMID: 22493582 DOI: 10.3389/fphys.2012.00069]
- 18 Tang M, Chen Y, Li B, Sugimoto H, Yang S, Yang C, LeBleu VS, McAndrews KM, Kalluri R. Therapeutic targeting of STAT3 with small interference RNAs and antisense oligonucleotides embedded exosomes in liver fibrosis. *FASEB J* 2021; 35: e21557 [PMID: 33855751 DOI: 10.1096/fj.202002777RR]
- 19 Li Y, Sheng Q, Zhang C, Han C, Bai H, Lai P, Fan Y, Ding Y, Dou X. STAT6 up-regulation amplifies M2 macrophage anti-inflammatory capacity through mesenchymal stem cells. *Int Immunopharmacol* 2021; 91: 107266 [PMID: 33321466 DOI: 10.1016/j.intimp.2020.107266]
- 20 Cheng D, Chai J, Wang H, Fu L, Peng S, Ni X. Hepatic macrophages: Key players in the development and progression of liver fibrosis. *Liver Int* 2021; 41: 2279-2294 [PMID: 33966318 DOI: 10.1111/liv.14940]
- 21 Pesce JT, Ramalingam TR, Mentink-Kane MM, Wilson MS, El Kasm K, Smith AM, Thompson RW, Cheever AW, Murray PJ, Wynn TA. Arginase-1-expressing macrophages suppress Th2 cytokine-driven inflammation and fibrosis. *PLoS Pathog* 2009; 5: e1000371 [PMID: 19360123 DOI: 10.1371/journal.ppat.1000371]
- 22 Wan Z, Yang X, Liu X, Sun Y, Yu P, Xu F, Deng H. M2

- macrophage-derived exosomal microRNA-411-5p impedes the activation of hepatic stellate cells by targeting CAMSAP1 in NASH model. *iScience* 2022; 25: 104597 [PMID: 35789846 DOI: 10.1016/j.isci.2022.104597]
- 23 Jiang XL, Deng B, Deng SH, Cai M, Ding WJ, Tan ZB, Chen RX, Xu YC, Xu HL, Zhang SW, Zhang SQ, Liu B, Zhang JZ. Dihydrotanshinone I inhibits the growth of hepatoma cells by direct inhibition of Src. *Phytomedicine* 2022; 95: 153705 [PMID: 34538671 DOI: 10.1016/j.phymed.2021.153705]
 - 24 Zhang L, Zhou F, Drabsch Y, Gao R, Snaar-Jagalska BE, Mickanin C, Huang H, Sheppard KA, Porter JA, Lu CX, ten Dijke P. USP4 is regulated by AKT phosphorylation and directly deubiquitylates TGF- β type I receptor. *Nat Cell Biol* 2012; 14: 717-726 [PMID: 22706160 DOI: 10.1038/ncb2522]
 - 25 Seo HY, Lee SH, Lee JH, Kang YN, Hwang JS, Park KG, Kim MK, Jang BK. Src Inhibition Attenuates Liver Fibrosis by Preventing Hepatic Stellate Cell Activation and Decreasing Connective Tissue Growth Factor. *Cells* 2020; 9 [PMID: 32120837 DOI: 10.3390/cells9030558]
 - 26 Zhao J, Peng L, Cui R, Guo X, Yan M. Dimethyl α -ketoglutarate reduces CCl₄-induced liver fibrosis through inhibition of autophagy in hepatic stellate cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2016; 481: 90-96 [PMID: 27823933 DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.11.010]
 - 27 Rong X, Liu J, Yao X, Jiang T, Wang Y, Xie F. Human bone marrow mesenchymal stem cells-derived exosomes alleviate liver fibrosis through the Wnt/ β -catenin pathway. *Stem Cell Res Ther* 2019; 10: 98 [PMID: 30885249 DOI: 10.1186/s1328701912042]
 - 28 Wang L, Bai G, Chen F. Human bone marrow mesenchymal stem cells suppress the proliferation of hepatic stellate cells by inhibiting the ubiquitination of p27. *Biochem Cell Biol* 2017; 95: 628-633 [PMID: 28746817 DOI: 10.1139/bcb20170127]
 - 29 He L, Hou X, Fan F, Wu H. Quercetin stimulates mitochondrial apoptosis dependent on activation of endoplasmic reticulum stress in hepatic stellate cells. *Pharm Biol* 2016; 54: 3237-3243 [PMID: 27572285 DOI: 10.1080/13880209.2016.1223143]
 - 30 Tomonari Y, Iwaki T, Arakawa T, Umemura K. Inhibition of plasminogen suppresses fibrosis and macrophage foaming in a nonalcoholic steatohepatitis mouse model. *Fundam Clin Pharmacol* 2022; 36: 827-836 [PMID: 35261068 DOI: 10.1111/fcp.12774]
 - 31 郝志明, 窦琴, 包晓云. 基于PI3K/Akt信号通路探讨肝康片对四氯化碳致肝纤维化大鼠肝功能的保护机制. *现代消化及介入诊疗* 2020; 25: 188-192
 - 32 廖丹, 钱波, 徐敏. FoxO1转录因子与肝纤维化的关系研究进展. *中国医药导报* 2019; 16: 54-57
 - 33 Zhan L, Huang C, Meng XM, Song Y, Wu XQ, Yang Y, Li J. Hypoxia-inducible factor-1 α in hepatic fibrosis: A promising therapeutic target. *Biochimie* 2015; 108: 1-7 [PMID: 25447141 DOI: 10.1016/j.biochi.2014.10.013]
 - 34 张禹, 黄秋思, 刘定, 杨沈秋. 疏肝化痰益气法对肝纤维化大鼠 HIF-1 α 、VEGF表达的影响. *吉林中医药* 2020; 40: 230-233 [DOI: 10.13463/j.cnki.jlzyy.2020.02.027]
 - 35 潘金, 琚坚. JAK/STAT信号转导通路在肝纤维化形成中的作用. *临床肝胆病杂志* 2013; 29: 393-396
 - 36 徐冲, 秦小东, 任丽, 罗先钦. 基于JAK1/STAT3信号通路研究高车前素对肝纤维化小鼠的影响. *中草药* 2022; 53: 6093-6100
 - 37 Li J, Guo C, Wu J. The Agonists of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ for Liver Fibrosis. *Drug Des Devel Ther* 2021; 15: 2619-2628 [PMID: 34168433 DOI: 10.2147/DDDT.S310163]
 - 38 Odegaard JI, Ricardo-Gonzalez RR, Goforth MH, Morel CR, Subramanian V, Mukundan L, Red Eagle A, Vats D, Brombacher F, Ferrante AW, Chawla A. Macrophage-specific PPAR γ controls alternative activation and improves insulin resistance. *Nature* 2007; 447: 1116-1120 [PMID: 17515919 DOI: 10.1038/nature05894]
 - 39 Lee YJ, Kim BM, Ahn YH, Choi JH, Choi YH, Kang JL. STAT6 Signaling Mediates PPAR γ Activation and Resolution of Acute Sterile Inflammation in Mice. *Cells* 2021; 10 [PMID: 33652833 DOI: 10.3390/cells10030501]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



胃癌患者血清人附睾蛋白4、糖链抗原72-4、胃泌素-17水平检测意义

施玲芳, 王秀芳, 吕赛华

施玲芳, 王秀芳, 吕赛华, 绍兴文理学院附属医院消化内科 浙江省绍兴市 312000

施玲芳, 主治医师, 研究方向为消化内科.

作者贡献分布: 此课题由施玲芳负责课题设计、文章撰写; 王秀芳、吕赛华负责实验操作.

通讯作者: 施玲芳, 主治医师, 312000, 浙江省绍兴市越城区中兴南路999号, 绍兴文理学院附属医院消化内科. shangdunshang@163.com

收稿日期: 2022-12-22

修回日期: 2023-02-03

接受日期: 2023-03-27

在线出版日期: 2023-04-08

Significance of serum levels of HE4, CA72-4, and G-17 in patients with gastric cancer

Ling-Fang Shi, Xiu-Fang Wang, Sai-Hua Lv

Ling-Fang Shi, Xiu-Fang Wang, Sai-Hua Lv, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Shaoxing University, Shaoxing 312000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Ling-Fang Shi, Attending Doctor, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Shaoxing University, No. 999 Zhongxing South Road, Yuecheng District, Shaoxing 312000, Zhejiang Province, China. shangdunshang@163.com

Received: 2022-12-22

Revised: 2023-02-03

Accepted: 2023-03-27

Published online: 2023-04-08

Abstract

BACKGROUND

Human epididymis protein 4 (HE4), carbohydrate antigen 72-4 (CA72-4), and gastrin-17 (G-17) are involved in the development of gastric cancer. *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)

infection is a known pathogenic factor associated with gastric cancer.

AIM

To investigate the significance of serum levels of HE4, CA72-4, and G-17 in patients with gastric cancer.

METHODS

One hundred patients with gastric cancer treated at our hospital from January 2016 to January 2020 were retrospectively selected as research subjects, and they were divided into either an infection group ($n = 79$) or a non-infection group ($n = 21$) according to *H. pylori* infection status. Clinical data and serum levels of HE4, CA72-4, and G-17 were compared between the two groups. The relationship between serum levels of HE4, CA72-4, and G-17 and *H. pylori* infection was analyzed. Serum HE4, CA72-4, and G-17 levels and *H. pylori* infection of patients with different clinical outcomes were compared. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was performed to evaluate the predictive value of serum levels of HE4, CA72-4, and G-17 and *H. pylori* infection in patients with gastric cancer.

RESULTS

There was no significant difference in gender, age, clinical stage, depth of invasion, lymph node metastasis, or distant metastasis between the two groups ($P > 0.05$). The levels of serum HE4, CA72-4, and G-17 in the infection group were significantly higher than those in the non-infection group ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that serum HE4, CA72-4, and G-17 levels were significantly correlated with *H. pylori* infection in gastric cancer patients ($P < 0.05$). The levels of HE4, CA72-4, and G-17 and *H. pylori* infection in dead patients with gastric cancer were higher than those in surviving patients ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the AUC of HE4, CA72-4, G-17, and *H.*

pylori infection combined to predict the clinical outcome of patients with gastric cancer was 0.900, which was higher than that of any one of them alone.

CONCLUSION

Serum levels of HE4, CA72-4, and G-17 in patients with gastric cancer infected with *H. pylori* are significantly increased. Clinical detection of HE4, CA72-4, and G-17 is helpful to predict the clinical outcome of patients with gastric cancer.

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

Key Words: Gastric cancer; *Helicobacter pylori*; Clinical outcome; HE4; CA72-4; G-17

Citation: Shi LF, Wang XF, Lv SH. Significance of serum levels of HE4, CA72-4, and G-17 in patients with gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2023; 31(7): 268-274

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i7/268.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i7.268>

摘要

背景

人附睾蛋白4(human epididymis protein 4, HE4)、糖链抗原72-4(carbohydrate antigen 72-4, CA72-4)、胃泌素-17(gastrin-17, G-17)参与胃癌发生发展,而幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染是一种已知与胃癌相关的发病因素。

目的

探究胃癌患者血清HE4、CA72-4、G-17水平检测意义。

方法

回顾性选取2016-01/2020-01我院100例胃癌患者作为研究对象,根据*H. pylori*感染与否分组,其中感染组($n = 79$),非感染组($n = 21$)。比较两组临床资料、HE4、CA72-4、G-17水平,分析HE4、CA72-4、G-17与*H. pylori*感染的关系,比较不同临床结局患者HE4、CA72-4、G-17水平、*H. pylori*感染情况,绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线,评价HE4、CA72-4、G-17水平、*H. pylori*感染情况对胃癌患者临床结局的预测价值。

结果

两组性别、年龄、临床分期、浸润深度、淋巴结转移及远处转移比例比较,差异无统计学意义;感染组血清HE4、CA72-4、G-17水平高于非感染组,差异有统计学意义($P < 0.05$); Logistic回归分析,结果显示HE4、CA72-4、G-17与胃癌患者*H. pylori*感染显著相关($P < 0.05$);胃癌病死患者HE4、CA72-4、G-17

水平、*H. pylori*感染率均高于生存患者,差异有统计学意义($P < 0.05$); 绘制HE4、CA72-4、G-17水平、*H. pylori*感染预测胃癌患者临床结局的ROC曲线,结果显示HE4、CA72-4、G-17水平、*H. pylori*感染联合预测胃癌患者临床结局的AUC为0.900,较上述诊断单一预测价值更高。

结论

胃癌*H. pylori*感染患者血清HE4、CA72-4、G-17水平明显升高,临床对其检测,有助于预测胃癌患者临床结局。

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

关键词: 胃癌; 幽门螺杆菌; 临床结局; HE4; CA72-4; G-17

核心提要: 胃癌患者血清人附睾蛋白4、糖链抗原72-4、胃泌素-17水平明显升高与幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染密切相关,可作为胃癌临床结局的预测指标,联合*H. pylori*感染检测可提高胃癌临床结局预测准确性。

文献来源: 施玲芳, 王秀芳, 吕赛华. 胃癌患者血清人附睾蛋白4、糖链抗原72-4、胃泌素-17水平检测意义. *世界华人消化杂志* 2023; 31(7): 268-274

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i7/268.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i7.268>

0 引言

胃癌是消化系统常见恶性肿瘤,近年来,其发病率逐年增长,且发病人群逐渐趋于年轻化,严重影响患者生命安全及生活质量^[1-3]。胃癌发生、发展是多因素、多步骤共同参与过程,认为诱发胃癌的各种致病因子可单独或共同作用于其发生及演变^[4]。一般情况下,胃癌早期无典型临床症状,临床结局较差,病理活检及直观检查为其诊断金标准,但其属于侵入性操作,患者接受度不高。因此,临床寻找一种有效、简便的方法对胃癌患者诊断及临床结局预测尤为关键。幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染是一种已知与胃癌相关的发病因素,且与胃癌患者临床结局具有明显相关性^[5,6]。近年来,血清学标志物检查为胃癌筛查研究热点,具有操作方便、无创、安全及价格低廉等优势,广泛应用于临床^[7]。人附睾蛋白4(human epididymis protein 4, HE4)、糖链抗原72-4(carbohydrate antigen 72-4, CA72-4)、胃泌素-17(gastrin-17, G-17)参与胃癌发生发展,但其与*H. pylori*感染关系的研究较为鲜见。基于此,本研究观察胃癌患者血清HE4、CA72-4、G-17水平,分析其与*H. pylori*感染

及临床结局的相关性,旨在为临床诊疗及临床结局预测提供参考依据.结果如下.

1 材料和方法

1.1 材料 本研究经医院医学伦理委员会审核批准,回顾性选取2016-01/2020-01我院100例胃癌患者作为研究对象,纳入标准:(1)均经术后病理学证实为胃癌,参考文献^[8]相关标准评价临床分期、浸润深度、淋巴结转移及远处转移;(2)年龄18岁-65岁;(3)纳入研究前两个月内未接受非甾体抗炎药、胃黏膜保护剂、抗生素及抑酸剂等治疗;(4)患者自愿签署知情同意书;排除标准:(1)合并肝、肾、肺、心等重要脏器功能障碍者;(2)合并其他部位恶性肿瘤者;(3)合并免疫系统疾病者;(4)存在恶性肿瘤家族遗传史者.经碳14呼气试验测定*H. pylori*感染与否,根据*H. pylori*感染与否分组,其中感染组($n = 79$),非感染组($n = 21$).

1.2 方法 受试者均于空腹状态下采集5 mL肘静脉血,3500 r/min离心处理10 min,分离血清,置于-80 °C环境下待检;采用日立7600型全自动生化分析仪以酶联免疫吸附法测定G-17水平,试剂盒购自芬兰BIOHIT公司;采用Elecsys2010电化学发光仪以电化学发光法测定血清HE4、CA72-4水平,试剂盒购自罗氏公司;操作严格遵循试剂盒及仪器说明书进行.

统计学处理 采用统计学软件SPSS 21.0处理数据,计量资料采取Bartlett方差齐性检验与Shapiro-Wilk法正态性检验,均确认具备方差齐性且近似服从正态分布,以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 描述,组间比较采用独立样本 t 检验,多组间检验采用SNK- q 检验;计数资料用 $n(\%)$ 表示、 χ^2 检验;影响因素分析采用Logistic多因素回归模型;相关性分析采用Pearson相关性模型;预测价值采用绘制受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)曲线得到曲线下面积(areas under the curve, AUC)进行评价; $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 两组临床资料 两组性别、年龄、临床分期、浸润深度、淋巴结转移及远处转移比例比较,差异无统计学意义.见表1.

2.2 两组血清HE4、CA72-4、G-17水平比较 感染组血清HE4、CA72-4、G-17水平高于非感染组,差异有统计学意义($P < 0.05$).见表2,图1.

2.3 HE4、CA72-4、G-17与 $H. pylori$ 感染的关系 以胃癌患者是否发生 $H. pylori$ 感染为因变量(否 = 0,是 = 1),将HE4、CA72-4、G-17作为自变量(自变量赋值: HE4、CA72-4、G-17均以平均值为界, $\leq$ 平均值 = 1, $>$ 平均值

= 2),纳入Logistic回归分析,结果显示HE4、CA72-4、G-17与胃癌患者 $H. pylori$ 感染显著相关($P < 0.05$).见表3.

2.4 不同临床结局患者HE4、CA72-4、G-17水平、 $H. pylori$ 感染情况比较 100例胃癌患者1年内病死17例,存活83例.胃癌病死患者HE4、CA72-4、G-17水平、 $H. pylori$ 感染率均高于生存患者,差异有统计学意义($P < 0.05$).见表4.

2.5 HE4、CA72-4、G-17水平、 $H. pylori$ 感染情况对胃癌患者临床结局的预测价值 以病死患者为阳性样本,生存患者为阴性样本,绘制HE4、CA72-4、G-17水平、 $H. pylori$ 感染预测胃癌患者临床结局的ROC曲线(图2),结果显示HE4、CA72-4、G-17水平、 $H. pylori$ 感染预测胃癌患者临床结局的AUC分别为0.824、0.736、0.707、0.874,应用Logistic二元回归拟合,返回预测概率 $\text{Logit}(p)$,将其作为独立检验变量,构建各指标预测诊断的AUC为0.900,较上述诊断单一预测价值更高,见表5.

3 讨论

临床认为, $H. pylori$ 感染可能是引起慢性胃炎与萎缩性胃炎的重要危险因素,若萎缩性胃炎患者伴有较高水平的 $H. pylori$ 感染量,往往会导致胃黏膜细胞DNA改变,这可能是胃癌发病的前提条件^[9,10],但具体机制尚未完全明确.相关研究指出,胃癌患者 $H. pylori$ 感染率介于17.5%-86.2%之间^[11].本研究中胃癌患者 $H. pylori$ 感染率为79%,与上述研究结果相符,提示临床工作中需注重对 $H. pylori$ 感染的控制,而胃癌患者具有较高的 $H. pylori$ 感染率,控制 $H. pylori$ 感染,是预防胃癌发生的重要环节.

