

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2023 年 5 月 8 日 第 31 卷 第 9 期 (Volume 31 Number 9)



9 / 2023

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

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



文献综述

- 347 胃食管反流病与牙周炎的关系
赵锦绣, 张高松, 范一宏

基础研究

- 352 葛根素通过上调Nrf2通路缓解小鼠非酒精性脂肪性肝炎
钟雪晴, 李国栋, 王可洋, 徐阳
- 361 贝飞达、益君康、思连康及金双歧对洛哌丁胺导致便秘的影响
余婧婷, 程小英, 詹扬, 李颖萌, 刘文君

临床研究

- 369 术前全身炎症反应指数及预后营养指数对表浅型食管鳞癌患者预后的预测价值
王晶, 丁雪丽, 田宇彬
- 377 不同病情CHB伴肺结核患者抗病毒联合抗结核治疗中肝损伤情况观察及临床意义
田家发, 桂启芳

病例报告

- 385 蓝色橡皮泡痣综合征消化道大出血并肺栓塞1例
程发辉

消 息

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

封面故事

薛博瑜, 教授, 博士生导师, 南京中医药大学. 江苏省及教育部国家重点学科“中医内科学”学科带头人, 国家中医药管理局重点学科“中医肝胆病”学科带头人, 国家精品在线课程、国家精品资源共享课“中医内科学”课程负责人, 江苏省五一劳动奖章获得者. 中华中医药学会内科分会副主任委员. 长期从事中医内科临床、教学及科研工作. 承担部省级以上课题12项, 获得部省级以上奖励6项, 国家发明专利1项. 发表学术论文200余篇. 主编卫生部“十二五”规划教材《中医内科学(第2版)》、《周仲瑛实用中医内科学》等著作19部, 培养境内外硕士研究生60余名, 博士研究生40余名.

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 2023-05-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

共同主编

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

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

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

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

田艳涛, 博士, 教授, 主任医师, 100021, 北京市, 国

家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胰胃外科

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

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

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

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

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

编辑部

王金磊, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

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

Telephone: +1-925-3991568

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

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

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

Telephone: +1-925-3991568

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

制作

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

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

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

特别声明

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

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2023 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.



Contents

Volume 31 Number 9 May 8, 2023

REVIEW

- 347 Relationship between gastroesophageal reflux disease and periodontitis
Zhao JX, Zhang GS, Fan YH

BASIC RESEARCH

- 352 Puerarin alleviates nonalcoholic steatohepatitis by upregulating the Nrf2 pathway
Zhong XQ, Li GD, Wang KY, Xu Y
- 361 Effects of Bifido, Yijunkang, Siliankang, and Golden Bifid on loperamide induced constipation
Yu JT, Cheng XY, Zhan Y, Li YM, Liu WJ

CLINICAL RESEARCH

- 369 Value of preoperative systemic inflammatory response index and prognostic nutritional index in predicting prognosis of patients with superficial esophageal squamous cell carcinoma
Wang J, Ding XL, Tian ZB
- 377 Clinical significance of liver injury in antiviral plus anti-tuberculosis treatment in patients with different conditions of chronic hepatitis B with pulmonary tuberculosis
Tian JF, Gui QF

CASE REPORT

- 385 Blue rubber bleb nevus syndrome with massive gastrointestinal hemorrhage and pulmonary embolism: A case report
Cheng FH

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 31 Number 9 May 8, 2023

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Bo-Yu Xue, Professor, PhD, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, No. 2301 Building 9, Langshi Linglong Yu, Tianyuan Middle Road, Jiangning District, Nanjing 211199, Jiangsu Province, China. xueboyu9502@sina.com

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Yan-Liang Zhang*

Review Editor: *Yan-Liang Zhang*

Production Editor: *Yan-Liang Zhang*

English Language Editor: *Tian-Qi Wang*

Proof Editor: *Xiang Li*

Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date May 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.

胃食管反流病与牙周炎的关系

赵锦绣, 张高松, 范一宏

赵锦绣, 浙江中医药大学 浙江省杭州市 310053

张高松, 浙江省新昌县人民医院消化内科 浙江省绍兴市 312500

范一宏, 浙江省中医院消化内科 浙江省杭州市 310006

范一宏, 副教授, 副主任医师, 主要从事炎症性肠病和功能性胃肠病基础与临床研究。

基金项目: 新昌县2021年第二批科技计划项目; 2022年度浙江省医药卫生科技计划项目; No. 2023KY864; 2022年度浙江省中医药科学研究基金项目, No. 2022ZB129; 2021年度浙江省中医药科学研究基金项目, No. 2021ZA057; 2019年度浙江省中医药科学研究基金项目, No. 2019ZA056.

作者贡献分布: 赵锦绣与张高松对此文所作贡献均等; 本论文写作由赵锦绣和张高松完成; 范一宏审校。

通讯作者: 范一宏, 副教授, 副主任医师, 310006, 浙江省杭州市上城区邮电路54号, 浙江省中医院消化内科. yhfansjr@163.com

收稿日期: 2023-03-01

修回日期: 2023-03-30

接受日期: 2023-04-25

在线出版日期: 2023-05-08

Relationship between gastroesophageal reflux disease and periodontitis

Jin-Xiu Zhao, Gao-Song Zhang, Yi-Hong Fan

Jin-Xiu Zhao, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, Zhejiang Province, China

Gao-Song Zhang, Department of Gastroenterology, Xinchang People's Hospital, Shaoxing 312500, Zhejiang Province, China

Yi-Hong Fan, Department of Gastroenterology, Zhejiang Provincial Hospital of Chinese Medicine, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Supported by: The Second Batch of Science and Technology Projects in Xinchang County in 2021; The Medical and Health Technology Projects in Zhejiang Province in 2022, No. 2023KY864; The Traditional Chinese Medicine Science Research Fund Project in Zhejiang Province in 2022, No. 2022ZB129; The Traditional Chinese

Medicine Science Research Fund Project in Zhejiang Province in 2021, No. 2021ZA057; The Traditional Chinese Medicine Science Research Fund Project in Zhejiang Province in 2019, No. 2019ZA056.

Corresponding author: Yi-Hong Fan, Associate Professor, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, Zhejiang Provincial Hospital of Chinese Medicine, No. 54 Youdian Road, Shangcheng District, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China. yhfansjr@163.com

Received: 2023-03-01

Revised: 2023-03-30

Accepted: 2023-04-25

Published online: 2023-05-08

Abstract

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is a condition related to the reflux of gastroduodenal contents into the esophagus, mouth, throat, or lungs. Recent studies have shown that there may be a correlation between GERD and periodontitis, a common oral disease. This review discusses the oral manifestations of GERD and the progress in the understanding of the relationship between GERD and periodontitis.

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

Key Words: Gastroesophageal reflux disease; Periodontitis; Oral pH; Salivary gland function; Oral microbial environment

Citation: Zhao JX, Zhang GS, Fan YH. Relationship between gastroesophageal reflux disease and periodontitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2023; 31(9): 347-351

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i9/347.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i9.347>

摘要

胃食管反流病是指胃十二指肠内容物反流入食管、口腔、咽喉或肺引起的相关表现。近期研究报道胃食管反流病与牙周炎之间可能存在着一定的相关性。牙

周炎是常见的口腔疾病之一. 本文就胃食管反流病的口腔表现、胃食管反流病与牙周炎关系的研究进展作一综述.

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

关键词: 食管反流病; 牙周炎; 口腔pH; 唾液腺功能; 口腔微生物环境

核心提要: 近年来, 学者在探索胃食管反流病的口腔表现时发现其与牙周炎存在着相关性. 牙周炎可导致牙齿缺失, 产生巨大的经济负担, 因此在口腔疾病中具有重要地位. 本文主要探讨上述两者的相互联系, 并对此领域的研究前景提出一些建议.

文献来源: 赵锦绣, 张高松, 范一宏. 胃食管反流病与牙周炎的关系. 世界华人消化杂志 2023; 31(9): 347-351

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i9/347.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i9.347>

0 引言

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)是指胃十二指肠内容物反流入食管引起反酸、烧心等症状, 反流也可引起口腔、咽喉、气道等食管邻近的组织损害, 出现食管外表现, 如哮喘、慢性咳嗽、特发性肺纤维化、声嘶、咽喉炎和牙蚀症等^[1]. GERD是全球范围内的常见病, 研究显示GERD患病率有明显的增长趋势, 在南亚和东南欧其患病率甚至超过25%^[2], 对经济负担产生重大影响^[3]. Yamasaki等^[4]研究表明青年尤其是30岁-39岁人群的患病率明显增加, 这似乎意味着GERD的发病率有年轻化趋势.

1 GERD与口腔的关系

随着GERD患者数量的增加, 越来越多的研究人员尤其是牙科临床工作者开始关注GERD的口腔表现. 文献报道GERD有多种口腔表现, 如牙侵蚀、口干症、口腔烧灼感、舌感觉异常、颞下颌关节紊乱, 严重者可出现咬合垂直距离丧失和面部美学缺陷等^[5,6].

研究显示^[7,8], GERD还与磨牙症有明显的相关性, 而磨牙症是牙周疾病的恶化因素之一, 可以通过机械破坏牙周组织来增加牙周疾病的进展速度^[9], 这似乎暗示我们GERD与牙周疾病有着某种联系. 牙周疾病是最常见的口腔疾病之一^[10], 包括牙龈病及牙周炎, 其中以牙周炎的影响最为严重, 可导致牙齿缺失, 给患者带来巨大的经济负担, 因此受到牙科临床工作者及研究人员的重视.

2 GERD与牙周炎的相关性

牙周炎是一种由细菌感染引起的牙周组织炎症, 能破坏牙齿的支持附着装置, 包括牙槽骨、牙骨质和牙周韧带^[11]. 牙周炎的相关病因学研究表明其与GERD之间存在着相关性^[12]. 研究报道GERD患者出现牙周炎的可能明显高于健康人^[12-16], 也有研究表明GERD是慢性牙周炎的独立危险因素^[13,17]. 一项回顾性横断面研究显示^[17], 慢性牙周炎患者中GERD的发病率为28.6%, 调查结果的多因素Logistic回归分析显示GERD与慢性牙周炎发病率增加独立相关($P<0.001$), 表明GERD是慢性牙周炎的独立危险因素, 此结果与另一相关性研究一致^[13]. Dzhmaldinova等^[18]研究显示GERD合并牙周炎的患者, 联合治疗比牙周炎的单独治疗效果更好, 表明GERD与牙周炎除存在致病联系外, 在治疗上也具有相关性.

上述研究均提示GERD与牙周炎之间有一定的联系, 但其具体机制尚未明确, 两者可能通过以下因素相互影响.