随着近年来免疫学、分子生物学、细胞工程学及其相应新技术的不断发展,发现诸多具有临床价值的肿瘤标志物. HE4是最先在人附睾管上皮细胞中发现的一种小分子蛋白质,最初推测其可能与男性精子成熟有关,但后来研究证实其在卵巢癌组织中呈特异性表达状态,可能是卵巢癌的一种较好的标志物^[12].随着临床研究的不断深入,HE4已被证实在胃癌中可促进胃癌细胞增殖、加速肿瘤细胞在组织中浸润与生长,研究发现其可通过上调基质金属蛋白酶9及血管内皮生长因子表达,对肿瘤细胞增殖及迁移发挥作用^[13]. CA72-4是一种高分子量类糖蛋白分子,最早发现于肠道与卵巢肿瘤中,肺、胃等肿瘤中同样呈高表达^[14],人体细胞自正常向恶性转化过程中,新陈代谢致使细胞表面糖蛋白及糖脂变化,从而导致肿瘤细胞表面糖类抗原升高,黄喜顺等学者^[15]研究指出,胃癌患者血清CA72-4水平明显高于胃良性病变及健康人群,其用于诊断胃癌的准确度可达80%,已成为重要的胃癌诊断及分期参考指标,其含量高低与胃癌分期、淋巴结受累、浸润转移等密切相关. G-17主

表 1 两组临床资料比较[n(%)]

项目	感染组(n = 79)	非感染组(n = 21)	χ^2	P
性别				
男	54(68.35)	15(71.43)	0.073	0.787
女	25(31.65)	6(28.57)		
年龄				
< 60岁	30(37.97)	10(47.62)	0.643	0.423
≥60岁	49(62.03)	11(52.38)		
临床分期				
II期	27(34.18)	9(42.86)	0.543	0.461
III期	52(65.82)	12(57.14)		
浸润深度				
T1、T2	31(39.24)	8(38.10)	0.009	0.924
T3、T4	48(60.76)	13(61.90)		
淋巴结转移				
有	21(26.58)	4(19.05)	0.502	0.479
无	58(73.42)	17(80.95)		

表 2 两组血清HE4、CA72-4、G-17水平比较(mean ± SD)

组别	例数	HE4(pmol/L)	CA72-4(U/mL)	G-17(pmol/L)
感染组	79	62.37 ± 15.41	10.92 ± 3.01	27.41 ± 7.42
非感染组	21	53.01 ± 12.83	8.06 ± 2.74	23.56 ± 5.83
t		2.555	3.940	2.259
P		0.012	0.001	0.026

HE4: 人附睾蛋白4; CA72-4: 糖链抗原72-4; G-17: 胃泌素-17.

表 3 HE4、CA72-4、G-17与*H. pylori*感染的关系

因素	β	S.E.	Wald χ^2	OR	95%CI	P
HE4	3.175	0.424	56.057	23.916	17.418–32.837	< 0.001
CA72-4	3.183	0.414	59.126	24.128	19.233–30.269	< 0.001
G-17	3.231	0.409	62.391	25.295	18.069–35.411	< 0.001

HE4: 人附睾蛋白4; CA72-4: 糖链抗原72-4; G-17: 胃泌素-17; *H. pylori*: 幽门螺杆菌.

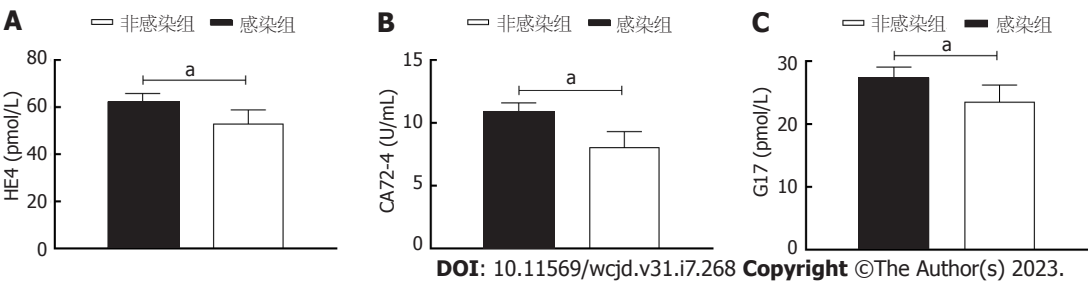


图 1 感染组与非感染组血清HE4、CA72-4、G-17水平比较. A: 感染组与非感染组血清HE4水平比较; B: 感染组与非感染组血清CA72-4水平比较; C: 感染组与非感染组血清G-17水平比较. HE4: 人附睾蛋白4; CA72-4: 糖链抗原72-4; G-17: 胃泌素-17.

表 4 不同临床结局患者HE4、CA72-4、G-17水平、*H. pylori*感染情况比较

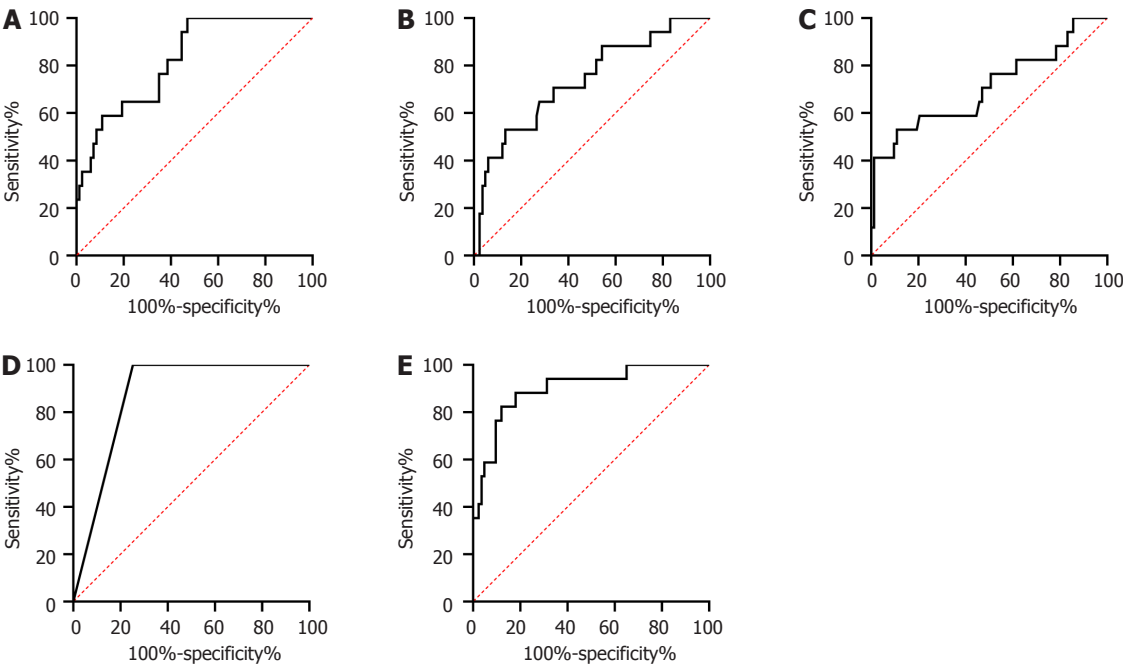
临床结局	例数	HE4(pmol/L)	CA72-4(U/mL)	G-17(pmol/L)	<i>H. pylori</i> 感染率[n(%)]
病死	17	67.92 ± 17.16	13.41 ± 5.06	30.14 ± 9.24	17(100.00)
存活	83	58.86 ± 14.06	9.69 ± 4.08	25.87 ± 6.38	62(74.70)
t/χ^2		2.329	3.284	2.315	4.026
<i>P</i>		0.022	0.001	<0.001	0.045

HE4: 人附睾蛋白4; CA72-4: 糖链抗原72-4; G-17: 胃泌素-17; *H. pylori*: 幽门螺杆菌.

表 5 HE4、CA72-4、G-17水平、*H. pylori*感染情况对胃癌患者临床结局的预测价值

指标	AUC	95%CI	<i>P</i>
HE4	0.824	0.725–0.922	<0.001
CA72-4	0.736	0.602–0.870	<0.001
G-17	0.707	0.551–0.864	<0.001
<i>H. pylori</i> 感染	0.874	0.807–0.940	<0.001
联合诊断	0.900	0.817–0.983	<0.001

HE4: 人附睾蛋白4; CA72-4: 糖链抗原72-4; G-17: 胃泌素-17; *H. pylori*: 幽门螺杆菌.



DOI: 10.11569/wjcd.v31.i7.268 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 2 HE4、CA72-4、G-17水平、*H. pylori*感染预测胃癌患者临床结局的ROC曲线. A: HE4预测价值; B: CA72-4预测价值; C: G-17预测价值; D: *H. pylori*感染预测价值; E: 各指标联合预测价值. HE4: 人附睾蛋白4; CA72-4: 糖链抗原72-4; G-17: 胃泌素-17; *H. pylori*: 幽门螺杆菌.

要分泌对象为G细胞, G细胞为典型的开放型细胞, 以胃窦最多. 其次分别是胃底、十二指肠及空肠等处, 当胃部疾病发生后, 胃黏膜功能会出现不同程度变化, G-17被释放入血, 导致血液中其水平升高^[16,17], 研究表明^[18], 胃泌素与早期胃癌发展关系密切. 因此, G-17可作为早期胃癌的诊断指标. 本研究中胃癌*H. pylori*感染患者血

清HE4、CA72-4、G-17水平高于非感染组, 且Logistic回归分析显示, HE4、CA72-4、G-17与胃癌患者*H. pylori*感染独立相关, 提示胃癌*H. pylori*感染患者HE4、CA72-4、G-17处于高表达状态. *H. pylori*感染为胃癌发生的始动因子, *H. pylori*可通过调控相关信号通路, 分泌大量致病因子, 长期持续*H. pylori*感染会导致炎症反应及免疫

反应^[18],产生致癌物质,促使肿瘤标志物HE4、CA72-4、G-17过量释放,从而对癌前疾病进展发挥一定作用。

目前已有研究证实,*H. pylori*感染与胃癌患者临床结局具有显著相关性^[19]。本研究中HE4、CA72-4、G-17与胃癌患者*H. pylori*感染独立相关,推测死亡患者可能存在血清HE4、CA72-4、G-17水平过高,故进行进一步分析显示,胃癌病死患者HE4、CA72-4、G-17水平、*H. pylori*感染率均高于生存患者,充分说明临床检测HE4、CA72-4、G-17水平、*H. pylori*感染情况可一定程度预测患者临床结局情况。分析原因,可能是由于*H. pylori*分泌尿素酶、细胞空泡毒素等物质,刺激胃黏膜组织产生炎症反应,激活免疫系统,大量释放致癌物质,HE4、CA72-4、G-17过度释放,加剧病情进展有关。本研究ROC曲线表明HE4、CA72-4、G-17水平、*H. pylori*感染情况联合预测胃癌患者临床结局的AUC为0.900,较单一预测价值更高,可能原因在于各指标参与胃癌发生发展的机制不足,联合应用,可协同补充,进一步提高预测效能,临床可积极采用。

4 结论

综上所述,胃癌*H. pylori*感染患者血清HE4、CA72-4、G-17水平明显升高,临床检测HE4、CA72-4、G-17水平及*H. pylori*感染,有助于预测胃癌患者临床结局预测。

文章亮点

实验背景

胃癌发生、发展是多因素、多步骤共同参与过程,认为诱发胃癌的各种致病因子可单独或共同作用于其发生及演变,幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染、人附睾蛋白4(human epididymis protein 4, HE4)、糖链抗原72-4(carbohydrate antigen 72-4, CA72-4)、胃泌素-17(gastrin-17, G-17)均与胃癌发生发展有关。

实验动机

本研究通过检测HE4、CA72-4、G-17,了解HE4、CA72-4、G-17与胃癌患者*H. pylori*感染的关系,并探讨HE4、CA72-4、G-17及*H. pylori*感染在胃癌患者临床结局预测中的应用价值。

实验目标

HE4、CA72-4、G-17及*H. pylori*感染均与胃癌发生发展密切相关,可用于胃癌筛查及临床结局预测,联合检测可提高预测价值,从而指导临床制定治疗方案。

实验方法

采用酶联免疫吸附法测定G-17水平,电化学发光法测定

血清HE4、CA72-4水平,HE4、CA72-4、G-17与*H. pylori*感染的关系,比较不同临床结局患者HE4、CA72-4、G-17与*H. pylori*感染,建立ROC曲线比较各指标单独及联合预测临床结局的价值。

实验结果

胃癌患者血清HE4、CA72-4、G-17水平明显升高,且与*H. pylori*感染有关,且各指标联合检测对胃癌患者临床结局具有较大的预测效能。

实验结论

胃癌患者血清HE4、CA72-4、G-17水平明显升高与*H. pylori*感染密切相关,可作为胃癌临床结局的预测指标,联合*H. pylori*感染检测可提高胃癌临床结局预测准确性。

展望前景

进一步筛查更多有效的生物标志物以提高对胃癌临床结局的预测效能,以及增加样本量确定预测临床结局的最佳临界值。

5 参考文献

- Shitara K, Bang YJ, Iwasa S, Sugimoto N, Ryu MH, Sakai D, Chung HC, Kawakami H, Yabusaki H, Lee J, Saito K, Kawaguchi Y, Kamio T, Kojima A, Sugihara M, Yamaguchi K; DESTINY-Gastric01 Investigators. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Gastric Cancer. *N Engl J Med* 2020; 382: 2419-2430 [PMID: 32469182]
- 陈弟, 蒋道达, 何鑫琦, 吴练练, 于红刚, 罗和生. 基于深度学习的放大蓝激光成像和放大窄带成像模式下早期胃癌识别模型的诊断效果对比. *中华消化杂志* 2021; 41: 606-621 [DOI: 10.3760/cma.j.cn311367-20201021-00619]
- 王伟, 周颖, 蒋桂英, 魏睿, 陈曦, 奚玲, 李飞. XPNPEP2在胃癌组织中的表达及其临床意义. *实用医学杂志* 2019; 35: 1393-1396 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2019.09.008]
- Shitara K, Van Cutsem E, Bang YJ, Fuchs C, Wyrwicz L, Lee KW, Kudaba I, Garrido M, Chung HC, Lee J, Castro HR, Mansoor W, Braghiroli MJ, Karaseva N, Caglevic C, Villanueva L, Goekkurt E, Satake H, Enzinger P, Alsina M, Benson A, Chao J, Ko AH, Wainberg ZA, Kher U, Shah S, Kang SP, Tabernero J. Efficacy and Safety of Pembrolizumab or Pembrolizumab Plus Chemotherapy vs Chemotherapy Alone for Patients With First-line, Advanced Gastric Cancer: The KEYNOTE-062 Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2020; 6: 1571-1580 [PMID: 32880601]
- 琼咏拉措, 巴雷, 文江平, 杨力. 血清相关标志物CEA, CA50, CA19-9对Hp阳性胃癌患者的诊断价值研究. *实用癌症杂志* 2020; 35: 1056-1059 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5930.2020.07.004]
- Choi JJ, Kim CG, Lee JY, Kim YI, Kook MC, Park B, Joo J. Family History of Gastric Cancer and Helicobacter pylori Treatment. *N Engl J Med* 2020; 382: 427-436 [PMID: 31995688]
- 杨莉, 李晓南, 杨晓雪. 血清肿瘤标志物CEA、CA19-9及CA724联合检测在胃癌诊断中的价值分析. *临床和实验医学杂志* 2020; 19: 416-420 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2020.04.015]
- 邱海波, 周志伟. NCCN胃癌临床实践指南2017年第五版更新要点解读. *中华胃肠外科杂志* 2018; 21: 160-164 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2018.02.008]
- Tan AH, Lim SY, Mahadeva S, Loke MF, Tan JY, Ang BH, Chin KP, Mohammad Adnan AF, Ong SMC, Ibrahim AI, Zulkifli N, Lee JK, Lim WT, Teo YT, Kok YL, Ng TY, Tan AGS, Zulkifli

- IM, Ng CK, Ee SS, Arafat S, Mohamad Shukori K, Vadivelu JS, Marras C, Fox SH, Lang AE. Helicobacter pylori Eradication in Parkinson's Disease: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Mov Disord* 2020; 35: 2250-2260 [PMID: 32894625]
- 10 Graham DY, Canaan Y, Maher J, Wiener G, Hulten KG, Kalfus IN. Rifabutin-Based Triple Therapy (RHB-105) for Helicobacter pylori Eradication: A Double-Blind, Randomized, Controlled Trial. *Ann Intern Med* 2020; 172: 795-802 [PMID: 32365359]
- 11 Zhang LF, Liu XQ, Zhang Y, Deng GH, Pareek M, Lalvani A. A prospective longitudinal study evaluating a T-cell-based assay for latent tuberculosis infection in health-care workers in a general hospital in Beijing. *Chin Med J (Engl)* 2013; 126: 2039-2044 [PMID: 23769554]
- 12 魏春丽, 李婷, 王永红, 夏江, 王伍姣. 联合检测IL-6 FIB CA125及HE4对早期卵巢癌的诊断价值. *中国妇幼保健* 2021; 36: 3666-3669 [DOI: 10.19829/j.zgfybj.issn.1001-4411.2021.16.003]
- 13 汪义泳, 陈友国, 管玉宇, 李亚梅, 杜景云. 人附睾蛋白4通过上调MMP9及VEGF降低顺铂对卵巢癌细胞增殖和迁移的影响. *国际检验医学杂志* 2020; 41: 87-90 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2020.01.022]
- 14 李绍雪, 张承顺, 陈文生. 血清CEA、AFP、CA72-4联合检测评价胃癌分化程度的效能. *现代消化及介入诊疗* 2021; 26: 305-308, 313 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2021.03.005]
- 15 黄喜顺, 苏军凯, 邓立新, 张鸣青, 邱耀辉. PG、G-17、CA72-4、CEA联合检测在胃癌筛查中的应用. *西北国防医学杂志* 2019; 40: 341-346 [DOI: 10.16021/j.cnki.1007-8622.2019.06.003]
- 16 张力, 汤玮, 岳芙蓉, 彭科瑜. 血清PG、G-17、CDH-17在胃癌中的表达及其诊断意义. *实用癌症杂志* 2020; 35: 1258-1261 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5930.2020.08.010]
- 17 姚海云, 刘伦琴. 血清CA125、G-17和血浆D-D、M2-PK四者联合检测在胃癌早期诊断的价值分析. *现代医学* 2019; 47: 179-182 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-7562.2019.02.016]
- 18 廖阳, 鲁礼静, 刘巧庆, 岑朝. Hp感染致胃癌发病机制的研究进展. *右江医学* 2022; 50: 149-152 [DOI: 10.3969/j.issn.1003-1383.2022.02.012]
- 19 于斌, 朱蔚远, 彭文斌, 范月娥. 胃癌患者Hp感染与TNM分期及肿瘤恶性程度的关系分析. *中国中西医结合消化杂志* 2020; 28: 663-667 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-038X.2020.09.04]

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.

采用双因素理论支持下的照顾者介入护理对功能性消化不良患儿遵医行为、症状改善的影响

朱红玲, 张丽香, 郑聪霞

朱红玲, 张丽香, 丽水市妇幼保健院输液室 浙江省丽水市 323000

郑聪霞, 丽水市妇幼保健院护理部 浙江省丽水市 323000

朱红玲, 本科, 主管护师, 研究方向为儿内科护理.