2.1 GERD对牙周炎的影响

2.1.1 口腔pH值的改变和唾液腺功能减退: 多项相关研究表明GERD可能通过减少唾液流量对牙周炎产生影响^[9,19-22]. Kao等^[23]研究表明反流性食管炎(reflux esophagitis, RE)患者的唾液量低于正常对照组; Gudmundsson等^[24]研究显示GERD患者的唾液缓冲容量显著低于对照组; Urita等^[25]研究显示GERD患者主要唾液腺的冲洗率降低, 78%的患者中发现至少一个大唾液腺的唾液腺功能障碍; 王亚锋等^[26]研究提示GERD患者刺激性唾液和非刺激性唾液的流率均低于对照组, 刺激性唾液的pH值亦低于对照组. 有学者认为^[20], 酸性反流物可能会引起唾液腺的代偿性增加, 而过度的分泌会导致腺体的实质性损伤, 从而影响唾液缓冲能力, 而口腔pH值的维持依赖唾液缓冲能力^[19]. 此外, GERD患者可能存在食管-唾液反射的受损, 导致唾液分泌减少^[17].

上述多项研究表明胃、食管反流至口腔的酸性内容物会影响口腔pH值及唾液流量, 诱发口腔酸环境, 持续的口腔酸环境除导致口腔硬组织损伤外, 还可对口腔软组织产生影响. 有学者^[17]提出唾液因含有丰富的黏蛋白, 可在牙齿表面形成屏障, 阻挡外界化学性、机械性、温度及口腔微生物的损害, 因此对牙周组织具有重要的保护作用.

2.1.2 口腔微生物环境的改变: 文献报道^[27,28], 健康人群的口腔微生物群极为丰富, 包括细菌、古生菌、真菌和病毒, 其中革兰氏阳性球菌和杆状菌在数量上占主导地位, 如罗氏菌属、放线菌属、链球菌等, 少数革兰氏阴性类群也大量存在, 包括有核梭杆菌、细小链球菌. 牙周

炎的口腔菌群较健康人群有明显的转变, 主要为革兰氏阴性厌氧杆菌, 部分厌氧球菌和大量厌氧螺旋体, 其中由牙龈假单胞菌, 福赛坦氏菌, 齿垢密螺旋体组成的红色复合体在致病过程中发挥着重要作用^[27,29]。

近年来, 有学者提出GERD患者的口腔菌群可能与健康人群有所不同。多项研究显示^[30-32] RE患者的口腔微生物组成与健康对照组相比存在显著差异, 但不同研究之间, 因研究对象及研究内容的差异, 其结果有所不同, 例如Liang等^[30]研究显示RE与健康对照组相比, 口腔微生物群的 β 多样性增加; 而王利丽等^[32]研究发现病情较重的RE患者较病情较轻者口腔菌群的 α 多样性降低。此外, Kawar等^[33]研究有着新的发现, 该研究显示未使用质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPI)的GERD患者与健康对照组相比, 17个不同细菌类群分布水平降低, 其中牙龈卟啉单胞菌、丝状杆菌、苛求依赖杆菌和螺旋菌这4种类型, 在牙周炎患者中被发现升高, 这似乎暗示着我们GERD患者与牙周炎在口腔菌群上存在某种联系; 而长期使用PPI的GERD患者被发现其口腔微生物群与健康对照组相似。但该研究的缺陷在于未进行PPI使用前后的对比研究, 因此未经治疗的GERD患者其口腔菌群是否与健康人群存在差异这一观点尚未明确, 可以推测的是, GERD或许可通过口腔菌群的改变而导致牙周炎的出现或加重牙周炎的症状。

2.1.3 胃酸反流诱发牙周炎症反应: 一项大鼠慢性酸性反流性食管炎模型显示, 胃酸反流可引起牙周袋的中性粒细胞和淋巴细胞浸润^[34], 而炎症细胞对牙周炎的发生发展具有重要作用。炎症细胞可释放炎症因子, 其中白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF α)在牙周炎中的地位被广泛认可。研究显示^[35], 在牙周炎活动期, IL-1 β 和TNF α 明显升高; 而恢复期则显著减少。IL-1 β 可使炎症细胞进一步聚集, 促进其他炎症介质的产生, 引发连锁炎症反应。TNF α 是介导白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)的主要信号, IL-6一旦产生, 可刺激破骨细胞形成, 促进破骨细胞骨吸收, 进而破坏牙周组织, 导致牙齿缺失。因此, 胃酸反流或许是诱发牙周炎的原因之一。

2.2 牙周炎对GERD的影响

2.2.1 牙周炎可引起血脂代谢异常: 文献报道, 牙周炎与血脂有着密切的联系^[36-40]。其中一项关于牙周炎与高脂血症的Meta分析显示^[38], 慢性牙周炎患者血清LDL和甘油三酯水平显著升高($P = 0.003$ 和 $P < 0.0001$), 血清HDL水平明显低于健康受试者($P = 0.0005$), 与Jepsen等^[37]、Yang等^[39]研究结果一致。另一支持该观点的依据是, Lindy等^[41]和Sangwan等^[42]研究表明, 在牙周炎临床症状上, 服用他汀类药物的患者比对照组表现更少或程度更

轻。

文献报道^[35], 慢性局部感染或急性全身感染可引起血清炎症因子水平的升高, 诱导相关生物分子信号, 从而改变脂质的分解代谢状态。这说明, 即使是牙周炎这类局部的口腔感染, 也可能存在慢性低水平的系统性微生物暴露, 从而导致脂质代谢的普遍改变, 这在学者间被广泛认可。Iacopino等^[35]研究数据表明牙周炎可通过促炎细胞因子的升高导致血脂水平的改变, 另一相关研究结果也支持这一观点^[40]。然而, 这种其中的关联目前只能是猜测。