作者贡献分布: 朱红玲负责研究过程的实施和论文的撰写; 张丽香负责课题的设计; 郑聪霞负责研究试剂和相关工具的提供.

通讯作者: 张丽香, 主任护师, 323000, 浙江省丽水市妇幼保健院寿尔福路7号, 丽水市妇幼保健院输液室. njbbbl@163.com

收稿日期: 2023-02-01

修回日期: 2023-02-18

接受日期: 2023-03-20

在线出版日期: 2023-04-08

Effect of caregiver intervention nursing based on two-factor theory on compliance behavior and symptom improvement in children with functional dyspepsia

Hong-Ling Zhu, Li-Xiang Zhang, Cong-Xia Zheng

Hong-Ling Zhu, Li-Xiang Zhang, Infusion Room, Health Commission of Lishui, Lishui 323000, Zhejiang Province, China

Cong-Xia Zheng, Department of Nursing, Health Commission of Lishui, Lishui 323000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Li-Xiang Zhang, Chief Nurse, Infusion Room, Health Commission of Lishui, No. 7 Shouerfu Road, Lishui 323000, Zhejiang Province, China. njbbbl@163.com

Received: 2023-02-01

Revised: 2023-02-18

Accepted: 2023-03-20

Published online: 2023-04-08

Abstract

BACKGROUND

Functional dyspepsia (FD) is a clinically common functional gastrointestinal disease, and its occurrence is closely related to eating habits and psychological characteristics. Since the children are too young to master self-care skills, it is particularly important for them to receive caregiver intervention nursing based on two-factor theory.

AIM

To explore the effect of caregiver interventional care based on two-factor theory on compliance behavior, sleep quality, and family satisfaction in children with FD.

METHODS

The clinical data of 100 children with FD treated at our hospital from January 2019 to December 2020 were included in this retrospective study, and they were divided into either a control group or a study group according to the order of filing, with 50 cases in each group. Both groups were given routine nursing care, and the study group was additionally given caregiver interventional care based on two-factor theory. The intervention lasted for 2 wk. The medical compliance behavior, symptom improvement, family satisfaction, anxiety degree before and after intervention, sleep quality, and family function were compared between the two groups.

RESULTS

The rate of compliance with medicine, diet, sleep, and mood in the study group was higher than that in the control group ($P < 0.05$). After 2 wk of intervention, the scores of separation anxiety, fear of physical injury, panic disorder, and generalized anxiety ($P < 0.05$), the scores of sleep

resistance, sleep anxiety, daytime sleepiness, and delayed falling asleep ($P < 0.05$), the scores of family-intra-family systemic relationship, family-individual relationship, and family-social unit relationship ($P < 0.05$), and the scores of belching, epigastric pain, epigastric distension, and early satiety ($P < 0.05$) were significantly lower in the study group than in the control group ($P < 0.05$). Satisfaction with family functioning was higher in the study group than in the control group (92.00% vs 74.00%, $P < 0.05$).

CONCLUSION

Caregiver intervention nursing based on two-factor theory can help children with FD establish compliance behaviors, reduce anxiety, control clinical symptoms, improve sleep quality, and improve family satisfaction.

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

Key Words: Functional dyspepsia; Two-factor theory; Caregiver intervention nursing; Routine nursing; Family function

Citation: Zhu HL, Zhang LX, Zheng CX. Effect of caregiver intervention nursing based on two-factor theory on compliance behavior and symptom improvement in children with functional dyspepsia. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2023; 31(7): 275-281
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i7/275.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i7.275>

摘要

背景

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是临床常见功能性胃肠病,其发生与饮食习惯、心理特征密切相关,但由于患儿年龄过小,并未掌握自我护理技能,因此对其进行双因素理论支持下的照顾者介入护理尤为重要。

目的

探讨双因素理论支持下的照顾者介入护理对FD患儿遵医行为、睡眠质量及家庭功能满意度的影响。

方法

前瞻性选取2019-01/2020-12我院100例FD患儿,随机分组,各50例。对照组采取常规护理,研究组基于对照组采取双因素理论支持下的照顾者介入护理,连续干预2周。统计2组遵医行为、症状改善及干预前后睡眠质量、家庭功能。

结果

研究组用药、饮食、睡眠、情绪遵医率高于对照组($P < 0.05$);干预2 wk后研究组上床睡觉抵触、睡眠焦虑、白天思睡、入睡延迟评分低于对照组($P < 0.05$);干预2周后研究组家庭与家庭内系统关系、家庭与个体关系、家庭与社会单元的关系评分低于对照

组($P < 0.05$);干预2 wk后研究组嗝气、上腹痛、上腹胀、早饱评分低于对照组($P < 0.05$);研究组家庭功能满意度高于对照组(92.00% vs 74.00%, $P < 0.05$)。

结论

双因素理论支持下的照顾者介入护理可帮助FD患儿建立遵医行为,控制临床症状,改善睡眠质量。

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

关键词: 功能性消化不良; 双因素理论; 照顾者介入护理; 常规护理; 家庭功能

核心提要: 在常规护理基础上实施双因素理论支持下的照顾者介入护理,给予功能性消化不良患儿音乐运动疗法、腹部热敷等护理措施,有助于缓解临床症状,改善睡眠质量,提高家庭功能满意度。

文献来源: 朱红玲, 张丽香, 郑晓霞. 采用双因素理论支持下的照顾者介入护理对功能性消化不良患儿遵医行为、症状改善的影响. *世界华人消化杂志* 2023; 31(7): 275-281

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i7/275.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i7.275>

0 引言

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)可见于任何年龄段,据统计,FD发病率占儿科门诊40%,表现为上腹胀、上腹痛等症状,若未及时医治,极易引起生长发育延迟,成为困扰患儿及其家庭重大健康问题^[1-3]。现阶段,FD的治疗以促消化道、促胃动力药物为主,大多数患儿经上述药物治疗后预后较好,效果已得到诸多研究者肯定^[4-6]。新近研究指出,FD发生与不良饮食结构、心理因素等因素存在强相关性^[7]。由此可见,FD患儿治疗不应局限于药物,还需重视饮食、心理干预,以期获得更为理想效果。需注意的是,FD患儿受发病年龄影响,难以实施有效自我护理行为,指导其家庭照顾者参与护理尤为重要^[8]。双因素理论由美国心理学家、行为科学家弗雷德里克·赫茨伯格提出,主张从激励、保健2个方面展开护理,目的在于控制、干预对象临床症状,消除其负面心理,促进其疾病转归。FD患儿的治疗效果差,恐惧害怕、心里压力大是主要的影响因素。但是与常规护理的对比的研究不多,因此本研究首次以双因素理论为指导,制定照顾者介入护理计划,分析其对FD患儿睡眠、症状及家庭功能的影响,为改善FD的护理方法提供借鉴。如下。

1 材料和方法

1.1 材料 前瞻性选取2019-01/2020-12我院100例FD患儿,

纳入标准: (1)符合FD诊断标准^[9]: 3 d食欲不振, 见食不食, 饭量较病前减少1/3-2/3, 发病最短时间2 wk; (2)患儿年龄(3-10)岁, 患病期间居家修养, 暂时向幼儿园或小学请假; (3)均有1名照顾者, 与患儿共同生活时间1年以上; (4)患儿监护人知晓并签署同意书. 排除标准: (1)其他消化系统疾病; (2)脏器功能病变; (3)精神疾病; (4)同时参与其他临床研究; (5)其他病因所致嗝气、上腹胀、上腹膨; (6)严重影响发育的遗传疾病. 随机数字表法分组, 各50例. 本研究经医院伦理委员会审核通过.

1.2 方法 2组患儿均接受补液、纠正水电解质紊乱、口服葡萄糖酸锌口服液等常规治疗.

1.2.1 对照组: 采取常规护理, 即合理配比饮食, 少吃薯片、辣条、糖块等零食, 多喝白开水; 加强户外活动, 增强体质和抗病能力, 注意气候变化, 及时增减衣服, 尤应避免腹部受凉.

1.2.2 研究组: 基于对照组采取双因素理论支持下的照顾者介入护理: (1)建组: 由1名护士长、2名专科护士、1名照顾者组成照顾者介入护理小组, 护士长制定护理计划、人员分配, 专科护士与照顾者共同落实护理计划, 均接受照顾者介入护理及双因素理论培训; (2)制定照顾者介入护理计划: 在中国知网、万方等数据库搜索“FD”、“患儿”、“照顾者介入护理”、“双因素理论”等相关内容, 结合患儿临床表现、用药史、家庭功能制定照顾者介入护理计划; (3)实施照顾者介入护理计划: 以双因素理论为根据, 从保健、激励等2个方面实施照顾者介入护理计划, 保健因素是指导致FD患儿感觉不适、痛苦因素(睡眠不佳、腹痛腹胀明显、服药行为不佳), 激励因素是指FD患儿感受舒适和愉悦的因素(动画片奖励、小红花奖励).

①保健因素: a: 腹痛、腹胀: 给予腹部按摩, 以肚脐至剑突距离的2/3为半径, 双掌重替, 顺时针左手在下, 逆时针右手在下, 要求紧贴皮肤, 顺时针100圈, 逆时针100圈, 频率为40圈/min, 进餐完毕后进行腹部按摩, (2-3)次/d, 均由照顾者完成; 或是腹背部热敷: 取侧卧位, 食盐包裹沿其脊柱及脊柱两侧自上而下反复热敷按摩, (10-15) min/次, (3-5)次/d, 均由照顾者完成, 期间注意询问食盐包热度, 适当调整; 或是益生菌干预: 照顾者遵医嘱购买益生菌, 如复方嗜酸乳杆菌片、双歧杆菌乳杆菌三联活菌片, 结合患儿年龄、病情酌情使用益生菌, 注意益生菌冷藏, 取出后立即使用, 避免高温加热, 饭后食用, 勿与牛奶、奶粉、米饭等一同食用; b: 睡眠不佳: 采取亲子泡脚, 每晚8:30-9:00, 专科护士微信提醒照顾者进行泡脚, 水温为43℃, 水高以没过脚踝为准, 泡脚时间为(15-20) min, 必要时帮助患儿按摩神门穴、内关穴、足三里、三阴交等穴位; 或是失眠操, 取平卧位, 拇指指尖

放于耳尖, 双手自然并拢在头上, 按揉中指指尖交叉处(百会穴), 点揉30次, 其次按摩印堂穴, 拇指和食指指腹提捏30次, 最后按揉太阳穴, 位于眉梢后约一横指的凹陷处; ②激励: a: 动画片干预: 当患儿出现哭闹时, 播放患儿喜欢动画片, 并询问他们喜欢的角色、角色性格等, 以熊来了举例说明, 你最喜欢熊大还是光头强啊? 那你为什么喜欢熊大啊, 是不是熊大很勇敢、很坚强啊, 遇见什么事都信心满满的? 注意沟通交流期间禁止使用好疼、好害怕等负性语言, 多应用“是不是像小蚊子咬了一口啊”或“一点都不疼”等暗示性、鼓励性语言; b: FD线下活动: 专科护士组织FD线下活动, 如涂鸦游戏, 指导患儿与照顾者选取卡通人物或动物, 其中FD患儿为主, 照顾者为辅, 共同设计涂鸦图片, 叮嘱照顾者多采取鼓励性语言, 如: “宝贝, 你好棒啊”, “天哪, 我都没想到用这个颜色, 你是怎么想到的呢, 宝贝”, 时间20 min; 随后由患儿介绍涂鸦作品名称、内涵等, 最后由专科护士评出一等奖(10名)、二等奖(20名)、三等奖(20名), 分发奖品, 保证每名患儿均会获奖; c: 音乐运动疗法: 居家治疗期间, 于电视投放当下热门儿歌, 年龄不足6岁患儿, 选择《我是一条小青龙》、《铃儿响叮当》、《健康歌》、《虫儿飞》等, 年龄超过6岁患儿, 选择《小苹果》、《小小少年》、《共产儿童团歌》等, 同时照顾者在前方根据歌曲类型带领患儿进行舞动, 不愿配合者, 可通过奖励小红花, 或被动活动(腹部按摩)等帮助其活动; 公园游玩期间, 可携带音乐玩具, 并通过放风筝、抓蜻蜓等引起患儿活动. 2组连续干预2 wk, 见图1.

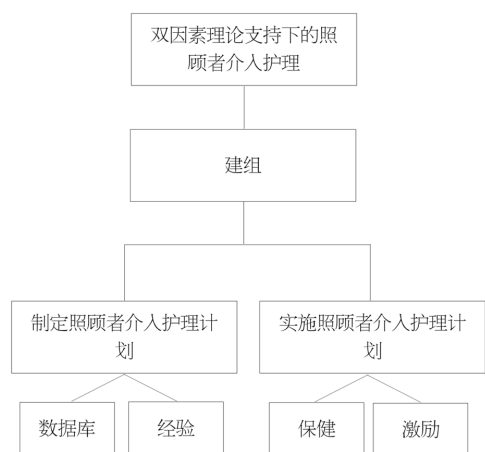
1.2.3 评价指标: 两组均于干预前、干预2 wk后评估观察指标, 鉴于FD患儿年龄较小, 遵医行为、睡眠质量及家庭功能等量表均由家属协助完成, 可通过提问或自主填写等多种形式完成量表调查, 专人负责查漏补缺, 保证两组有效量表回收均为100%.

入院当天, 采用院内自制调查问卷收集患儿性别、年龄、病程、临床表现及其与照顾者关系、照顾者文化程度.

采用自制遵医行为问卷(信度系数0.94, 效度0.92)从用药、饮食、睡眠、情绪4个方面评估, 均采用0-4评分法, 4分为完全遵医, 2-3分为一般遵医, 0-1分为不遵医. 总遵医率 = 完全遵医率 + 一般遵医率.

应用儿童睡眠习惯问卷(CSHQ)^[10]从上床睡觉抵触、睡眠焦虑、白天思睡、入睡延迟等4个维度评估, 采取1-3分计分法, 依次为很少、有时、经常, 分值越高睡眠问题越严重.

应用Feethan家庭功能量表(FFFS)^[11]从家庭与社会单元的关系、家庭与家庭内亚系统关系、家庭与个体关系3个维度评估, 采用Likert 7级评分法(1-7分), 采用



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i7.275 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 1 双因素理论支持下的照顾者介入护理

Porter计分法, 即测量现实状况与期望之间的差异, 产生1个差异分, 差异分范围为0-6分, 差异分分值越大说明现实状况与期望状况之间的差距越大, 对家庭功能越不满意。

症状改善情况^[12]涉及暖气、上腹痛、上腹胀、早饱4项症状, 由专业医护人员根据家属症状进行计分评价, 采用0-4分评分法, 分值越高症状越严重。

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

2 结果

2.1 临床资料 2组性别、年龄、与照顾者关系、照顾者文化程度、临床表现、病程等资料均衡可比($P>0.05$, 见表1)。

2.2 遵医行为 研究组用药、饮食、睡眠、情绪遵医率高于对照组($P<0.05$, 见表2)。

2.3 CSHQ评分 干预前2组CSHQ评分比较, 无显著差异, 干预2 wk后研究组上床睡觉抵触、睡眠焦虑、白天思睡、入睡延迟评分低于对照组($P<0.05$, 见表3)。

2.4 FFFS评分 干预前2组FFFS评分比较, 无显著差异, 干预2 wk后研究组家庭与家庭内系统关系、家庭与个体关系、家庭与社会单元的关系评分低于对照组($P<0.05$, 见表4)。

2.5 症状改善 干预前2组暖气、上腹痛、上腹胀、早饱评分比较, 无显著差异, 干预2周后研究组暖气、上腹痛、上腹胀、早饱评分低于对照组($P<0.05$, 见表5)。

3 讨论

FD是消化系统常见疾病, 迄今尚无明确发病机制和病因, 一般认为与生理、心理、内分泌因素有关, 因此重

视FD患儿身心变化, 采取针对性干预措施, 对缓解临床症状, 控制病情进展具有重要意义^[13-15]。常规护理重点以疾病本身为主, 鲜少关注患儿心理及生理变化, 加以其护理形式及内容单一, 缺少专科特色, 护理效果不甚理想^[16-18]。双因素理论支持下的照顾者介入护理有别于常规护理, 其一是从激励、保健2个方面展开护理, 可最大限度满足患儿身心需求, 其二是邀请照顾者参与护理过程, 弥补常规护理中专科护士单一角色担任施教者不足同时, 提高照顾者居家疾病照顾能力, 与患儿建立亲密关系, 防止病情反复发作, 达到治疗疾病的目的。目前照顾者介入护理在儿童慢病管理中效果已得到证实^[19]。但鲜见其在FD患儿中应用。

本研究以双因素理论为根据, 实施照顾者介入护理, 并以常规护理作为对照, 发现研究组遵医率高于对照组。FD病情呈持续、反复发作特点, 随着患病时间延长, 患儿可能出现害怕、焦虑及对照顾者过度依赖的心理问题, 进而抵触治疗及护理^[20,21]。双因素理论指导下发现, FD患儿保健因素集中于腹痛腹胀、睡眠不佳, 激励因素为观看动画片、获得小红花奖励, 其中激励因素以患儿认知世界方式为出发点, 引入动画片及涂鸦游戏, 转移患儿对临床症状及病情关注同时, 激发其对未知事物好奇心, 促使其积极主动配合护理及治疗, 加以施护期间照顾者以童趣化语言实现言传身教, 可帮助患儿在快乐中学习、玩耍, 建立遵医行为, 这对结局指标改善意义重大。本研究还发现, 干预2 wk后研究组CSHQ及症状改善评分均低于对照组, 可能是因为: 腹部按摩可改变腹部压力, 提高胃肠道副交感神经兴奋性, 加强胃肠蠕动及排空, 减轻腹胀程度; 腹部热敷可扩张胃肠道血管, 解除胃肠道平滑肌痉挛, 减轻腹痛症状; 泡脚具有热力作用, 可扩张机体毛细血管, 改善血液循环, 减轻血管痉挛, 改善上床睡觉抵触、入睡延迟等症状。

研究证实, 儿童慢性病除引起心理行为问题外, 还会影响其家庭功能^[22]。本研究显示, 干预前2组FFFS评分均超过各维度平均值, 该结果说明FD患儿家庭功能相对低下。干预2 wk后, 研究组FFFS评分低于对照组($P<0.05$)。双因素理论支持下的照顾者介入护理从保健及激励两方面实施干预, 可控制疾病反复发作, 消除焦虑、暴躁情绪, 主动与照顾者建立亲密关系, 改善家庭功能。还需注意的是, 本次干预时间过短, 短时间内无法有效改善家庭功能, 故两组间干预前后FFFS评分数值变化过小, 日后需增加干预时间及观察时间, 了解双因素理论支持下的照顾者介入护理对家庭功能的远期影响。

4 结论

综上所述, 双因素理论支持下的照顾者介入护理可帮助

表 1 比较2组临床资料

临床资料	研究组(<i>n</i> = 50)	对照组(<i>n</i> = 50)	$t/\chi^2/u$	<i>P</i>
性别(男/女)	28/22	30/20	0.164	0.686
年龄(岁)	3-9(6.87 ± 1.21)	3-10(7.11 ± 1.03)	1.068	0.288
病程(wk)	3-12(7.69 ± 1.33)	4-11(8.02 ± 1.08)	1.362	0.176
与照顾者关系			0.832	0.362
母子	39(78.00)	35(70.00)		
父子	11(22.00)	15(30.00)		
照顾者文化程度			0.617	0.538
小学及初中	18(36.00)	15(30.00)		
高中及中专	20(40.00)	21(42.00)		
大专及以上	12(24.00)	14(28.00)		
临床表现				
暖气			0.544	0.461
有	47(94.00)	45(90.00)		
无	3(6.00)	5(10.00)		
早饱			2.344	0.126
有	50(100.00)	46(92.00)		
无	0(0.00)	4(8.00)		
上腹胀			0.543	0.461
有	38(76.00)	41(82.00)		
无	12(24.00)	9(18.00)		
上腹痛			0.050	0.824
有	35(70.00)	37(74.00)		
无	15(30.00)	13(26.00)		

表 2 比较2组遵医行为*n*(%)

组别	<i>n</i>	用药	饮食	睡眠	情绪
研究组	50	48(96.00)	50(100.00)	47(94.00)	46(92.00)
对照组	50	40(80.00)	41(82.00)	38(76.00)	37(74.00)
χ^2		6.061	7.814	6.353	5.741
<i>P</i>		0.014	0.005	0.012	0.017

P < 0.05, 与对照组相比较.