2.2.2 炎症因子及血脂异常与GERD: 牙周炎通过一系列炎症反应产生的促炎症细胞因子中, IL-1和IL-6可削弱食管下括约肌(low esophageal sphincter, LES)的收缩功能^[43], 而LES的功能障碍是GERD的主要病因。慢性牙周炎引起的血脂代谢异常, 可能加重患者肥胖风险。肥胖患者的腹内压明显高于健康人群, 因此, 其胃肠道反流显著增加, 这在研究中被广泛认可。多项研究表明^[44], 肥胖与胃食管反流症状、长时间食管酸暴露、反流性食管炎和Barrett食管的风险增加有关。其次, 研究发现^[45]他汀类药物对GERD患者食管炎的发展具有保护作用, 减肥有助于改善GERD患者的症状。

因此, 牙周炎或许可通过诱导炎症因子的产生或升高患者BMI水平引起GERD或加重GERD患者的症状。

2.3 胃食管反流病与牙周炎 虽然多数研究支持GERD与牙周炎之间具有一定的联系, 但也有研究显示两者之间无相关性^[46,47], 甚至有研究显示GERD与牙周炎呈现负相关^[48], 存在争议, 而这或许可以用研究对象的差异来解释。根据上述研究, 我们发现使用PPI的GERD患者其口腔菌群与健康对照组相似, 而口腔菌群在牙周炎中的作用显而易见; 其次, 他汀类药物对牙周炎具有保护作用, 而在GERD人群中, 肥胖、高脂血症及高脂饮食占据重要地位。但在之前的研究中, 学者们并未根据研究对象是否应用药物治疗进行分组对比, 单纯根据临床症状、胃镜下表现或24 h食管pH监测等筛选GERD组与健康对照组, 忽略了药物治疗对疾病的改善效果。Kawar等^[33]将研究对象根据是否接受治疗进行分组的研究方法, 呈现了新的研究思路。

3 结论

综上所述, 我们相信GERD与牙周炎之间存在一定的联系。虽然相关文献支持两者相互影响, 但因缺乏针对性研究, 上述两者之间存在的内在关联目前只能是假设和猜测。其次, 因当前研究在研究对象方面存在分组或筛选缺陷, 且缺少治疗前后的对比性分析, 导致研究结果存在差异, 需进行进一步完善的研究设计去验证。最后,