表 3 比较2组CSHQ评分(mean ± SD, 分)

项目	组别	<i>n</i>	上床睡觉抵触	睡眠焦虑	白天思睡	入睡延迟
干预前	研究组	50	2.56 ± 0.33	2.50 ± 0.34	2.54 ± 0.35	2.62 ± 0.24
	对照组	50	2.60 ± 0.28	2.46 ± 0.37	2.56 ± 0.30	2.64 ± 0.18
	<i>t</i>		0.817	0.704	0.307	0.707
	<i>P</i>		0.416	0.483	0.760	0.481
干预2 wk后	研究组	50	1.62 ± 0.25 ^{ad}	1.52 ± 0.28 ^{ad}	1.46 ± 0.21 ^{ad}	1.32 ± 0.11 ^{ad}
	对照组	50	2.44 ± 0.21 ^a	2.02 ± 0.33 ^a	1.92 ± 0.23 ^a	1.88 ± 0.22 ^a
	<i>t</i>		17.543	8.333	10.671	16.386
	<i>P</i>		0.000	0.000	0.000	0.000

CSHQ: 儿童睡眠习惯问卷; ^a*P* < 0.05, 与同组干预前比较; ^d*P* < 0.001, 与干预2 wk后对照组比较.

表 4 比较2组FFFS评分(mean ± SD, 分)

项目	组别	n	家庭与家庭内亚系统关系	家庭与个体关系	家庭与社会单元的关系
干预前	研究组	50	4.02 ± 0.60	4.16 ± 0.48	4.68 ± 0.51
	对照组	50	3.96 ± 0.65	4.22 ± 0.41	4.72 ± 0.47
	t		0.480	0.784	0.408
	P		0.633	0.435	0.684
干预2 wk后	研究组	50	3.04 ± 0.58 ^{ad}	3.12 ± 0.46 ^{ad}	3.54 ± 0.43 ^{ad}
	对照组	50	3.68 ± 0.44 ^a	3.72 ± 0.52 ^a	4.02 ± 0.39 ^a
	t		6.313	6.315	5.847
	P		0.000	0.000	0.000

FFFS: Feethan家庭功能量表; ^aP < 0.05, 与同组干预前比较; ^dP < 0.001, 与干预2 wk后对照组比较。

表 5 比较2组症状改善(mean ± SD, 分)

项目	组别	n	暖气	上腹痛	上腹胀	早饱
干预前	研究组	50	2.78 ± 0.33	2.74 ± 0.31	2.94 ± 0.31	3.02 ± 0.29
	对照组	50	2.86 ± 0.27	2.70 ± 0.36	3.02 ± 0.27	3.10 ± 0.21
	t		1.327	0.595	1.204	1.580
	P		0.188	0.553	0.232	0.117
干预2 wk后	研究组	50	1.04 ± 0.24 ^{ad}	1.32 ± 0.21 ^{ad}	1.22 ± 0.25 ^{ad}	0.86 ± 0.14 ^{ad}
	对照组	50	1.42 ± 0.26 ^a	1.88 ± 0.34 ^a	1.78 ± 0.31 ^a	1.46 ± 0.28 ^a
	t		7.394	9.909	9.943	13.327
	P		0.000	0.000	0.000	0.000

FFFS: Feethan家庭功能量表; ^aP < 0.05, 与同组干预前比较; ^dP < 0.001, 与干预2 wk后对照组比较。

FD患儿建立遵医行为, 控制临床症状, 改善睡眠质量及家庭功能。

文章亮点

实验背景

近年来, 受环境和饮食的影响, 小儿功能性消化不良呈逐年上涨趋势, 而且在小儿消化道疾病中发病率较高, 对患儿的身体成长发育、心理健康等均有较大的危害。

实验动机

药物治疗、饮食结构调整虽然能够改善和治愈小儿功能性消化不良的症状, 但是这期间如果忽略患儿的心里健康收到的影响, 会影响到他们的后期的性格养成, 不利于身心的健康发展。有效的、适度的护理干预十分必要。

实验目标

双因素理论支持下的照顾者介入护理既可以实现回归家庭的需要, 也能够对不易察觉的患儿心理变化起到积

极的作用。本研究通过遵医行为、睡眠质量及家庭功能满意度的评价分析双因素理论支持下的照顾者介入护理的效果。

实验方法

本研究通过常规护理与双因素理论支持下的照顾者介入护理对比观察的方法, 以遵医行为、睡眠质量及家庭功能等指标进行评价, 突出双因素理论支持下的照顾者介入护理的优势。

实验结果

与常规护理组相比, 双因素理论支持下的照顾者介入护理组用药、饮食、睡眠、情绪遵医率均较高, 干预2 wk后床睡觉抵触、睡眠焦虑、白天思睡、入睡延迟评分、家庭与家庭内系统关系、家庭与个体关系、家庭与社会单元的关系评分均更低。

实验结论

双因素理论支持下的照顾者介入护理能够更好地改善FD患儿的症状, 有利于身心健康的恢复。

展望前景

双因素理论支持下的照顾者介入护理在FD患儿的病情改善中取得了不错的疗效, 但是本次干预时间过短, 干预前后FFFS评分数值变化过小, 日后需增加干预时间及观察时间, 了解对家庭功能的远期影响。

5 参考文献

- Wauters L, Talley NJ, Walker MM, Tack J, Vanuytsel T. Novel concepts in the pathophysiology and treatment of functional dyspepsia. *Gut* 2020; 69: 591-600 [PMID: 31784469 DOI: 10.1136/gutjnl-2019-318536]
- 李娟, 赵煜, 吴颖萍, 王婧, 张书红. 健身消导颗粒治疗儿童功能性消化不良的效果观察. *天津医药* 2020; 48: 220-223 [DOI: 10.11958/20193351]
- Pesce M, Cargiolli M, Cassarano S, Polese B, De Conno B, Aurino L, Mancino N, Sarnelli G. Diet and functional dyspepsia: Clinical correlates and therapeutic perspectives. *World J Gastroenterol* 2020; 26: 456-465 [PMID: 32089623 DOI: 10.3748/wjg.v26.i5.456]
- 何远娜, 李罗碧. 小剂量红霉素联合多潘立酮治疗小儿功能性消化不良的疗效及安全性. *临床药物治疗杂志* 2020; 18: 42-46 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-3384.2020.03.009]
- 严海燕, 李小芹, 秦凌云. 酪酸梭菌二联活菌散联合复方胃蛋白酶颗粒治疗小儿功能性消化不良的临床研究. *现代药物与临床* 2021; 36: 2351-2355 [DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.11.026]
- Futagami S, Yamawaki H, Agawa S, Ikeda G, Noda H, Kirita K, Higuchi K, Gudis K, Murakami M, Kodaka Y, Ueki N, Iwakiri K. Comparison of Functional Dyspepsia and Early Chronic Pancreatitis. *J Nippon Med Sch* 2020; 87: 2-6 [PMID: 31434841 DOI: 10.1272/jnms.JNMS.2020_87-101]
- 李岩. 功能性消化不良的心理评估及治疗策略. *中国实用内科杂志* 2020; 40: 96-99 [DOI: 10.19538/j.cnk2020020103]
- 胡玲, 王宝香. 心理干预护理对儿童功能性消化不良患者的应用及影响. *实用临床医药杂志* 2017; 21: 106-108 [DOI: 10.7619/jcmp.201720034]
- 王卫平. *儿科学(8版)*. 北京: 人民卫生出版社 2013: 251
- 郭媚瑶, 谢传波, 赵晓丽, 廖艳, 顾莉萍, 高建慧, 李秀红, 文孝忠.

- 学龄前儿童睡床方式与睡眠质量的关系研究. *中国儿童保健杂志* 2019; 27: 37-41 [DOI: 10.11852/zgetbjzz2018-0936]
- 王欢欢, 唐蕾, 焦会芳, 王菲, 石彩晓. ICU转出患儿家长迁移应激水平与家庭功能、应对方式的相关性分析. *中华现代护理杂志* 2019; 25: 3646-3650 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2907.2019.28.018]
- 张莹莹. 匹维溴铵联合莫沙必利对功能性消化不良患者症状改善及血清MTL、GAS水平的影响. *内蒙古医学杂志* 2019; 51: 966-967 [DOI: 10.16096/J.cnki.nmgxyzz.2019.51.08.026]
- 丁洋, 张声生, 王鹏, 陈鹏, 孟梦, 罗晔, 程海英, 刘康. 贺氏火针治疗功能性消化不良脾胃虚寒证临床研究. *国际中医中药杂志* 2022; 44: 263-267 [DOI: 10.3760/cma.j.cn115398-20191218-00144]
- Tomita T, Oshima T, Miwa H. New Approaches to Diagnosis and Treatment of Functional Dyspepsia. *Curr Gastroenterol Rep* 2018; 20: 55 [PMID: 30338390 DOI: 10.1007/s11894-018-0663-4]
- 张红梅. 优质护理对功能性消化不良患儿心理状态遵医行为及生活质量的影响. *山西医药杂志* 2019; 48: 1623-1625 [DOI: 10.3969/j.issn.0253-9926.2019.13.038]
- 杨泽奇, 赵敏, 张海楨, 陈卫刚. 功能性消化不良患者生活方式对其生活质量的影响. *临床消化病杂志* 2019; 31: 65-68 [DOI: 10.3870/lcxh.j.issn.1005-541X.2019.02.01]
- 邓艳华. 强化康复护理与常规护理对食管癌手术患者的康复效果比较. *实用医院临床杂志* 2020; 17: 187-189 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-6170.2020.06.055]
- Schleisman A, Mahon E. Creative Play: A Nursing Intervention for Children and Adults With Cancer. *Clin J Oncol Nurs* 2018; 22: 137-140 [PMID: 29547615 DOI: 10.1188/18.CJON.137-140]
- 张晓凤, 顾红娟, 魏霄芸, 乐嘉陵. 护士主导型内行照顾者介入式护理对反复上呼吸道感染患儿的影响. *国际护理学杂志* 2020; 39: 3463-3466 [DOI: 10.3760/cma.j.cn221370-20190617-01069]
- 吴海静, 王彩丽. 健康教育在老年功能性消化不良患者中的应用价值体会. *解放军预防医学杂志* 2019; 37: 169-170 [DOI: 10.13704/j.cnki.jyyx.2019.11.094]
- 张蓉, 王莉, 王艳莉, 赵华. 整体护理模式在消化不良患儿治疗期间的护理效果观察. *贵州医药* 2019; 43: 1679-1680 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-744X.2019.10.074]
- 张清, 倪志红, 赵雪萍, 吴金花, 王芳. 慢性病患儿家庭功能状况及影响因素的研究进展. *中国护理管理* 2021; 21: 1276-1280 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-1756.2021.08.031]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



基于Lasso回归的慢性乙型肝炎发生肝硬化列线图预测模型的构建

李影, 韩可兴, 苏倩, 徐楠, 谢琴秀, 郜玉峰

李影, 韩可兴, 苏倩, 徐楠, 谢琴秀, 郜玉峰, 安徽医科大学第一附属医院感染病科 安徽省合肥市 230022

李影, 安徽医科大学附属六安医院感染病科, 六安市人民医院感染病科 安徽省六安市 237005

李影, 主治医师, 在读硕士, 研究方向为内科学(传染病).

基金项目: 安徽省自然科学基金, No. 2208085MH204.

作者贡献分布: 苏倩、徐楠与谢琴秀对此文所作贡献三均等; 本课题由郜玉峰设计; 研究过程由李影、苏倩、徐楠、谢琴秀、郜玉峰完成; 数据分析由韩可兴完成; 论文写作由李影完成.

通讯作者: 郜玉峰, 教授, 主任医师, 230022, 安徽省合肥市蜀山区绩溪路218号, 安徽医科大学第一附属医院感染科. aygyf@126.com

收稿日期: 2023-02-08

修回日期: 2023-03-07

接受日期: 2023-03-19

在线出版日期: 2023-04-08

Construction of a Lasso regression-based prediction model for development of cirrhosis in chronic hepatitis B

Ying Li, Ke-Xing Han, Qian Su, Nan Xu, Qin-Xiu Xie, Yu-Feng Gao

Ying Li, Ke-Xing Han, Qian Su, Nan Xu, Qin-Xiu Xie, Yu-Feng Gao, Department of Infectious Diseases, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, Anhui Province, China

Ying Li, Department of Infectious Diseases, The Lu'an Hospital Affiliated to Anhui Medical University, The Lu'an People's Hospital, Lu'an 237005, Anhui Province, China

Supported by: Natural Science Foundation of Anhui Province, No. 2208085MH204.

Corresponding author: Yu-Feng Gao, Professor, Chief Physician,

Department of Infectious Diseases, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, No. 218 Jixi Road, Shushan District, Hefei 230022, Anhui Province, China. aygyf@126.com

Received: 2023-02-08

Revised: 2023-03-07

Accepted: 2023-03-19

Published online: 2023-04-08

Abstract BACKGROUND

Chronic hepatitis B (CHB) is a global epidemic, and its progression to cirrhosis is often overlooked by patients. Noninvasive diagnostic models for cirrhosis, which are developed using common clinical indicators, can provide reference value for the early diagnosis and treatment of cirrhosis in CHB.

AIM

To construct a prediction model for cirrhosis based on common clinical indicators.

METHODS

Patients with CHB who underwent liver biopsy at the Department of Infectious Diseases, The First or Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University from 2010 to 2018 were selected, and their laboratory test indicators were collected and compared between patients with and without cirrhosis. Lasso regression model was used to screen the variables with predictive value for cirrhosis, and multivariate logistic regression analysis was performed to establish a prediction model for cirrhosis. The area under the curve (AUC) was calculated to assess the discrimination performance of the model. Decision curve analysis (DCA) was performed to assess the benefit of the model, and calibration curve-based analysis (CA) was performed to assess the calibration of the model.

RESULTS

A total of 1087 CHB cases were included, of which 135 had cirrhosis. All indicators were statistically different between the two groups except for hepatitis B virus (HBV) DNA, alanine transaminase (ALT) ($P < 0.05$). Lasso regression analysis identified the predictive variables as age, alpha-fetoprotein (AFP), albumin (ALB), globulin (GLB), glutamyl transpeptidase (GGT), and platelet count (PLT). A prediction model for cirrhosis was developed by multifactorial logistic regression analysis: $\text{Logit } P = 1.26 + 0.02 \times \text{age} + 0.001 \times \text{AFP} - 0.10 \times \text{ALB} + 0.07 \times \text{GLB} + 0.004 \times \text{GGT} - 0.02 \times \text{PLT}$. The AUC of the model for predicting cirrhosis was 0.83 (95% confidence interval: 0.79-0.87). DCA suggested that the use of the developed prediction model resulted in an increased net benefit for the patients, and CA suggested that the predictive effect of the prediction model was in accordance with the actual outcome.

CONCLUSION

The present study has developed a prediction model for cirrhosis based on age, AFP, ALB, GLB, GGT, and PLT in patients with CHB, and it is useful for the early diagnosis of cirrhosis in CHB.

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

Key Words: Chronic hepatitis B; Liver cirrhosis; Nomogram; Prediction model; Lasso regression

Citation: Li Y, Han KX, Su Q, Xu N, Xie QX, Gao YF. Construction of a Lasso regression-based prediction model for development of cirrhosis in chronic hepatitis B. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2023; 31(7): 282-289

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i7/282.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i7.282>

摘要

背景

慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)呈全球性流行,其进展成肝硬化的过程常被患者忽略。通过临床常规指标来构建肝硬化无创诊断模型,可为肝硬化的早期诊治提供参考价值。

目的

利用临床常见指标构建肝硬化的列线图预测模型。

方法

选取2010-2018初次就诊于安徽医科大学第一附属医院和第二附属医院感染科接受肝活检的CHB患者,收集其实验室检查指标并进行组间比较。采用Lasso回归模型筛选对肝硬化具有预测价值的预测因子,并采用多因素Logistic回归分析建立预测模型。采用Bootstrap法重采500次进行模型的内部验证,计算曲线下面积(the area under curve, AUC)以评估模型区分度。

绘制决策曲线分析(decision curve analysis, DCA)以评估模型的获益度,校准曲线(calibration curve, CA)以评估模型的校准度。

结果

共纳入CHB病例1087例,其中并发肝硬化者135例,两组间除乙肝病毒脱氧核糖核酸(the deoxyribo nucleic acid quantification of hepatitis B virus, HBV DNA)定量、谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)外,其余指标均具有统计学差异($P < 0.05$)。经Lasso回归分析后,最终筛选出的预测变量为年龄、甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)、清蛋白(albumin, ALB)、球蛋白(globulin, GLB)、谷氨酰转肽酶(glutamyl transpeptidase, GGT)、血小板计数(platelet, PLT)。经多因素Logistic回归分析建立预测模型 $\text{Logit } P = 1.26 + 0.02 \times \text{年龄} + 0.001 \times \text{AFP} - 0.10 \times \text{ALB} + 0.07 \times \text{GLB} + 0.004 \times \text{GGT} - 0.02 \times \text{PLT}$,其中AUC为0.83, 95%置信区间(confidence interval, CI)为0.79-0.87。DCA曲线提示使用建立的预测模型能够使患者的净获益增加,CA曲线提示该预测模型的预测效应与实际结果间一致性良好。

结论

本研究以CHB患者的年龄、AFP、ALB、GLB、GGT、PLT作为预测变量,构建的对CHB并发肝硬化的列线图预测模型具有良好的预测效能,值得临床进一步推广。

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

关键词: 慢性乙型肝炎; 肝硬化; 列线图; 预测模型; Lasso 回归

核心提要: 本研究重点探究患者年龄、临床常见指标与慢性乙型肝炎进展至早期肝硬化的相关性,并构建无创诊断模型,为肝硬化的早发现、早治疗提供参考依据。

文献来源: 李影, 韩可兴, 苏倩, 徐楠, 谢琴秀, 邵玉峰. 基于Lasso回归的慢性乙型肝炎发生肝硬化列线图预测模型的构建. *世界华人消化杂志* 2023; 31(7): 282-289

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i7/282.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i7.282>

0 引言

乙型肝炎病毒(hepatitis B Virus, HBV)感染是一个全球性的公共卫生问题。据世界卫生组织估计,全球有2.96亿慢性乙型肝炎感染者;82万人死于HBV感染相关疾病,主要死于肝硬化和肝细胞癌^[1]。我国是HBV感染大国,慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)是引起我国肝硬化的主要原因^[2]。乙型肝炎肝硬化在代偿期时常无明显的临床症状,失代偿期后常由于门静脉高压引起一系列

的急危重症^[3], 失代偿期肝硬化会进一步引起肝脏不可逆的损害, 导致患者的死亡率和肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的发生率进一步升高. 由于肝硬化在无明显临床症状的状态下时极易引起CHB患者的忽视, 因此如何更早的识别乙型肝炎肝硬化具有重要的临床意义.