已有的研究在GERD与牙周炎的机制方面缺乏进一步的探索, 存在局限性, 希望本综述能引起该领域学者的关注, 开展深层次的研究, 对今后的研究方向提供一些帮助。

4 参考文献

- 1 胃食管反流病基层诊疗指南(实践版•2019). 中华全科医师杂志 2019; 7: 642-646 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-7368.2019.07.006]
- 2 Richter JE, Rubenstein JH. Presentation and Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology* 2018; 154: 267-276 [PMID: 28780072 DOI: 10.1053/j.]
- 3 Zhang D, Liu S, Li Z, Wang R. Global, regional and national burden of gastroesophageal reflux disease, 1990-2019: update from the GBD 2019 study. *Ann Med* 2022; 54: 1372-1384 [PMID: 35579516 DOI: 10.1080/0785386]
- 4 Yamasaki T, Hemond C, Eisa M, Ganocy S, Fass R. The Changing Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease: Are Patients Getting Younger? *J Neurogastroenterol Motil* 2018; 24: 559-569 [PMID: 30347935 DOI: 10.5056/jnm18140]
- 5 黄鹤, 法永红, 杨永进, 蔡兴伟. 牙侵蚀与胃食管反流病间的关系. 国际口腔医学杂志 2012; 39: 357-359, 364 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-5749.2012.03.021]
- 6 Mahajan R, Kulkarni R, Stoopler ET. Gastroesophageal reflux disease and oral health: A narrative review. *Spec Care Dentist* 2022; 42: 555-564 [PMID: 35605234 DOI: 10.1111/scd.12726]
- 7 Mengatto CM, Dalberto Cda S, Scheeren B, Barros SG. Association between sleep bruxism and gastroesophageal reflux disease. *J Prosthet Dent* 2013; 110: 349-355 [PMID: 24011800 DOI: 10.1016/j.prosden.2013.05.002]
- 8 Li Y, Yu F, Niu L, Long Y, Tay FR, Chen J. Association between bruxism and symptomatic gastroesophageal reflux disease: A case-control study. *J Dent* 2018; 77: 51-58 [PMID: 30017936 DOI: 10.1016/j.jdent.2018.07.005]
- 9 Watanabe M, Nakatani E, Yoshikawa H, Kanno T, Nariai Y, Yoshino A, Vieth M, Kinoshita Y, Sekine J. Oral soft tissue disorders are associated with gastroesophageal reflux disease: retrospective study. *BMC Gastroenterol* 2017; 17: 92 [PMID: 28784097 DOI: 10.1186/s12876-017-0650-5]
- 10 维护牙周健康的中国口腔医学多学科专家共识(第一版). 中华口腔医学杂志 2021; 56: 127-135 [DOI: 10.3760/cma.j.cn112144-20210112-00013]
- 11 Iwata T, Yamato M, Ishikawa I, Ando T, Okano T. Tissue engineering in periodontal tissue. *Anat Rec (Hoboken)* 2014; 297: 16-25 [PMID: 24343910 DOI: 10.1002/ar.22812]
- 12 古孜努尔·阿巴斯, 米尔阿迪力·阿布都卡迪尔, 木合塔尔·霍加. 胃食管反流病的特点及与牙周疾病相关性研究. 中华临床医师杂志(电子版) 2017; 11: 588-590 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2017.04.012]
- 13 古孜努尔·阿巴斯, 买尔哈巴·马合木提, 日孜瓦古力·阿木提, 木合塔尔·霍加. 牙周炎患者牙周指标以及唾液NO含量与胃食管反流病相关性分析. 贵州医药 2019; 43: 881-883 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-744X.2019.06.012]
- 14 Vinesh E, Masthan K, Kumar MS, Jeyapriya SM, Babu A, Thinakaran M. A Clinicopathologic Study of Oral Changes in Gastroesophageal Reflux Disease, Gastritis, and Ulcerative Colitis. *J Contemp Dent Pract* 2016; 17: 943-947 [PMID: 27965506 DOI: 10.5005/jp-journals-10024-1959]
- 15 Deppe H, Mücke T, Wagenpfeil S, Kesting M, Rozej A, Bajbouj M, Sculean A. Erosive esophageal reflux vs. non erosive esophageal reflux: oral findings in 71 patients. *BMC Oral Health* 2015; 15: 84 [PMID: 26208714 DOI: 10.1186/s12903-015-0069-8]
- 16 郑创益, 法永红, 蔡兴伟, 邓薇. 胃食管反流病患者与正常人牙周健康状况对比性研究. 华西医学 2010; 25: 249-252
- 17 Song JY, Kim HH, Cho EJ, Kim TY. The relationship between gastroesophageal reflux disease and chronic periodontitis. *Gut Liver* 2014; 8: 35-40 [PMID: 24516699 DOI: 10.5009/gnl.2014.8.1.35]
- 18 Dzhamaldinova TD. [Dynamics of inflammatory periodontal diseases under the influence of gastroesophageal reflux disease therapy]. *Eksp Klin Gastroenterol* 2010; 46-51 [PMID: 21268326]
- 19 Sujatha S, Jalihal U, Devi Y, Rakesh N, Chauhan P, Sharma S. Oral pH in gastroesophageal reflux disease. *Indian J Gastroenterol* 2016; 35: 186-189 [PMID: 27211893 DOI: 10.1007/s12664-016-0659-7]
- 20 亚尔肯·阿吉, 刘洁, 陈晓涛, 木合塔尔·霍加, 党向红. 胃食管反流病患者口腔pH值变化的探讨. 中华胃食管反流病电子杂志 2018; 5: 109-112 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-8765.2018.03.004]
- 21 Yoshikawa H, Furuta K, Ueno M, Egawa M, Yoshino A, Kondo S, Nariai Y, Ishibashi H, Kinoshita Y, Sekine J. Oral symptoms including dental erosion in gastroesophageal reflux disease are associated with decreased salivary flow volume and swallowing function. *J Gastroenterol* 2012; 47: 412-420 [PMID: 22200941 DOI: 10.1007/s00535-011-0515-6]
- 22 Filipi K, Halackova Z, Filipi V. Oral health status, salivary factors and microbial analysis in patients with active gastro-oesophageal reflux disease. *Int Dent J* 2011; 61: 231-237 [PMID: 21851356 DOI: 10.1111/j.1875-595X.2011.00063.x]
- 23 Kao CH, Ho YJ, ChangLai SP, Liao KK. Evidence for decreased salivary function in patients with reflux esophagitis. *Digestion* 1999; 60: 191-195 [PMID: 10343131 DOI: 10.1159/000007658]
- 24 Gudmundsson K, Kristleifsson G, Theodors A, Holbrook WP. Tooth erosion, gastroesophageal reflux, and salivary buffer capacity. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1995; 79: 185-189 [PMID: 7614182 DOI: 10.1016/s1079-2104(05)80280-x]
- 25 Urita Y, Domon K, Yanagisawa T, Ishihara S, Hoshina M, Akimoto T, Kato H, Hara N, Honda Y, Nagai Y, Nakanishi K, Shimada N, Takano M, Watanabe T, Sugimoto M, Miki K. Salivary gland scintigraphy in gastro-esophageal reflux disease. *Inflammopharmacology* 2007; 15: 141-145 [PMID: 17701015 DOI: 10.1007/s10787-006-0895-z]
- 26 王亚锋, 法永红, 陈秀, 王凌云, 蔡兴伟, 李颖华. 胃食管反流病患者唾液腺功能的变化. 现代口腔医学杂志 2010; 24: 18-20 [DOI: 10.3969/j.issn.1003-7632.2010.01.006]
- 27 Abusleme L, Hoare A, Hong BY, Diaz PI. Microbial signatures of health, gingivitis, and periodontitis. *Periodontol* 2000 2021; 86: 57-78 [PMID: 33690899 DOI: 10.1111/prd.12362]
- 28 Curtis MA, Diaz PI, Van Dyke TE. The role of the microbiota in periodontal disease. *Periodontol* 2000 2020; 83: 14-25 [PMID: 32385883 DOI: 10.1111/prd.12296]
- 29 Kinane DF. Causation and pathogenesis of periodontal disease. *Periodontol* 2000 2001; 25: 8-20 [PMID: 11155179 DOI: 10.1034/j.1600-0757.2001.22250102.x]
- 30 Liang T, Liu F, Liu L, Zhang Z, Dong W, Bai S, Ma L, Kang L. Effects of Helicobacter pylori Infection on the Oral Microbiota of Reflux Esophagitis Patients. *Front Cell Infect Microbiol* 2021; 11: 732613 [PMID: 34604113 DOI: 10.3389/fcimb.2021.732613]
- 31 Wang B, Zhang Y, Zhao Q, Yan Y, Yang T, Xia Y, Chen H. Patients With Reflux Esophagitis Possess a Possible Different Oral Microbiota Compared With Healthy Controls. *Front Pharmacol* 2020; 11: 1000 [PMID: 32733243 DOI: 10.3389/fphar.2020.01000]
- 32 王利丽, 李兰花, 李文伦, 栗欣, 李艳慧. 反流性食管炎患者口腔菌群变化及其与幽门螺杆菌感染的关系. 中国微生态学杂志 2022; 34: 1432-1435 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.202212012]
- 33 Kavar N, Park SG, Schwartz JL, Callahan N, Obrez A, Yang B, Chen Z, Adami GR. Salivary microbiome with gastroesophageal reflux disease and treatment. *Sci Rep* 2021; 11: 188 [PMID: 33420219 DOI: 10.1038/s41598-020-80170-y]
- 34 Shimazu R, Yamamoto M, Minesaki A, Kuratomi Y. Dental and oropharyngeal lesions in rats with chronic acid reflux esophagitis. *Auris Nasus Larynx* 2018; 45: 522-526 [PMID: 29511893 DOI: 10.1016/j.annl.2017.09.002]

- 28882408 DOI: 10.1016/j.janl.2017.08.011]
- 35 Iacopino AM, Cutler CW. Pathophysiological relationships between periodontitis and systemic disease: recent concepts involving serum lipids. *J Periodontol* 2000; 71: 1375-1384 [PMID: 10972656 DOI: 10.1902/jop.2000.71.8.1375]
 - 36 Bitencourt FV, Nascimento GG, Costa SA, Orrico SRP, Ribeiro CCC, Leite FRM. The Role of Dyslipidemia in Periodontitis. *Nutrients* 2023; 15 [PMID: 36678171 DOI: 10.3390/nu15020300]
 - 37 Jepsen S, Suvan J, Deschner J. The association of periodontal diseases with metabolic syndrome and obesity. *Periodontol* 2000 2020; 83: 125-153 [PMID: 32385882 DOI: 10.1111/prd.12326]
 - 38 Nepomuceno R, Pigossi SC, Finoti LS, Orrico SRP, Cirelli JA, Barros SP, Offenbacher S, Scarel-Caminaga RM. Serum lipid levels in patients with periodontal disease: A meta-analysis and meta-regression. *J Clin Periodontol* 2017; 44: 1192-1207 [PMID: 28782128 DOI: 10.1111/jcpe.12792]
 - 39 Yang LH, Lian MF, Hu ZY, Feng YZ. Association between chronic periodontitis and hyperlipidemia: a Meta-analysis based on observational studies. *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi* 2017; 35: 419-426 [PMID: 28853511 DOI: 10.7518/hxkq.2017.04.015]
 - 40 Choi YH, Kosaka T, Ojima M, Sekine S, Kokubo Y, Watanabe M, Miyamoto Y, Ono T, Amano A. Relationship between the burden of major periodontal bacteria and serum lipid profile in a cross-sectional Japanese study. *BMC Oral Health* 2018; 18: 77 [PMID: 29728099 DOI: 10.1186/s12903-018-0536-0]
 - 41 Lindy O, Suomalainen K, Mäkelä M, Lindy S. Statin use is associated with fewer periodontal lesions: A retrospective study. *BMC Oral Health* 2008; 8: 16 [PMID: 18482446 DOI: 10.1186/1472-6831-8-16]
 - 42 Sangwan A, Tewari S, Singh H, Sharma RK, Narula SC. Periodontal status and hyperlipidemia: statin users versus non-users. *J Periodontol* 2013; 84: 3-12 [PMID: 22468682 DOI: 10.1902/jop.2012.110756]
 - 43 Sogani RK, Matsushita S, Mueller JF, Raben MS. Stimulation of ornithine decarboxylase activity in rat tissues by growth hormone and by serum growth factor from rats infested with spargana of *Spirometra mansonioides*. *Biochim Biophys Acta* 1972; 279: 377-386 [PMID: 5082506 DOI: 10.2147/DMSO.S339428]
 - 44 Min YW, Kim Y, Gwak GY, Gu S, Kang D, Cho SJ, Guallar E, Cho J, Sinn DH. Non-alcoholic fatty liver disease and the development of reflux esophagitis: A cohort study. *J Gastroenterol Hepatol* 2018; 33: 1053-1058 [PMID: 29131401 DOI: 10.1111/jgh.14042]
 - 45 Khoury T, Mari A, Amara H, Jabaren M, Watad A, Nseir W, Sbeit W, Mahamid M. Impact of Chronic Statins Use on the Development of Esophagitis in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2019; 2019: 6415757 [PMID: 30854351 DOI: 10.1155/2019/6415757]
 - 46 Adachi K, Mishihiro T, Tanaka S, Yoshikawa H, Kinoshita Y. A Study on the Relationship between Reflux Esophagitis and Periodontitis. *Intern Med* 2016; 55: 2523-2528 [PMID: 27629943 DOI: 10.2169/internalmedicine.55.6898]
 - 47 Muñoz JV, Herreros B, Sanchiz V, Amoros C, Hernandez V, Pascual I, Mora F, Minguez M, Bagan JV, Benages A. Dental and periodontal lesions in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Dig Liver Dis* 2003; 35: 461-467 [PMID: 12870730 DOI: 10.1016/s1590-8658(03)00215-9]
 - 48 Chatzopoulos GS, Cisneros A, Sanchez M, Wolff LF. Systemic medical conditions and periodontal status in older individuals. *Spec Care Dentist* 2018; 38: 373-381 [PMID: 30171823 DOI: 10.1111/scd.12319]