肝穿刺活检是检测肝纤维化的金标准, 但由于其侵入性、成本高、取样误差、并发症风险等特点使其在临床上的应用受到局限^[4,5]. 影像学检查方法包括瞬时弹性成像、超声辐射力脉冲成像、磁共振弹性成像等, 因其高诊断性能成为评估肝脏硬度的有效手段, 但其设备昂贵, 在我国目前仍不能在基层医院进行配备^[6,7]. 所以, 基于实验室的血清学检查指标建立针对肝硬化及肝纤维化的无创评分成为研究的热点. 目前谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)和血小板计数(platelet, PLT)比率指数, 基于年龄、AST、ALT和PLT四个指标的纤维化评分指数, 在开发阶段主要用于评估慢性丙型肝炎的患者, 并且相关研究表明其对于严重肝纤维化有良好的诊断效能, 但对于代偿期的肝硬化的预测价值仍不明确^[8,9].

综上, 本研究拟基于临床获取的患者一般特征信息和实验室指标构建预测CHB并发肝硬化的列线图模型, 为临床对于肝硬化的早发现、早治疗提供参考依据.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2010-01/2018-10初次就诊于安徽医科大学第一附属医院和第二附属医院感染科的CHB患者为研究对象, 所有患者均未进行抗病毒治疗. 研究对象纳入标准如下: CHB诊断符合中华医学会感染病学分会制定的《慢性乙型肝炎防治指南(2019版)》^[10], 肝硬化依据中华医学会肝病学会制定的《肝硬化诊治指南》进行诊断^[11]. 排除标准^[12]: (1)合并其他病毒性肝炎、酒精性肝病、自身免疫性肝病、药物毒物肝病、遗传代谢性肝病、寄生虫肝病、胆汁淤积性肝病、循环障碍导致肝病及肝脏肿瘤患者; (2)合并存在肝外纤维化相关的疾病, 如结缔组织病、慢性阻塞性肺疾病、肺间质纤维化、糖尿病、血液病、肿瘤等. 本研究经医院医学伦理委员会批准, 患者知情同意.

1.2 方法

1.2.1 临床指标收集: 收集患者的年龄、性别、血常规、甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)、生化指标、乙肝病毒脱氧核糖核酸(the deoxyribo nucleic acid quantification of hepatitis B virus, HBV DNA)定量检测结果等资料. 血常规采用美国Beckman LH750血球分析仪检测, 包括白细胞计数(white blood cell, WBC)、

PLT; AFP采用电化学发光法检测; 生化指标采用美国BeckmanBX800全自动生化仪及其试剂检测, 包括清蛋白(albumin, ALB)、球蛋白(globulin, GLB)、ALT、AST、谷氨酰转肽酶(glutamyl transpeptidase, GGT)水平; HBV DNA定量采用实时定量聚合酶链式反应法检测. 所有信息收集前患者均未接受临床干预.

1.2.2 肝活检检查及病理学诊断: 超声引导下定位穿刺获取肝脏组织, 经40 g/L甲醛固定、石蜡包埋、切片、HE染色和网状纤维染色后由病理科医师在光学显微镜下观察. 所有患者肝活检穿刺前均签署知情同意书. 按中华医学会肝脏病学分会肝纤维化学组制定的《肝纤维化诊断与疗效评估共识》进行纤维化分期^[13], 并进一步分为单纯CHB组(S1、S2、S3)和肝硬化组(S4).

统计学处理 所有数据的统计学分析均在R4.2.1版本中进行. 符合正态分布的连续性变量采用mean±SD的形式表现, 两组间采用U检验进行比较, 否则采用非参数检验. 计数资料以率或百分比的形式表现, 两组间比较采用加权卡方检验. 所有预筛选的数据进行归一化处理后利用glmnet包进行Lasso回归分析以筛选预测因子, Lasso回归分析过值的标准误. 多因素Logistic回归分析用以构建预测模型, 并采用Bootstrap法[重复抽样50程采用十折交叉法进行验证, 设定Lambda(λ) = Lambda1se作为筛选变量的界定标准, 其中SE表示 λ 0次]以进行内部验证, 采用rms包构建列线图. 产生受试者工作特征曲线并计算AUC值以评估模型的预测效能, 绘制DCA曲线以评估临床适用性, 产生CA曲线以评估模型的校准度. $P < 0.05$ 说明具有统计学差异.

2 结果

2.1 CHB与CHB并发肝硬化患者临床特征的组间比较 总共纳入研究1087例, 其中单纯CHB组952例, 并发肝硬化组135例. 两组间临床特征比较结果提示患有CHB的患者以男性为主, 并发肝硬化的患者年龄更高($P < 0.01$). 乙型肝炎肝硬化的患者AFP均值较单纯CHB患者更高, 肝功能指标(AST)升高明显($P < 0.05$), 但两组间HBV DNA、ALT定量无统计学差异. 两组间临床特征比较结果见表1.

2.2 Lasso回归分析筛选预测变量 Lasso是一种压缩估计方法(惩罚函数), 其基本思路是在回归系数的绝对值之和小于一个常数的约束条件下(约束条件为lambda函数), 使残差平方和最小化, 从而能够产生某些严格等于0的回归系数, 进而简化模型, 达到变量筛选的作用. 当lambda(λ)越大, 各估计参数相应的也被压缩得更小, 而当lambda(λ)达到一定值以后, 一部分不重要的变量将被压缩为0, 代表该变量已被剔除出模型. 由图1A可知随

表 1 两组间人群资料特征及比较

特征	单纯CHB	肝硬化	P
样本量(n)	n = 952	n = 135	
年龄(岁)	36.31 ± 11.37	43.04 ± 11.11 ^a	<0.01
性别(n/%)			<0.01
男	698/73.32	115/85.19	
女	254/26.68	20/14.81	
AFP(ng/mL)	9.97 ± 57.92	50.87 ± 143.99 ^a	<0.01
HBV DNA(Ig10cp/mL)	5.58 ± 1.83	5.27 ± 1.63	0.06
ALB(g/L)	41.39 ± 4.86	37.98 ± 5.33 ^a	<0.01
GLB(g/L)	26.88 ± 4.93	28.57 ± 5.53 ^a	<0.01
ALT(U/L)	66.15 ± 63.08	75.63 ± 72.96	0.11
AST(U/L)	42.61 ± 33.74	56.95 ± 45.79 ^a	<0.01
GGT(U/L)	38.02 ± 37.72	61.20 ± 50.74 ^a	<0.01
WBC(10 ⁹ /L)	5.52 ± 1.63	4.75 ± 1.83 ^a	<0.01
PLT(10 ⁹ /L)	164.48 ± 56.79	112.64 ± 71.25 ^a	<0.01

单纯CHB组 vs 肝硬化组, ^aP<0.05, 与对照组比较。CHB: 慢性乙型肝炎; AFP: 甲胎蛋白; HBV: 乙型肝炎病毒; DNA: 脱氧核糖核酸; ALB: 清蛋白; GLB: 球蛋白; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; GGT: 谷氨酰转肽酶; WBC: 白细胞计数; PLT: 血小板计数。

表 2 预测变量多因素Logistic回归分析结果

变量	β	SE	OR(95%CI)	P值
截距	1.26	1.08	3.53(2.46, 4.60) ^a	<0.05
年龄	0.02	0.009	1.02(1.01, 1.03) ^a	<0.05
AFP	0.001	0.001	1.01(1.00, 1.02) ^a	<0.05
ALB	-0.1	0.02	0.91(0.87, 0.94) ^b	<0.01
GLB	0.07	0.01	1.06(1.02, 1.10) ^b	<0.01
GGT	0.004	0.0002	1.03(1.01, 1.05) ^a	<0.05
PLT	-0.02	0.002	0.98(0.97, 0.99) ^b	<0.01

单纯CHB组 vs 肝硬化组, ^aP<0.05, ^bP<0.01, 与对照组比较。CHB: 慢性乙型肝炎; AFP: 甲胎蛋白; ALB: 清蛋白; GLB: 球蛋白; GGT: 谷氨酰转肽酶; PLT: 血小板计数; β: 偏回归系数; SE: β的标准误; OR: 优势比; CI: 置信区间。

着惩罚函数的不断增大, 初始被纳入的变量系数逐渐被压缩直至为0被剔除。为了避免拟合过度及寻找最佳惩罚系数, 我们以相当于1个λ值标准误为界作为筛选变量的标准, 依据图1B可知最终有6个变量被保留, 分别为年龄、AFP、ALB、GLB、GGT、PLT。

2.3 模型构建及评价 对经Lasso回归分析筛选的预测变量进行多因素Logistic回归分析, 得出各预测变量的回归系数(见表2)。最终建立预测模型的方程表达式为: $\text{Logit } P = 1.26 + 0.02 \times \text{年龄} + 0.001 \times \text{AFP} - 0.10 \times \text{ALB} + 0.07 \times \text{GLB} + 0.004 \times \text{GGT} - 0.02 \times \text{PLT}$ 。在展示的列线图中, 每个变量对照评分获得相应的评分后获得最终的总评分, 通过汇总后的刻度值后可以得到最终的预测概率(见图2)。运用ROC曲线评估所建立模型对于CHB并发肝硬化患者的预测效能, AUC为0.83[95%CI(0.79-0.87)], 提示所建立模型具有较高的预

测效能(见图3)。在DCA曲线中, 当某个患者经列线图评估CHB并发肝硬化的发病概率(Pi)后, 当Pi达到一定风险阈值概率后对该患者进行干预就能使患者获益, DCA曲线提示所建立的模型在早期开始就可以让患者获益(见图4)。CA曲线提示预测值与实际值之间具有良好的一致性(见图5)。

3 讨论

CHB是严重影响全球健康的疾病, 主要机制是乙型肝炎病毒引起的免疫应答导致肝脏细胞的坏死和炎症, 并且由于环状DNA的存在导致病毒难以被彻底清除, 许多患者最终发展成为肝硬化^[14]。因此, 在CHB患者的任何疾病阶段予以针对性的管理对患者而言都是有益的^[15]。肝硬化由无症状的代偿期肝硬化演变为有症状的失代偿性肝硬化, 其并发症往往导致住院治疗、生活质量受

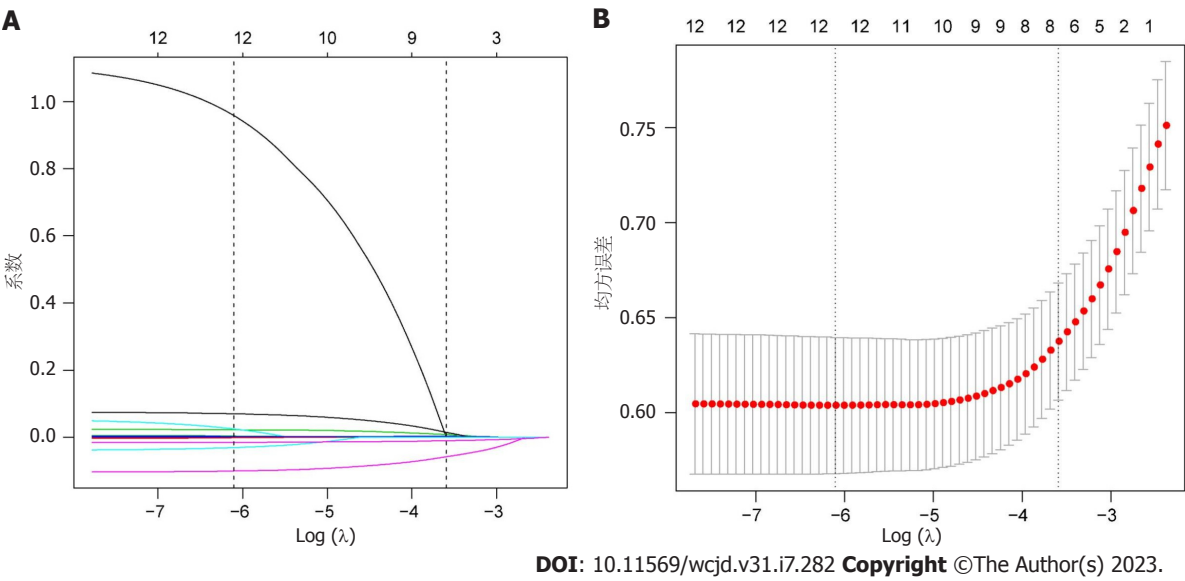


图 1 慢性乙型肝炎并发肝硬化的Lasso回归分析. A: 变量系数压缩过程; B: 变量筛选结果.

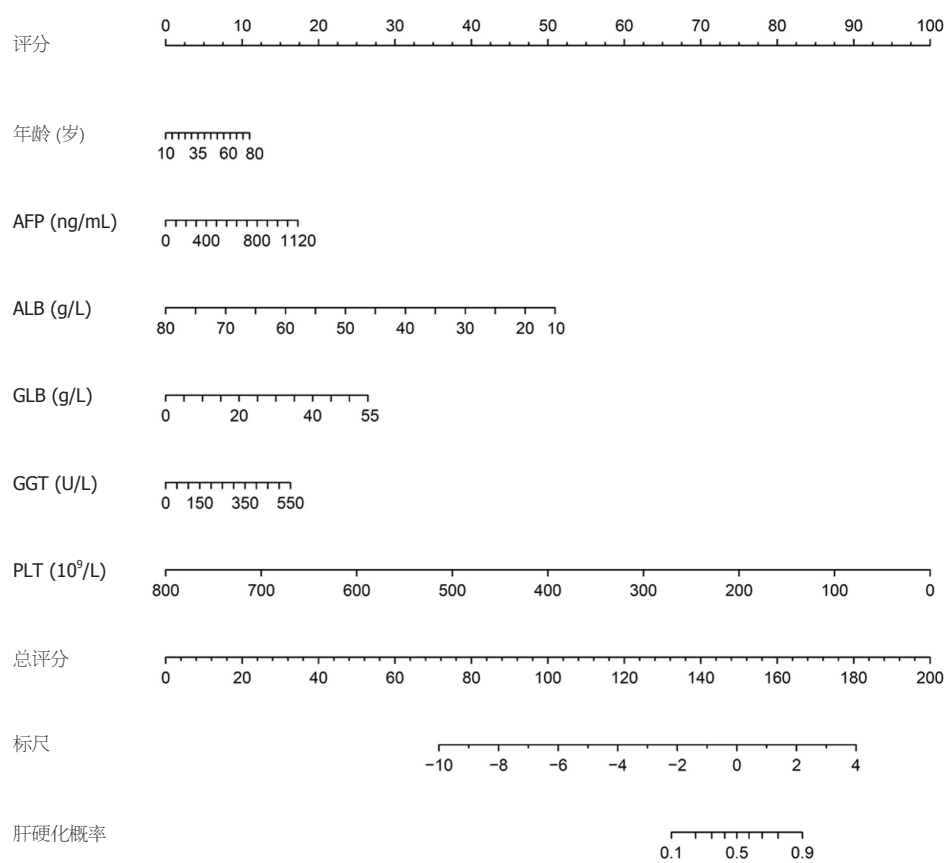
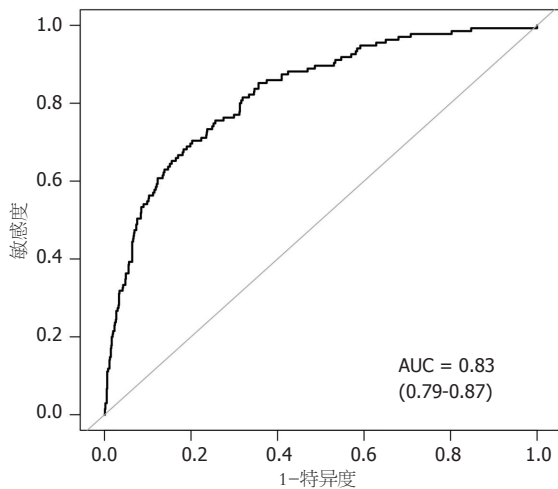


图 2 慢性乙型肝炎患者并发肝硬化的列线图. AFP: 甲胎蛋白; ALB: 清蛋白; GLB: 球蛋白; GGT: 谷氨酰转肽酶; PLT: 血小板计数.

损和高死亡率^[16]. 因此, 能够及时识别CHB患者是否发生肝硬化具有重要的临床意义. 利用无创评分的手段对CHB患者是否并发肝硬化进行评估一直是研究热点. 在本研究中, 我们利用临床便于获取的资料构建了能够预

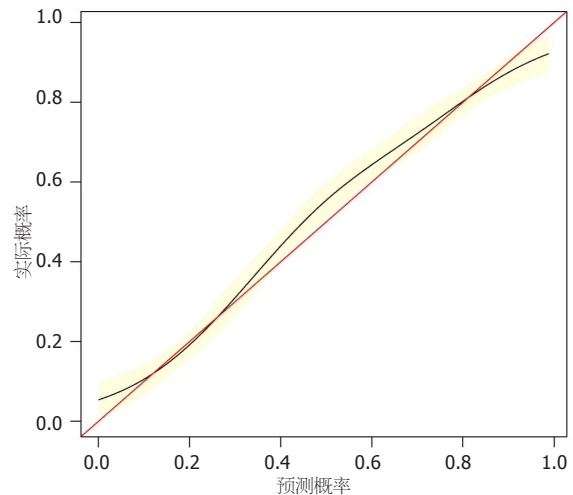
测CHB并发肝硬化的列线图预测模型.

首先, 通过Lasso回归分析我们筛选出了几个重要的预测因子, 分别是年龄、AFP、ALB、GLB、GGT和PLT. 在很多指南中, 年龄被当作免疫耐受期肝活检的



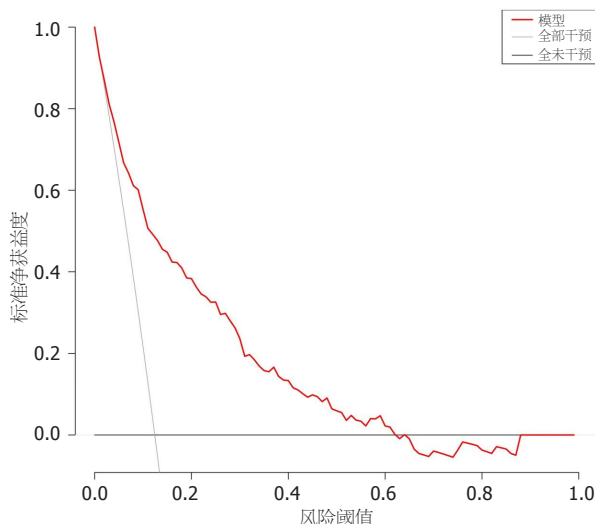
DOI: 10.11569/wcjd.v31.i7.282 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 3 列线图模型预测CHB并发肝硬化的ROC曲线图. CHB: 慢性乙型肝炎; AUC: 曲线下面积.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i7.282 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 5 列线图预测模型的校准曲线.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i7.282 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 4 列线图预测模型的决策分析曲线.