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。

葛根素通过上调Nrf2通路缓解小鼠非酒精性脂肪性肝炎

钟雪晴, 李国栋, 王可洋, 徐 阳

钟雪晴, 李国栋, 王可洋, 徐阳, 杭州师范大学附属医院消化内科 浙江省杭州市 310015

钟雪晴, 2017年上海交通大学博士, 主治医师, 硕士生导师, 主要从事非酒精性脂肪性肝病的研究。

基金项目: 浙江省自然科学基金青年项目, No. LQ19H030002.

作者贡献分布: 此课题由钟雪晴、李国栋设计; 研究过程由钟雪晴主导, 王可洋和徐阳负责实验和数据分析; 论文写作由钟雪晴和李国栋完成。

通讯作者: 李国栋, 主任医师, 310015, 浙江省杭州市拱墅区温州路126号, 杭州师范大学附属医院消化内科, liguodongxh@126.com

收稿日期: 2023-03-13

修回日期: 2023-04-04

接受日期: 2023-04-24

在线出版日期: 2023-05-08

Puerarin alleviates nonalcoholic steatohepatitis by upregulating the Nrf2 pathway

Xue-Qing Zhong, Guo-Dong Li, Ke-Yang Wang, Yang Xu

Xue-Qing Zhong, Guo-Dong Li, Ke-Yang Wang, Yang Xu, Department of Gastroenterology and Hepatology, Hangzhou Normal University Affiliated Hospital, Hangzhou 300015, Zhejiang Province, China

Supported by: Natural Science Foundation of Zhejiang Province, No. LQ19H030002.

Corresponding author: Guo-Dong Li, Chief Physician, Department of Gastroenterology and Hepatology, Hangzhou Normal University Affiliated Hospital, No. 126 Wenzhou Road, Gongshu District, Hangzhou 310015, Zhejiang Province, China. liguodongxh@126.com

Received: 2023-03-13

Revised: 2023-04-04

Accepted: 2023-04-24

Published online: 2023-05-08

Abstract

BACKGROUND

The incidence of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) is on the rise, and inflammation and oxidative stress play a key role in the progression of NASH. Puerarin has anti-inflammatory and antioxidant activity, but the effect and mechanism of action of puerarin on NASH need to be further explored.

AIM

To explore the effect and mechanisms of action of puerarin in the treatment of NASH.

METHODS

NASH was induced in C57BL/6 mice with a methionine and choline deficiency (MCD) diet. Mice were randomly divided into a normal diet group, a NASH model group, and a puerarin group. Each group were fed the corresponding diet for 4 wk. Serum and liver samples were collected to evaluate histological changes, inflammation, liver function, and oxidative stress.

RESULTS

Compared with the normal diet group, hepatic triglycerides and cholesterol were significantly increased in the NASH model group. Histological analysis showed that there was more significant fatty changes, inflammation, and fibrosis in the liver of mice in the NASH model group compared with those in the normal diet group. Compared with the normal diet group, glutathione and superoxide dismutase were significantly decreased, but malondialdehyde was significantly increased in the NASH model group. Compared with the NASH model group, serum triglycerides and cholesterol in the puerarin group were significantly reduced, and serum inflammatory factors (TNF- α and IL-1 β) were significantly decreased in the puerarin group ($P < 0.05$). The

mRNA expression of fibrosis-related genes (α SMA, PAI-1, COL1A1, and TGF β) in the liver of mice in the puerarin group were sharply decreased compared with those in the NASH model group. Compared with the NASH model group, glutathione and superoxide dismutase were significantly increased in the puerarin group. Nuclear NF-E2-related factor 2 (Nrf2) and hemeoxygenase-1 (HO-1) expression was significantly increased in the puerarin group compared with the NASH model group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Puerarin can significantly improve MCD diet-induced NASH. The mechanisms may be related to its anti-inflammation and anti-fibrosis effects and up-regulation of the Nrf2 pathway. Our study offers novel insights into the pathogenesis of NASH and provides further evidence for the potential use of puerarin as an anti-NASH agent.