一个决定指标: >40岁(包括美国肝病研究学会指南和日本胃肠病学会指南), >35岁(亚太肝病研究学会指南), 或 >30岁(欧洲肝脏研究学会指南)^[17]. 年龄越高的CHB患者往往有更长的CHB病程, 这无疑将成为CHB向肝硬化、肝癌进展的重要危险因素, 这样的结果与既往研究类似^[12,18]. AFP是一种糖蛋白, 在妊娠早期由卵黄囊产生, 卵黄囊闭锁后主要由胎儿肝产生. 虽然AFP诊断HCC的敏感性和特异性一般, 但目前仍是我国是诊断和监测HCC的重要血清标记物. 此外, 慢性肝病患者, 特别是肝硬化患者, 通常表现为AFP持续升高, 但没有HCC的影像学证据^[19]. Wang等^[20]报告AFP水平与CHB患者的肝脏硬度值相关, AFP水平高的患者肝脏硬度值更大. 本研究提示与慢性肝炎患者相比, CHB并发肝硬化的患者

AFP水平总体更高. ALB主要由肝脏细胞合成, 主要反映机体的基础营养水平和肝脏合成功能, 而GLB主要由免疫细胞产生, 更高的GLB水平不一定只反映机体的免疫水平的高低. Li等^[21]研究表明, GLB水平与CHB患者的肝纤维化分期呈正相关, 本研究结果可见乙肝肝硬化患者的ALB较慢性肝炎患者减低, GLB较之升高. 正常人血清中的 γ -GGT主要来自于肝脏, 在肝内主要分布于肝细胞浆和肝内胆管上皮细胞中, 是反映肝脏损伤的重要标志物. Ding等^[22]报告与显著性肝纤维化患者相比, 肝硬化患者的 γ -GGT水平更高, 两组间有统计学差异. 肝硬化患者常伴有PLT减少, 特别是门静脉高压存在时. 门静脉高压引起的脾功能亢进是肝硬化患者血小板减少最常见原因; 血小板产生不足、自身抗体引起的免疫性破坏等也是晚期肝病PLT减少的原因^[23,24]. 王娟等^[12]报告PLT是CHB发生肝硬化的独立影响因素, 这与本研究结果一致. 综上, 利用本研究筛选的预测变量构建出了有效的列线图预测模型.

既往也有研究利用类似预测因子构建的肝纤维化预测模型. Nilles等^[23]利用113名CHB患者构建的GGT与PLT比值模型, 用于预测西非慢乙肝患者显著肝纤维化. Wang等^[25]利用303名CHB患者构建出以PLT、红细胞分布宽度、碱性磷酸酶和GLB为预测因子的肝纤维化模型, 其预测肝硬化的AUC为0.781[95%CI(0.728-0.835)]. Okdemir等^[26]利用273名CHB患者构建以AST、GGT、年龄、PLT为预测因子的预测模型, 诊断晚期肝纤维化的AUC为0.803, 优于既往12种无创肝纤维化评分. 王娟等^[12]以55名CHB并发肝硬化、54名单纯CHB患者, 构建以年龄、蜘蛛痣、PLT为变量的预测模型, 其预测CHB患者发生肝硬化的AUC为0.849[95%CI(0.776-0.921)]. 本研究利用更大的样本量采用Lasso回归筛选出年龄、

AFP、ALB、GLB、GGT和PLT作为预测因子构建出一种新的预测模型, 其预测CHB患者发生肝硬化的AUC为0.83[95%CI(0.79-0.87)].

本研究也存在一定的局限性. 例如, 血清标记物是动态变化的, 经过治疗后的CHB病人可能不适用于本研究建立的模型, 这也导致该模型能够适用的人群受到了限制. 另外, 虽然我们采用Bootstrap法进行了内部验证, 但是未能得到进一步的外部CHB队列人群的验证, 因此本研究的结果需要后续的研究进一步证明.

4 结论

综上, CHB患者可以依据其年龄、AFP、ALB、GLB、GGT、PLT常规实验室指标预测是否发生肝硬化, 进而指导临床诊治.

文章亮点

实验背景

慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)进展至肝硬化失代偿期后患者生活质量受损、死亡率升高, 近年来, 无创诊断技术成为评估肝脏纤维化程度的热点, 血清学无创诊断模型可以为肝硬化的早期诊断提供参考依据.

实验动机

本研究重点探究CHB患者的年龄、性别、常规血清学指标与其发生早期肝硬化的关系及多因素分析, 旨在为患者提供安全、无创、简便、可重复性高的诊断方法.

实验目标

探讨患者一般信息、常规血清学指标与CHB进展为早期肝硬化的关系并构建无创诊断模型, 促进肝硬化的早期诊治, 改善患者预后.

实验方法

选取2010-01/2018-10于安徽医科大学第一附属医院、第二附属医院行肝活检的CHB患者, 分为单纯CHB组和肝硬化组. 统计比较两组间一般资料及常规血清学化验指标, 采用Lasso回归筛选预测因子, 多因素分析构建预测模型, Bootstrap法进行内部验证, rms包构建列线图, 并用ROC曲线评估模型预测效能, DCA曲线评估临床适用性, CA曲线评估校准度.

实验结果

收集1087例CHB患者, 男性占比74.8%, 女性占比25.2%, 其中并发肝硬化的患者共135例. 两组间比较, 年龄、甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)、清蛋白(albumin, ALB)、球蛋白(globulin, GLB)、谷草转氨酶

(aspartate aminotransferase, AST)、谷氨酰转肽酶(glutamyl transpeptidase, GGT)、血小板计数(platelet, PLT)、白细胞计数(white blood cell, WBC)有统计学意义($P<0.01$). 经Lasso回归分析筛选出年龄、AFP、ALB、GLB、GGT、PLT为预测因子. 多因素Logistic回归分析建立预测模型Logit $P = 1.26+0.02 \times \text{年龄}+0.001 \times \text{AFP}-0.10 \times \text{ALB}+0.07 \times \text{GLB}+0.004 \times \text{GGT}-0.02 \times \text{PLT}$, 并构建出列线图模型. 该模型的AUC为0.83[95%CI(0.79-0.87)], DCA曲线提示使用该预测模型能使患者的净获益增加, CA曲线提示模型校准度良好.

实验结论

以年龄、AFP、ALB、GLB、GGT、PLT为变量构建的列线图预测模型具有较好的预测效能, 有助于肝硬化早期发现, 使患者获益.

展望前景

本研究构建的列线图预测模型有待外部CHB队列进一步验证. 此外, 随着新型血清学标志物的不断发现, 肝脏硬度的无创诊断的准确性和临床应用未来可能会进一步提升.

5 参考文献

- 1 World Health Organization. World health statistics 2022: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. Geneva, Switzerland: 2022 [cited 2023 Mar.14]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240051157>
- 2 Li M, Wang ZQ, Zhang L, Zheng H, Liu DW, Zhou MG. Burden of Cirrhosis and Other Chronic Liver Diseases Caused by Specific Etiologies in China, 1990-2016: Findings from the Global Burden of Disease Study 2016. *Biomed Environ Sci* 2020; 33: 1-10 [PMID: 32029053 DOI: 10.3967/bes2020.001]
- 3 Smith A, Baumgartner K, Bositis C. Cirrhosis: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician* 2019; 100: 759-770 [PMID: 31845776]
- 4 Khalifa A, Rockey DC. The utility of liver biopsy in 2020. *Curr Opin Gastroenterol* 2020; 36: 184-191 [PMID:32097176 DOI: 10.1097/MOG.0000000000000621]
- 5 肝脏穿刺活检湘雅专家共识编写组. 肝脏穿刺活检湘雅专家共识. *中国普通外科杂志* 2021; 30: 1-8 [DOI: 10.7659/jjssn.1005-6947.2021.01.001]
- 6 Anstee QM, Castera L, Loomba R. Impact of non-invasive biomarkers on hepatology practice: Past, present and future. *J Hepatol* 2022; 76: 1362-1378 [PMID: 35589256 DOI: 10.1016/j.jhep.2022.03.026]
- 7 European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis - 2021 update. *J Hepatol* 2021; 75: 659-689 [PMID: 34166721 DOI: 10.1016/j.jhep.2021.05.025]
- 8 Sapmaz FP, Buyukturan G, Sakin YS, Kalkan IH, Atasoy P. How effective are APRI, FIB-4, FIB-5 scores in predicting liver fibrosis in chronic hepatitis B patients? *Medicine (Baltimore)* 2022; 101: e30488 [PMID: 36086763 DOI: 10.1097/MD.00000000000030488]
- 9 Liu X, Li H, Wei L, Tang Q, Hu P. Optimized cutoffs of gamma-glutamyl transpeptidase-to-platelet ratio, aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index, and fibrosis-4 scoring systems for exclusion of cirrhosis in patients with chronic hepatitis

- B. *Hepatol Commun* 2022; 6: 1664-1672 [PMID: 35312182 DOI: 10.1002/hep4.1938]
- 10 中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2019年版). 中华传染病杂志 2019; 37: 711-736 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6680.2019.12.003]
 - 11 中华医学会肝病学分会. 肝硬化诊治指南. 现代医药卫生 2020; 36: 320+321-318 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2020.02.062]
 - 12 王娟, 李会师, 梁乐, 李昱, 张鸿. 慢性乙型肝炎患者发生肝硬化的影响因素分析及预测模型构建. 胃肠病学和肝病学杂志 2022; 31: 752-757 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2022.07.006]
 - 13 中华医学会肝病学分会, 中华医学会消化病学分会, 中华医学会感染病学分会. 肝纤维化诊断及治疗共识(2019年). 实用肝脏病杂志 2019; 22: 795-803 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2019.06.006]
 - 14 Zhang H, Tu T. Approaches to quantifying hepatitis B virus covalently closed circular DNA. *Clin Mol Hepatol* 2022; 28: 135-149 [PMID: 34674513 DOI: 10.3350/cmh.2021.0283]
 - 15 Inoue T, Tanaka Y. Novel biomarkers for the management of chronic hepatitis B. *Clin Mol Hepatol* 2020; 26: 261-279 [PMID: 32536045 DOI: 10.3350/cmh.2020.0032]
 - 16 Ginès P, Krag A, Abraldes JG, Solà E, Fabrellas N, Kamath PS. Liver cirrhosis. *Lancet* 2021; 398: 1359-1376 [PMID: 34543610 DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01374-X]
 - 17 Kawanaka M, Nishino K, Kawamoto H, Haruma K. Hepatitis B: Who should be treated?-managing patients with chronic hepatitis B during the immune-tolerant and immunoactive phases. *World J Gastroenterol* 2021; 27: 7497-7508 [PMID: 34887645 DOI: 10.3748/wjg.v27.i43.7497]
 - 18 Liu YY, Lin CL, Weng CH, Chang PH, Chien CH, Huang KC, Hua MC, Hu CC. Older Age and High α -Fetoprotein Predict Higher Risk of Hepatocellular Carcinoma in Chronic Hepatitis-B-Related Cirrhotic Patients Receiving Long-Term Nucleos(t)ide Analogue Therapy. *Diagnostics (Basel)* 2022; 12 [PMID: 36140487 DOI: 10.3390/diagnostics12092085]
 - 19 Hanif H, Ali MJ, Susheela AT, Khan IW, Luna-Cuadros MA, Khan MM, Lau DT. Update on the applications and limitations of alpha-fetoprotein for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2022; 28: 216-229 [PMID: 35110946 DOI: 10.3748/wjg.v28.i2.216]
 - 20 Wang J, Zhang P, Liao J, Zhu Y, Liu X, Tang H. Association of α -fetoprotein levels with liver stiffness measurement in outpatients with chronic hepatitis B. *Biosci Rep* 2021; 41: [PMID: 33289529 DOI: 10.1042/BSR20203048]
 - 21 Li Q, Lu C, Li W, Huang Y, Chen L. Globulin-platelet model predicts significant fibrosis and cirrhosis in CHB patients with high HBV DNA and mildly elevated alanine transaminase levels. *Clin Exp Med* 2018; 18: 71-78 [PMID: 28884309 DOI: 10.1007/s10238-017-0472-3]
 - 22 Ding R, Lu W, Zhou X, Huang D, Wang Y, Li X, Yan L, Lin W, Song S, Zhang Z, Chen L. A Novel Non-invasive Model Based on GPR for the Prediction of Liver Fibrosis in Patients With Chronic Hepatitis B. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8: 727706 [PMID: 34631748 DOI: 10.3389/fmed.2021.727706]
 - 23 Nilles KM, Flamm SL. Thrombocytopenia in Chronic Liver Disease: New Management Strategies. *Clin Liver Dis* 2020; 24: 437-451 [PMID: 32620282 DOI: 10.1016/j.cld.2020.04.009]
 - 24 钱建丹, 姚甜甜, 王艳, 王贵强. 慢性肝病相关血小板减少症管理策略. 中华肝脏病杂志 2021; 29: 896-899 [DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20200609-00304]
 - 25 Wang J, Yan X, Yang Y, Chang H, Jia B, Zhao XA, Chen G, Xia J, Liu Y, Chen Y, Wang G, Wang L, Zhang Z, Ding W, Huang R, Wu C. A novel predictive model using routinely clinical parameters to predict liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *Oncotarget* 2017; 8: 59257-59267 [PMID: 28938634 DOI: 10.18632/oncotarget.19501]
 - 26 Okdemir S, Cakmak E. A novel non-invasive score for the prediction of advanced fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *Ann Hepatol* 2022; 27: 100544 [PMID: 34571267 DOI: 10.1016/j.aohp.2021.100544]

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》参考文献要求

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

TLRs在炎症性肠病结肠黏膜组织中的表达及意义

郭丽丽, 吴中平, 杨碧锋

郭丽丽, 杨碧锋, 浙江金华广福肿瘤医院检验科 浙江省金华市 321000

吴中平, 浙江金华广福肿瘤医院消化内科 浙江省金华市 321000

郭丽丽, 主管技师, 研究方向为临床医学检验.

作者贡献分布: 此课题由郭丽丽、吴中平、杨碧锋设计; 研究过程由郭丽丽、吴中平、杨碧锋操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由杨碧锋提供; 数据分析由郭丽丽、吴中平、杨碧锋完成; 本论文写作由郭丽丽、吴中平、杨碧锋完成.

通讯作者: 郭丽丽, 主管技师, 321000, 浙江金华广福肿瘤医院检验科, 浙江金华市婺城区环城北路1296号. dunzhui439907@163.com

收稿日期: 2023-02-01

修回日期: 2023-02-26

接受日期: 2023-03-27

在线出版日期: 2023-04-08

Significance of expression of Toll-like receptors in colonic mucosal tissue of patients with inflammatory bowel disease

Li-Li Guo, Zhong-Ping Wu, Bi-Feng Yang

Li-Li Guo, Bi-Feng Yang, Department of Laboratory Medicine, Guangfu Tumor Hospital, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China

Zhong-Ping Wu, Department of Gastroenterology, Guangfu Tumor Hospital, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Li-Li Guo, Technician in Charge, Department of Laboratory Medicine, Guangfu Tumor Hospital, No. 1296 Huancheng North Road, Wucheng District, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China. dunzhui439907@163.com

Received: 2023-02-01

Revised: 2023-02-26

Accepted: 2023-03-27

Published online: 2023-04-08

Abstract

BACKGROUND

Toll-like receptors (TLRs) are type I transmembrane proteins

that are widely expressed in intestinal mucosal tissues, suggesting that they may be involved in inflammatory bowel disease. The present study was conducted to investigate the correlation of the expression of TLR2, TLR4, and TLR9 in the colonic mucosa of patients with inflammatory bowel disease with altered bacterial flora and serum immunoglobulins.

AIM

To investigate the relationship of the expression of TLRs in colonic mucosal tissues of patients with inflammatory bowel disease with altered bacterial flora and serum immunoglobulins.

METHODS

A total of 139 patients with inflammatory bowel disease admitted to our hospital from June 2020 to June 2022 were selected as a study group, including 61 patients with Crohn's disease (CD) and 78 patients with ulcerative colitis (UC), and 46 healthy volunteers were recruited as a control group. Bacterial flora alteration, serum immunoglobulins [(immunoglobulin (Ig)G, IgM, and IgA], and mRNA and protein expression of TLR2, TLR4, and TLR9 were compared between the two groups, and their correlation was assessed by Pearson analysis. The levels of TLR2, TLR4, and TLR9 mRNA and protein in colonic mucosal tissues of CD and UC patients in different disease states were also compared. The diagnostic value of each index for CD and UC was analyzed by ROC analysis.

RESULTS

Compared with the control group, the levels of bifidobacterium, lactobacillus, anaplasma, and TLR2, TLR4, and TLR9 mRNA and protein expression were significantly increased and those of enterococci, IgG, IgM, and IgA were significantly decreased in the study group ($P < 0.05$). TLR2, TLR4, and TLR9 mRNA expression in intestinal mucosal tissue was negatively correlated with altered flora and serum immunoglobulins in the study group. TLR2, TLR4,

and TLR9 mRNA and protein levels differed significantly among different morbidity states of UC and CD (mild < moderate < severe). The performance of combined diagnosis of TLR2, TLR4, and TLR9 mRNA in colonic mucosal tissues of CD and UC patients was better than that of either of alone ($P < 0.05$).

CONCLUSION

High expression of TLR2, TLR4, and TLR9 in colonic mucosal tissues of patients with inflammatory bowel disease is significantly correlated with altered flora and serum immunoglobulins, and the combined assay is diagnostically effective in inflammatory bowel disease.

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

Key Words: Inflammatory bowel disease; Altered flora; Immunoglobulins; TLRs

Citation: Guo LL, Wu ZP, Yang BF. Significance of expression of Toll-like receptors in colonic mucosal tissue of patients with inflammatory bowel disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2023; 31(7): 290-298
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i7/290.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i7.290>

摘要

背景

炎症性肠病是一种慢性肠道炎症性疾病, Toll样受体(toll-like receptor, TLRs)属I型跨膜蛋白, 在肠黏膜组织广泛表达, 提示TLRs可参与炎症性肠病发生, 本研究尝试探究炎症性肠病患者结肠黏膜组织中TLR2、TLR4、TLR9与菌群改变、血清免疫球蛋白的相关性。

目的

探究炎症性肠病患者结肠黏膜组织TLRs表达与菌群改变、血清免疫球蛋白的关系。

方法

选择2020-06/2022-06我院收治的139例炎症性肠病患者作为研究组, 其中克罗恩病(Crohn's disease, CD)患者61例、溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)患者78例, 并招募46例健康志愿者作为对照组。比较2组菌群改变、血清免疫球蛋白[免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG)、IgM、IgA]、TLR2、TLR4、TLR9 mRNA和蛋白水平, Pearson分析研究中各指标与菌群改变、血清免疫球蛋白相关性, 比较CD、UC不同发病状态结肠黏膜组织TLR2、TLR4、TLR9 mRNA和蛋白水平, ROC分析研究组各指标对CD、UC的诊断价值。

结果

与对照组比较, 研究组双歧杆菌、乳酸杆菌、拟杆

菌、TLR2、TLR4、TLR9 mRNA和蛋白水平显著增加, 肠球菌、IgG、IgM、IgA显著降低($P < 0.05$); 研究组肠黏膜组织TLR2、TLR4、TLR9 mRNA与菌群改变、血清免疫球蛋白呈负相关; CD、UC不同发病状态TLR2、TLR4、TLR9 mRNA和蛋白水平比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 轻度<中度<重度; CD、UC患者结肠黏膜组织TLR2、TLR4、TLR9 mRNA联合诊断优于单独诊断($P < 0.05$)。

结论

在炎症性肠病患者结肠黏膜组织内TLR2、TLR4、TLR9高表达, 并与菌群改变、血清免疫球蛋白显著相关, 且联合检测对炎症性肠病具有一定诊断效能。

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

关键词: 炎症性肠病; 菌群改变; 免疫球蛋白; TLRs

核心提要: 炎症性肠病患者结肠黏膜组织内Toll样受体高表达, 并与菌群改变、血清免疫球蛋白有关, 且联合检测对炎症性肠病具有一定诊断效能。

文献来源: 郭丽丽, 吴中平, 杨碧峰. TLRs在炎症性肠病结肠黏膜组织中的表达及意义. *世界华人消化杂志* 2023; 31(7): 290-298

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i7/290.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i7.290>

0 引言

炎症性肠病是一种慢性肠道炎症性疾病, 临床根据病理类型分为克罗恩病(Crohn's disease, CD)、溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC), 相关报道认为, CD、UC发病可能与环境、遗传、菌群改变、免疫系统损伤等有关^[1,2]。最近调查数据显示, 我国炎症性肠病发病率呈上升趋势增加, 也是当前消化医学研究的热点^[3]。Toll样受体(toll-like receptor, TLRs)属于I型跨膜蛋白, 在多种组织和细胞上广泛表达, 包括肠黏膜组织, 能识别机体多种病原体, 且有10个成员在人体内表达, 如TLR2、TLR4、TLR9等^[4]。有报道称, TLRs可介导参与炎症性肠病发生, 并通过调控髓样分化因子88、核转录因子 κ B(nuclear transcription factor κ B, NF- κ B)蛋白表达影响炎症性肠病发生发展^[5,6]。鉴于此, 本研究尝试探究TLR2、TLR4、TLR9在炎症性肠病患者结肠黏膜组织中的表达, 并分析其与菌群改变、血清免疫球蛋白相关性, 旨在为临床研究炎症性肠病提供参考。

1 材料和方法

1.1 材料 选择2020-06/2022-06我院收治的139例炎症性肠病患者作为研究对照, 61例CD患者设为CD组, 其中

男39例,女22例,年龄21-52(33.92±5.96);78例UC患者设为UC组,其中男43例,女35例,年龄21-53(34.19±6.23)岁。纳入标准:均符合《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018年)》相关诊断标准^[6];经内镜、临床相关指标、组织病理检查确诊;均为首次发病,且疾病处于活性期。排除标准:自身免疫性疾病;伴有肠穿孔、巨结肠、肠梗阻等其他肠道疾病;妊娠期女性或哺乳期女性;近1个月内接受免疫抑制、激素、抗生素等治疗;血液系统疾病;存在肠道或全身感染疾病者;严重心脑血管疾病;内分泌系统疾病;恶性肿瘤;既往存在肠道手术史。并招募46例健康志愿者作为对照组,年龄20-53(34.52±6.15)岁。2组年龄、性别比较,差异无统计学意义。

1.2 方法

1.2.1 菌群改变、血清免疫球蛋白检测:取2组受试者静脉血3 mL,3000 rpm/min离心15 min后取上清液,采用免疫比浊法检测免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG)、IgM、IgA。

取2组受试者新鲜粪便0.5 g,按照10倍稀释法将标本稀释至 10^{-8} ,取10 μ L稀释液接种,采用需氧培养基培养肠球菌,用厌氧培养基培养双歧杆菌、拟杆菌、乳酸杆菌,培养2 d,温度为37 $^{\circ}$ C,计菌落数。用革兰染色,并鉴定细菌,计算每克粪便所含菌群数量(CFU/g),结果以logN/g表示。

1.2.2 RT-PCR检测TLR2、TLR4、TLR9 mRNA水平:取CD组、UC组患者明显病变结肠粘膜组织及对照组结肠粘膜组织,利用RNA提取试剂盒(北京天根生化)抽提总RNA,并将RNA在紫外分光光度计下检测浓度和纯度,利用逆转录试剂盒(北京天根生化)合成cDNA,在PCR仪上进行扩增反应,反应体系共10 μ L:5.0 μ L SYBR Green Mix, 1.0 μ L cDNA (50 ng/ μ L),上、下游引物各0.5 μ L, ddH₂O 3.0 μ L。采用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法计算TLR2、TLR4、TLR9 mRNA水平。引物由上海吉玛设计合成,引物序列见表1。

1.2.3 蛋白免疫印迹法检测TLR2、TLR4、TLR9蛋白:在CD组、UC组患者明显病变结肠粘膜组织及对照组结肠粘膜组织内加放射免疫沉淀法试剂(北京索莱宝)用于提取总蛋白,离心后取上清液,用二喹啉甲酸法测定蛋白浓度,取1 $\times$ 蛋白上样缓冲液与蛋白样品混合,高温煮沸5 min,上样凝胶孔槽内分离处理样品,80 V电泳30 min,并转为120 V电泳120 min至溴酚蓝到分离胶底部,电泳结束后迅速转膜,封闭培养120 min,加一抗TLR2、TLR4、TLR9、 β -actin(英国Abcam)4 $^{\circ}$ C过夜孵育,次日与带标记的二抗(英国Abcam)37 $^{\circ}$ C孵育120 min,加发光试剂、显色、拍照,用Image J分析目的蛋白表达。

1.2.4 疾病活动评估:根据改良Mayo评分标准^[7]评估UC受试者临床活动度,其中11-12分为重度活动($n = 19$)、6-10分为中度活动($n = 23$),3-5分为轻度活动($n = 36$);根据CD活动指数(CDAI)^[8]评估CD受试者临床活动度,总分600分,其中>450分为重度活动($n = 15$)、221-450分为中度活动($n = 19$),150-220分为轻度活动($n = 27$)。

1.2.5 观察指标:(1)比较2组菌群改变、血清免疫球蛋白;(2)比较2组结肠粘膜组织TLR2、TLR4、TLR9 mRNA和蛋白水平;(3)Pearson分析研究组结肠粘膜组织TLR2、TLR4、TLR9 mRNA与菌群改变、血清免疫球蛋白相关性;(4)比较CD、UC结肠粘膜组织TLR2、TLR4、TLR9 mRNA和蛋白表达;(5)比较CD、UC不同疾病活动TLR2、TLR4、TLR9 mRNA和蛋白表达;(6)采用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)分析结肠粘膜组织TLR2、TLR4、TLR9 mRNA对CD、UC的诊断价值。

统计学处理 采用统计学软件SPSS 24.0分析数据,计数资料用 $n(\%)$ 表示, χ^2 检验,计量资料用(mean $\pm$ SD)表示,多组间比较用单因素方差分析,组内比较用LSD- t 检验,两组间比较采用独立样本 t 检验;应用Pearson分析相关性;ROC分析结肠粘膜组织TLR2、TLR4、TLR9 mRNA对炎症性肠病的诊断价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 菌群改变、血清免疫球蛋白 与对照组比较,研究组双歧杆菌、乳酸杆菌、拟杆菌增加($P < 0.05$),肠球菌、IgG、IgM、IgA显著降低($P < 0.05$)。见表2。

2.2 结肠粘膜组织TLR2、TLR4、TLR9 mRNA和蛋白水平 与对照组比较,研究组TLR2、TLR4、TLR9 mRNA和蛋白水平显著增加($P < 0.05$)。见图1、表3。

2.3 各指标与菌群改变、血清免疫球蛋白相关性分析 TLR2 mRNA与双歧杆菌、乳酸杆菌、拟杆菌、IgM、IgA呈负相关($P < 0.05$),与肠球菌呈正相关($P < 0.05$);TLR4 mRNA与双歧杆菌、乳酸杆菌、IgG、IgM呈负相关($P < 0.05$),与肠球菌呈正相关($P < 0.05$);TLR9 mRNA与双歧杆菌、乳酸杆菌、拟杆菌、IgG、IgA呈负相关($P < 0.05$),与肠球菌呈正相关($P < 0.05$)。见表4。

2.4 结肠粘膜组织TLR2、TLR4、TLR9 mRNA和蛋白水平 UC组、CD组TLR2、TLR4、TLR9 mRNA和蛋白水平比较,差异无统计学意义。见图2、表5。

2.5 CD、UC不同疾病活动TLR2、TLR4、TLR9表达 CD、UC不同疾病活动TLR2、TLR4、TLR9 mRNA和蛋白水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),轻度<中度<

表 1 引物序列

基因	引物
TLR2 mRNA	上游: 5'-CTCCTGAAGCTGTTGCGTTAC-3' 下游: 5'-TACTTTACCCAGCTCGCTCACTAC-3'
TLR4 mRNA	上游: 5'-CGCTTTACCT CTGCCTTCACTACAG-3' 下游: 5'-ACACTACCACAATAACCTTCCGGCTC-3'
TLR9 mRNA	上游: 5'-TGGTTACCTGGCAAGACGC-3' 下游: 5'-GGAACTGGCAGCAAGAG -3'
β -actin	上游: 5'-CATCCGTA AAGACCTCTATGCCAAC-3' 下游: 5'-ATGGAGCCACCGATCCACA-3'

TLRs: Toll样受体; β -Actin: β -肌动蛋白.

表 2 2组菌群改变、血清免疫球蛋白比较

组别	例数	双歧杆菌(logN/g)	乳酸杆菌(logN/g)	肠球菌(logN/g)	拟杆菌(logN/g)	IgG(g/L)	IgM(g/L)	IgA(g/L)
研究组	139	6.29 $\pm$ 0.84 ^a	5.55 $\pm$ 0.85 ^a	7.95 $\pm$ 0.88 ^a	9.03 $\pm$ 1.25 ^a	11.19 $\pm$ 1.45 ^a	0.79 $\pm$ 0.14 ^a	2.15 $\pm$ 0.42 ^a
对照组	46	8.78 $\pm$ 0.94	8.33 $\pm$ 1.02	4.59 $\pm$ 0.70	11.39 $\pm$ 1.32	12.25 $\pm$ 1.59	1.52 $\pm$ 0.19	2.43 $\pm$ 0.38
<i>t</i>		16.910	18.265	23.535	10.946	4.195	27.902	4.010
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

与对照组比较, ^a*P*<0.05. IgG: 免疫球蛋白G; IgM: 免疫球蛋白M; IgA: 免疫球蛋白A.

表 3 2组结肠黏膜组织TLR2、TLR4、TLR9 mRNA和蛋白水平比较

组别	例数	TLR2 mRNA	TLR4 mRNA	TLR9 mRNA	TLR2蛋白	TLR4蛋白	TLR9蛋白
研究组	139	2.45 $\pm$ 0.29 ^a	1.92 $\pm$ 0.35 ^a	2.11 $\pm$ 0.32 ^a	0.70 $\pm$ 0.11 ^a	0.54 $\pm$ 0.09 ^a	0.76 $\pm$ 0.13 ^a
对照组	46	1.01 $\pm$ 0.07	0.98 $\pm$ 0.11	0.99 $\pm$ 0.10	0.34 $\pm$ 0.05	0.21 $\pm$ 0.06	0.37 $\pm$ 0.08
<i>t</i>		33.302	17.896	23.326	21.446	23.199	19.161
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

与对照组比较, ^a*P*<0.05. TLRs: Toll样受体.

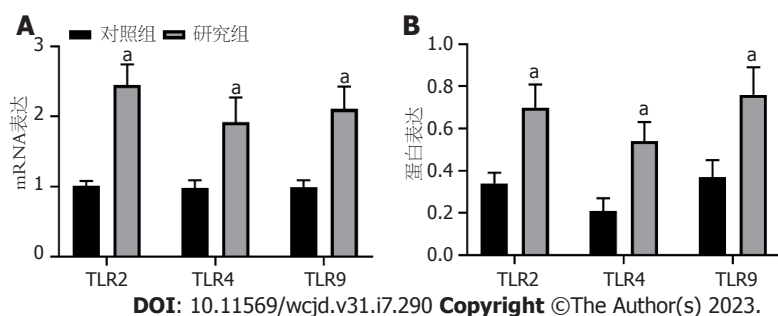


图 1 TLR2、TLR4、TLR9表达. A: TLR2、TLR4、TLR9 mRNA表达; B: TLR2、TLR4、TLR9蛋白表达. 与对照组比较, ^a*P*<0.05. TLRs: Toll样受体.

重度(*P*<0.05). 见图3、图4、表6.

2.6 结肠黏膜组织TLR2、TLR4、TLR9 mRNA对UC的诊断价值 以78例UC患者为阳性样本, 46例健康志愿者为阴性样本, 绘制ROC结果显示, 结肠黏膜组织TLR2、TLR4、TLR9 mRNA水平单独诊断UC的AUC分

别为0.695、0.809、0.740, 对以上各指标进行综合回归, 得到联合诊断UC的AUC为0.882. 见图5、表7.

2.7 结肠黏膜组织TLR2、TLR4、TLR9对CD的诊断价值 以61例CD患者为阳性样本, 46例健康志愿者为阴性样本, 绘制ROC曲线显示, 结肠黏膜组织TLR2、TLR4、

表 4 研究组黏膜组织各指标与菌群改变、血清免疫球蛋白相关性

指标	TLR2 mRNA		TLR4 mRNA		TLR9 mRNA	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
双歧杆菌	-0.456	<0.05	-0.452	<0.05	-0.367	<0.05
乳酸杆菌	-0.411	<0.05	-0.485	<0.05	-0.452	<0.05
肠球菌	0.526	<0.05	0.437	<0.05	0.388	<0.05
拟杆菌	-0.346	<0.05	-0.219	>0.05	-0.410	<0.05
IgG	-0.247	>0.05	-0.315	<0.05	-0.358	<0.05

TLRs: Toll样受体; IgG: 免疫球蛋白G.

表 5 UC、CD结肠黏膜组织TLR2、TLR4、TLR9 mRNA和蛋白水平比较

组别	例数	TLR2 mRNA	TLR4 mRNA	TLR9 mRNA	TLR2蛋白	TLR4蛋白	TLR9蛋白
UC	78	2.39 ± 0.49	1.88 ± 0.35	2.14 ± 0.42	0.69 ± 0.11	0.56 ± 0.19	0.74 ± 0.13
CD	61	2.53 ± 0.34	1.97 ± 0.26	2.07 ± 0.58	0.71 ± 0.19	0.51 ± 0.12	0.79 ± 0.17
<i>t</i>		1.901	1.678	0.825	0.778	1.794	1.965
<i>P</i>		0.059	0.096	0.411	0.438	0.075	0.051

TLRs: Toll样受体; CD: 克罗恩病; UC: 溃疡性结肠炎.

表 6 不同疾病活动TLR2、TLR4、TLR9表达比较

组别	例数	TLR2 mRNA	TLR4 mRNA	TLR9 mRNA	TLR2蛋白	TLR4蛋白	TLR9蛋白
UC组							
轻度	36	2.02 ± 0.35	1.52 ± 0.29	1.85 ± 0.23	0.50 ± 0.08	0.41 ± 0.09	0.55 ± 0.08
中度	23	2.51 ± 0.29 ^a	2.02 ± 0.32 ^a	2.21 ± 0.24 ^a	0.71 ± 0.10 ^a	0.54 ± 0.08 ^a	0.82 ± 0.12 ^a
重度	19	2.95 ± 0.30 ^a	2.39 ± 0.42 ^{ab}	2.60 ± 0.39 ^a	1.03 ± 0.11 ^{ab}	0.87 ± 0.09 ^{ab}	1.00 ± 0.11 ^{ab}
<i>F</i>		54.226	45.056	45.850	198.613	173.988	135.010
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
CD组							
轻度	27	2.11 ± 0.42	1.43 ± 0.19	1.69 ± 0.22	0.47 ± 0.06	0.33 ± 0.07	0.55 ± 0.09
中度	19	2.73 ± 0.39 ^a	2.12 ± 0.32 ^a	2.15 ± 0.43 ^a	0.73 ± 0.10 ^a	0.57 ± 0.10 ^a	0.76 ± 0.11 ^a
重度	15	3.03 ± 0.41 ^{ab}	2.75 ± 0.36 ^{ab}	2.65 ± 0.36 ^{ab}	1.08 ± 0.12 ^{ab}	0.76 ± 0.12 ^{ab}	1.26 ± 0.16 ^{ab}
<i>F</i>		35.889	144.619	54.335	289.178	140.337	233.400
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

与轻度比较, ^a*P*<0.05; 与中度比较, ^b*P*<0.05. TLRs: Toll样受体; CD: 克罗恩病; UC: 溃疡性结肠炎.

TLR9 mRNA水平单独诊断UC的AUC分别为0.741、0.733、0.703, 对以上各指标进行综合回归, 得到联合诊断UC的AUC为0.894. 见图6、表8.

3 讨论

目前研究普遍认为, 菌群改变、免疫系统受损与炎症性肠病发展密切相关, 正常情况下, 肠道菌群处于动态平衡, 利于肠道营养代谢、免疫调节、抵抗感染等^[10]; 当人体抵抗力降低, 可引起肠道菌群异常, 破坏肠道免疫耐受性、激活机体免疫系统, 导致患者炎症免疫系统失

常^[11]. 而本研究发现, 研究组双歧杆菌、乳酸杆菌、拟杆菌高于对照组, 而肠球菌、IgG、IgM、IgA低于对照组, 这与何启卓等^[12]研究相似, 提示菌群改变、免疫功能改变可能参与炎症性肠道发生发展.

TLRs是先天性免疫受体, 识别不同细菌、真菌、病毒等进而激活细胞内炎症因子, 从而诱导机体发生炎症反应^[13], TLRs还可诱导多个基因表达参与信号转导途径, 如核因子κB(nuclear factor kappa-B, NF-κB)、干扰素调节因子-3、c-Jun氨基末端激酶等^[14]. 研究发现^[15], TLRs能有效阻碍病原微生物入侵胃肠细胞, 且对细胞吞噬、凋

表 7 结肠粘膜组织各指标对UC的诊断价值

指标	AUC	95%CI	Cut-off	P	敏感度(%)	特异度(%)
TLR2 mRNA	0.695	0.687–0.716	>1.78	<0.05	62.82	76.09
TLR4 mRNA	0.809	0.782–0.825	>1.62	<0.05	76.92	84.78
TLR9 mRNA	0.740	0.721–0.753	>1.55	<0.05	65.38	82.61
联合	0.882	0.873–0.912		<0.05	87.18	89.13

TLRs: Toll样受体; AUC: 曲线下面积; Cut-off: 截断值; UC: 溃疡性结肠炎。

表 8 结肠粘膜组织各指标对CD的诊断价值

指标	AUC	95%CI	Cut-off	P	敏感度(%)	特异度(%)
TLR2 mRNA	0.741	0.712–0.753	>1.85	<0.05	65.57	82.61
TLR4 mRNA	0.733	0.720–0.769	>1.60	<0.05	70.49	76.09
TLR9 mRNA	0.703	0.682–0.715	>1.72	<0.05	68.85	71.74
联合	0.894	0.886–0.921		<0.05	85.25	93.48

TLRs: Toll样受体; AUC: 曲线下面积; Cut-off: 截断值; CD: 克罗恩病。

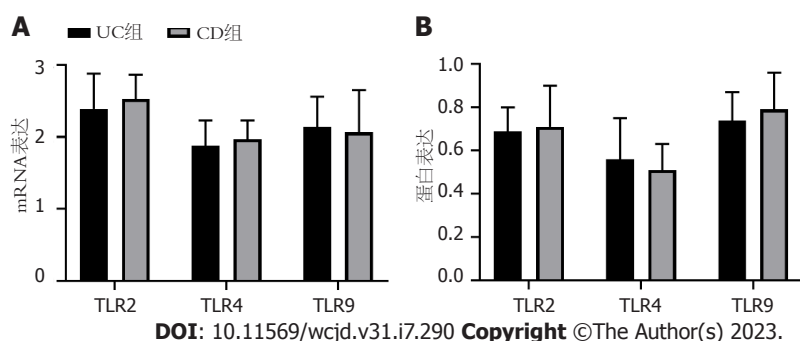


图 2 UC、CD结肠粘膜组织TLR2、TLR4、TLR9 mRNA和蛋白水平比较。A: TLR2、TLR4、TLR9 mRNA表达; B: TLR2、TLR4、TLR9蛋白表达; TLRs: Toll样受体; CD: 克罗恩病; UC: 溃疡性结肠炎。

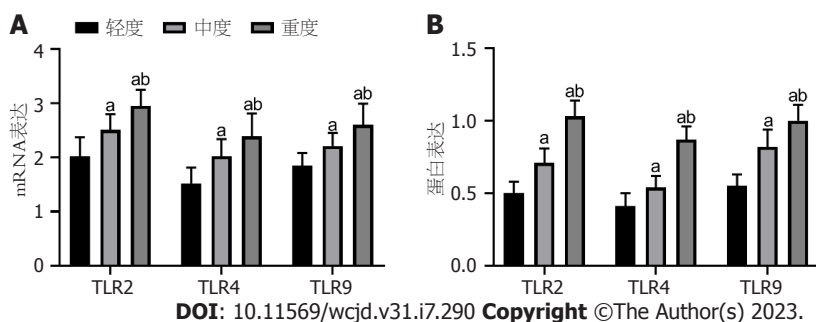


图 3 CD患者不同疾病活动TLR2、TLR4、TLR9表达。A: TLR2、TLR4、TLR9 mRNA表达; B: TLR2、TLR4、TLR9蛋白表达。与轻度比较, ^a $P < 0.05$; 与中度比较, ^b $P < 0.05$ 。TLRs: Toll样受体; CD: 克罗恩病。

亡、增殖等过程有影响。TLR2是TLRs家族成员,可在肠粘膜细胞上表达,并能识别脂蛋白、细胞壁酵母聚糖和脂磷壁酸,TLR2活化后可诱导NF- κ B活化,进而诱导细胞炎症因子、趋化因子表达^[16,17]。本研究发现,在炎症性

肠病患者肠粘膜组织内TLR2 mRNA和蛋白水平高于对照组,故笔者认为,炎症性肠病发生发展可能与TLR2变化有关。本研究还发现,TLR2与菌群改变、血清免疫球蛋白负相关,笔者推测可能是因为肠粘膜组织内TLR2

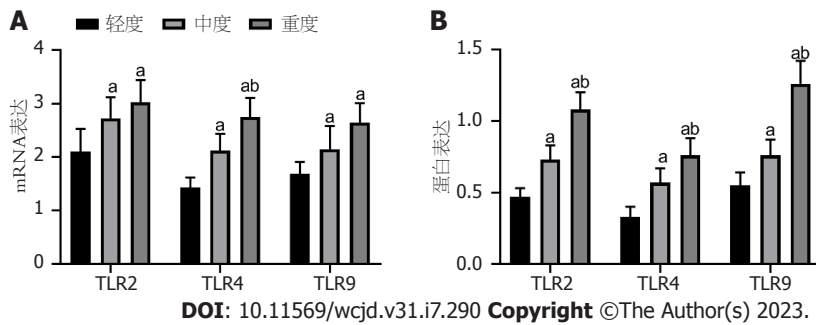


图 4 UC患者不同疾病活动TLR2、TLR4、TLR9表达. A: TLR2、TLR4、TLR9 mRNA表达; B: TLR2、TLR4、TLR9蛋白表达. 与轻度比较, ^a $P<0.05$; 与中度比较, ^b $P<0.05$. TLRs: Toll样受体; UC: 溃疡性结肠炎.

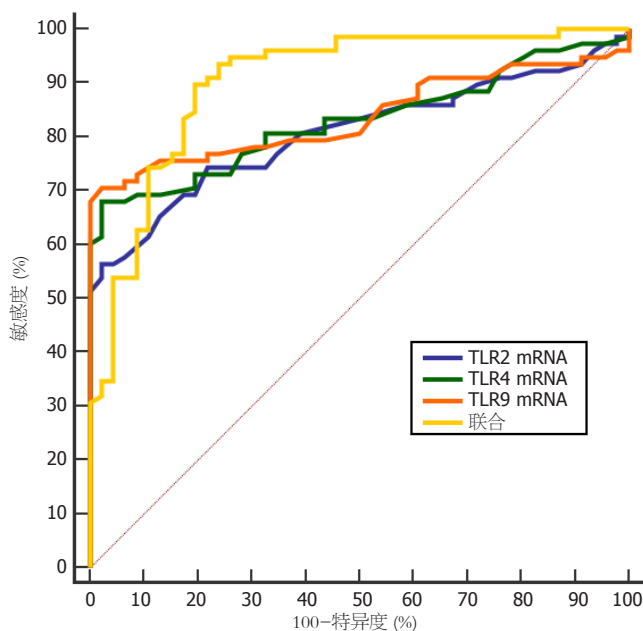


图 5 各指标对UC的ROC分析. UC: 溃疡性结肠炎; ROC: 受试者工作特征曲线; TLRs: Toll样受体.

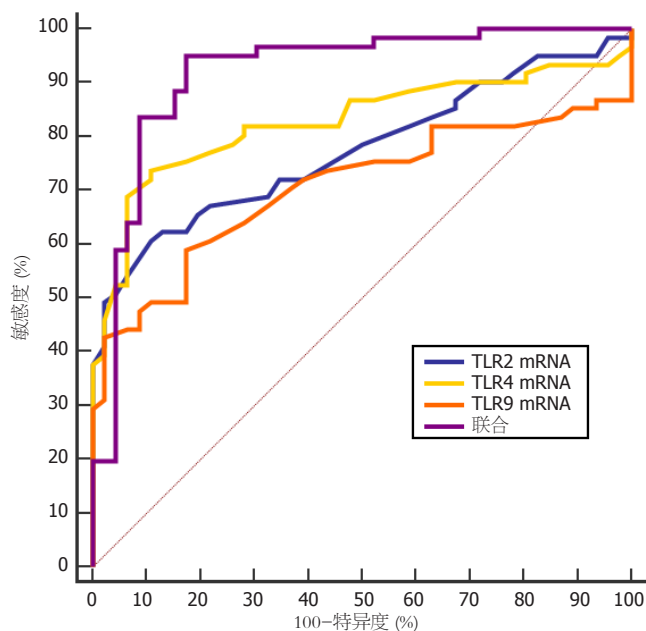
表达增加, 可能影响组织发生炎症反应, 释放更多炎症因子和介质, 继而机体肠菌群改变及免疫功能改变.

TLR4是TLRs家族典型识别受体, 可在免疫细胞、胃肠道细胞等多种细胞内表达, 且对胃肠道细胞作用较复杂, 即可抵抗病原微生物又可维持共生菌的免疫耐受^[18]. 相关研究发现, TLR4通过识别脂多糖, 并介导肠上皮细胞增殖、凋亡等, 低表达TLR4可减轻脂多糖刺激的肠上皮细胞凋亡和炎症反应^[19,20]. TLR9也是TLRs家族成员, 在溃疡性结肠炎患者结肠黏膜中高表达, TLR9活化后可促进炎症因子生成, 诱导细胞免疫应答过程^[21]. 但TLR9在炎症性肠病中的研究较少. 本研究发现, TLR4、TLR9在炎症性肠病组织中表达均上调, 且表现趋势与TLR2一致, 由此可见, TLR4、TLR9可能参与炎症性肠病发展. 究其原因, 机体抵抗力降低, 导致肠道内厌氧菌和需氧菌动态平衡破坏, 激活肠道组织炎症反应^[22], 促

进TLR4、TLR9水平增加; 此外, 免疫系统改变, 机体难以抵抗病原微生物入侵, 也可影响疾病发展. 本研究分析显示, UC、CD患者内TLR2、TLR4、TLR9表达无明显差异, 但各指标不同疾病活动比较, 差异有统计学意义($P<0.05$), 轻度<中度<重度; 通过绘制ROC曲线, 发现结肠粘膜组织TLR2、TLR4、TLR9 mRNA水平联合诊断CD、UC优于单独诊断, 表明以上指标联合有助于提高临床炎症性肠病的诊断. 但本研究也存在不足之处, 关于TLR2、TLR4、TLR9与炎症性肠病具体作用机制有待进一步考究.

4 结论

综上所述, TLR2、TLR4、TLR9在炎症性肠病患者结肠粘膜组织中表达上调, 并与菌群改变、血清免疫球蛋白密切相关, 可为临床诊断炎症性肠病提供数据支撑.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i7.290 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 6 各指标对CD的ROC分析. UC: 溃疡性结肠炎; ROC: 受试者工作特征曲线; TLRs: Toll样受体.

文章亮点

实验背景

炎症性肠病是一种慢性肠道炎性疾病, 临床根据病理类型分为克罗恩病(Crohn's disease, CD)、溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC). Toll样受体(toll-like receptor, TLRs)属I型跨膜蛋白, 在包括肠粘膜组织广泛表达, 能识别机体多种病原体, 且有10个成员在人体内表达, 如TLR2、TLR4、TLR9等. 有报道称, TLRs可介导参与炎症性肠病发生.

实验动机

本研究尝试探究TLR2、TLR4、TLR9在炎症性肠病患者结肠粘膜组织中的表达, 并分析其与菌群改变、血清免疫球蛋白相关性, 旨在为临床研究炎症性肠病提供参考.

实验目标

探究炎症性肠病患者结肠黏膜组织TLRs表达与菌群改变、血清免疫球蛋白的关系. 在炎症性肠病患者结肠粘膜组织内TLR2、TLR4、TLR9高表达, 并与菌群改变、血清免疫球蛋白显著相关, 且联合检测对炎症性肠病具有一定诊断效能.

实验方法

选择2020-06/2022-06我院收治的139例炎症性肠病患者作为研究组, 其中CD患者61例、UC患者78例, 并招

募46例健康志愿者作为对照组. 比较2组菌群改变、血清免疫球蛋白、TLR2、TLR4、TLR9 mRNA和蛋白水平, Pearson分析研究中各指标与菌群改变、血清免疫球蛋白相关性, 比较CD、UC不同发病状态结肠粘膜组织TLR2、TLR4、TLR9 mRNA和蛋白水平, ROC分析研究组各指标对CD、UC的诊断价值.

实验结果

研究组双歧杆菌、乳酸杆菌、拟杆菌、TLR2、TLR4、TLR9 mRNA和蛋白水平较对照组高, 肠球菌、免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG)、IgM、IgA较对照组高低($P<0.05$); 研究组肠粘膜组织TLR2、TLR4、TLR9 mRNA与菌群改变、血清免疫球蛋白呈负相关; CD、UC不同发病状态TLR2、TLR4、TLR9 mRNA和蛋白水平比较, 差异有统计学意义($P<0.05$), 轻度<中度<重度; CD、UC患者结肠粘膜组织TLR2、TLR4、TLR9 mRNA联合诊断优于单独诊断($P<0.05$).

实验结论

在炎症性肠病患者结肠粘膜组织内TLR2、TLR4、TLR9高表达, 并与菌群改变、血清免疫球蛋白显著相关, 且联合检测对炎症性肠病具有一定诊断效能.

展望前景

TLR2、TLR4、TLR9在炎症性肠病患者结肠粘膜组织中表达上调, 并与菌群改变、血清免疫球蛋白密切相关, 可为临床诊断炎症性肠病提供数据支撑.

5 参考文献

- Xiao Q, Li X, Li Y, Wu Z, Xu C, Chen Z, He W. Biological drug and drug delivery-mediated immunotherapy. *Acta Pharm Sin B* 2021; 11: 941-960 [PMID: 33996408 DOI: 10.1016/j.apsb.2020.12.018]
- Liu D, Saikam V, Skrada KA, Merlin D, Iyer SS. Inflammatory bowel disease biomarkers. *Med Res Rev* 2022; 42: 1856-1887 [PMID: 35603998 DOI: 10.1002/med.21893]
- 李瑶, 黄金莉, 黄娟, 李华军. 肠道菌群与肠道屏障互作在炎症性肠病中的作用研究进展. *胃肠病学和肝病学杂志* 2021; 30: 10-15 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2021.01.003]
- Orlacio A, Mazzone P. The Role of Toll-like Receptors (TLRs) Mediated Inflammation in Pancreatic Cancer Pathophysiology. *Int J Mol Sci* 2021; 22 [PMID: 34884547 DOI: 10.3390/ijms222312743]
- Larabi A, Barnich N, Nguyen HT. New insights into the interplay between autophagy, gut microbiota and inflammatory responses in IBD. *Autophagy* 2020; 16: 38-51 [PMID: 31286804 DOI: 10.1080/15548627.2019.1635384]
- 贺雅静, 谢勇. Toll样受体信号通路及TAM受体在炎症性肠病中的作用. *中国免疫学杂志* 2021; 37: 1271-1273+1278 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2021.10.024]
- 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). *中华消化杂志* 2018; 38: 292-311 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2018.05.002]
- 林笑晗, 贲腾, 马林, 田尧. 血浆外泌体源性miR-1224-5p与溃疡性结肠炎患者炎症反应状态及预后的关系. *转化医学杂志* 2022; 11: 14-18 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-3097.2022.01.004]
- 程艳春. 血浆25(OH)D与谷胱甘肽过氧化物酶在评估克罗恩病患者基本活动度的应用价值. *现代消化及介入诊疗* 2019; 24: 1296-1299 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2019.11.018]
- Tanaka S, Nemoto Y, Takei Y, Morikawa R, Oshima S, Nagaishi T, Okamoto R, Tsuchiya K, Nakamura T, Stutte S, Watanabe M. High-fat diet-derived free fatty acids impair the intestinal immune system and increase sensitivity to intestinal epithelial damage. *Biochem Biophys Res Commun* 2020; 522: 971-977 [PMID: 31810607 DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.11.158]
- 徐翰南, 蔡征真, 王云, 吴多尔, 戎伟芳, 张国花. 肠道菌群对肠道神经-内分泌-免疫系统的影响及其病理生理意义. *生理学报* 2020; 72: 347-360 [DOI: 10.13294/j.aps.2020.0033]
- 何启卓, 郭彩霞. 溃疡性结肠炎与克罗恩病患者肠道优势菌群的特征及与发病关系的研究. *中国中西医结合消化杂志* 2019; 27: 844-849 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-038X.2019.11.10]
- Mehta P, Ray A, Mazumder S. TLRs in Mycobacterial Pathogenesis: Black and White or Shades of Gray. *Curr Microbiol* 2021; 78: 2183-2193 [PMID: 33844035 DOI: 10.1007/s00284-021-02488-8]
- Vidya MK, Kumar VG, Sejian V, Bagath M, Krishnan G, Bhatta R. Toll-like receptors: Significance, ligands, signaling pathways, and functions in mammals. *Int Rev Immunol* 2018; 37: 20-36 [PMID: 29028369 DOI: 10.1080/08830185.2017.1380200]
- Chang CW, Lee HC, Li LH, Chiang Chiau JS, Wang TE, Chuang WH, Chen MJ, Wang HY, Shih SC, Liu CY, Tsai TH, Chen YJ. Fecal Microbiota Transplantation Prevents Intestinal Injury, Upregulation of Toll-Like Receptors, and 5-Fluorouracil/Oxaliplatin-Induced Toxicity in Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci* 2020; 21 [PMID: 31936237 DOI: 10.3390/ijms21020386]
- 吴少辉, 黄晓冬, 徐智航. TLRs信号通路和炎症因子的表达与反复呼吸道感染的关系分析. *中国儿童保健杂志* 2021; 29: 205-208 [DOI: 10.11852/zgetbjzz2020-0897]
- Lu BL, Williams GM, Brimble MA. TLR2 agonists and their structure-activity relationships. *Org Biomol Chem* 2020; 18: 5073-5094 [PMID: 32582902 DOI: 10.1039/d0ob00942c]
- 朱宏亮, 陈帆, 吴豫, 易伟, 杨志刚. 铜绿假单胞菌外膜囊泡经TLR4/NF- κ B通路诱导巨噬细胞炎症反应. *国际免疫学杂志* 2020; 43: 257-262 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4394.2020.03.004]
- 凌琳, 游丽娟, 袁葵. miR-548a-3p调控TLR4抑制脂多糖诱导结肠上皮细胞的凋亡. *安徽医学* 2022; 43: 906-911 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-0399.2022.08.008]
- 王梦竹, 贾军峰, 崔一喆, 王秋菊. 脂多糖诱导的肠屏障蛋白及其信号通路研究进展. *动物营养学报* 2020; 32: 2060-2065 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-267x.2020.05.014]
- 刘阳, 徐纉龙. 不同发病时期溃疡性结肠炎患者肠道菌群差异及对血清TLRs/NF- κ B和SOCS-3及Cingulin蛋白水平的影响. *中国微生态学杂志* 2020; 32: 1285-1288+1296 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.202011008]
- 李旺林, 刘梦鳌, 曹杰, 杨平, 郑晓彬, 董博业, 卢嘉宝. TLR4在LPS诱导的结肠炎症恢复中的作用. *中国病理生理杂志* 2017; 33: 336-343 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2017.02.023]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



1 投稿总则

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

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

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

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

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

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

E-mail: wcjd@wjgnet.com

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

<https://www.wjgnet.com>

Telephone: +1-925-3991568

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

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

E-mail: wcjd@wjgnet.com

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

<https://www.wjgnet.com>

1.8 编辑部 《世界华人消化杂志》编辑部主任王金磊, 联系地址如下:

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

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

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

<http://www.wjgnet.com>

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

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

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

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

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

1.14 版权 著作权归作者所有. 出版版权归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