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

Key Words: Nonalcoholic steatohepatitis; Puerarin; Nrf2; Oxidative stress

Citation: Zhong XQ, Li GD, Wang KY, Xu Y. Puerarin alleviates nonalcoholic steatohepatitis by upregulating the Nrf2 pathway. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2023; 31(9): 352-360
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i9/352.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i9.352>

摘要

背景

非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)发病率呈上升趋势, 炎症和氧化应激是该疾病进展的关键。葛根素有抗炎和抗氧化的活性, 葛根素对小鼠非酒精性脂肪性肝炎的作用及其机制尚无定论。

目的

探讨葛根素对非酒精性脂肪性肝炎的改善效应及其机制。

方法

采用蛋氨酸胆碱缺乏饮食构造小鼠非酒精性脂肪性肝炎模型。C57BL/6小鼠随机分为正常饮食组, 模型组, 葛根素组。三种饮食分别予以正常饮食、蛋氨酸胆碱缺乏饮食、蛋氨酸胆碱缺乏饮食加葛根素喂养4 wk; 收集血清和肝脏标本以检测组织学变化、炎症指标、肝功能、氧化应激相关指标。

结果

与正常组比较, 模型组小鼠肝脏甘油三酯和胆固醇均有升高, H&E染色结果显示肝脏出现明显脂肪变性和炎症反应以及纤维化。与正常组相比, 模型组抗氧

化因子谷胱甘肽和超氧化物歧化酶活性显著降低, 脂质过氧化标志物丙二醛是显著升高的。与模型组比较, 葛根素组小鼠肝脏中甘油三酯和胆固醇明显降低($P < 0.05$), 炎症因子如肿瘤坏死因子 α 及白介素1 β 明显降低($P < 0.05$), 小鼠肝脏中纤维化基因 α SMA、PAI-1、COL1A1、TGF β 表达明显降低($P < 0.05$), 血清谷丙转氨酶和谷草转氨酶明显降低($P < 0.05$)。与模型组相比, 葛根素组中谷胱甘肽和超氧化物歧化酶活性显著升高, 丙二醛显著降低, 细胞核内转录因子NF-E2相关因子2(NF-E2-related factor 2, Nrf2)及其靶基因血红素加氧酶-1(hemeoxygenase-1, HO-1)表达是升高的($P < 0.05$)。

结论

葛根素对蛋氨酸胆碱缺乏饮食诱导的非酒精性脂肪性肝炎有显著改善作用, 其机制可能与其抑制炎症、抑制纤维化以及上调Nrf2通路有关。本研究为深入了解NASH的发病机制提供了新的思路, 并为葛根素作为抗NASH的潜在药物提供了进一步的证据。

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

关键词: 非酒精性脂肪性肝病; 葛根素; Nrf2; 氧化应激

核心提要: 本研究成功复制小鼠非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)模型, 探讨葛根素减轻小鼠NASH的效果及机制, 结果发现葛根素能够减轻小鼠NASH肝损伤, 减轻肝脏炎症、纤维化及氧化应激水平, 并且能够上调细胞核内转录因子NF-E2相关因子2通路。

文献来源: 钟雪晴, 李国栋, 王可洋, 徐阳. 葛根素通过上调Nrf2通路缓解小鼠非酒精性脂肪性肝炎. *世界华人消化杂志* 2023; 31(9): 352-360

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i9/352.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i9.352>

0 引言

世界范围内, 非酒精性脂肪肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)患病率达到32.4%(95%CI: 29.9%-34.9%)^[1]。其中10%-20%的NAFLD患者会进展为非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH), 部分还可能进展为肝硬化或肝癌^[1]。NAFLD进展为NASH的机制目前并不十分清楚, 但炎症和氧化应激起到了很重要的作用。虽然有一些药物对NASH有效, 但是这些药物的副作用限制了药物的应用^[2]。因此, 找到一个安全有效的治疗NASH的药物是非常必要的。

葛根素是从葛根中提取的天然活性成分, 据报道^[3], 葛根素有抗炎、抗氧化的功效。葛根素可以调节葡萄糖和脂肪酸的转运, 其对高血压、糖尿病、动脉粥样硬化

等代谢性疾病有一定治疗作用^[3]. 也有很多学者探索了葛根素对肝脏脂肪变的调节效果及其机制^[4,5], 但目前对葛根素改善NASH的确切机制仍不清楚. 在本研究中, 我们建立了蛋氨酸胆碱缺乏饮食(methionine and choline deficiency diet, MCD)诱导的小鼠NASH模型. 我们发现葛根素可以改善小鼠肝脏的脂肪变、炎症、纤维化和氧化应激反应. 本实验中, 葛根素可上调小鼠肝脏细胞核内转录因子NF-E2相关因子2(NF-E2-related factor 2, Nrf2)以及细胞浆中血红素加氧酶-1(hemeoxygenase-1, HO-1)的表达. 我们首次发现, 葛根素可能通过上调细胞核内Nrf2的表达, 上调其靶基因HO-1从而抑制氧化应激并改善NASH. 这为葛根素作为抗NASH的潜在药物提供了进一步的证据.

1 材料和方法

1.1 材料 葛根素购自阿拉丁公司. 逆转录试剂盒购自Takara生物公司. 兔抗小鼠Nrf2抗体, 兔抗小鼠HO-1抗体, HRP抗兔IgG抗体购自ABCAM公司. 苏木精-伊红染色试剂盒、天狼猩红染色试剂盒、细胞核蛋白与细胞浆蛋白抽提试剂盒购自上海碧云天生物科技有限公司. 甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷胱甘肽(glutathione, GSH)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)等试剂盒购自南京建成生物工程研究所公司. 肿瘤坏死因子 α (tumour necrosis factor- α , TNF α)及白介素1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)酶联免疫吸附测定试剂盒购自生工生物工程公司.

1.2 方法

1.2.1 动物实验: 从上海斯莱克实验动物公司购买了18只雄性C57BL/6小鼠(7 wk-8 wk龄, 20 g-25 g), 并将其饲养在无特殊病原体动物房中, 小鼠可自由进食食物和水. 饲料购自南通特洛菲公司. 将老鼠适应性喂养正常饮食2 wk, 然后, 将小鼠随机分为3组, 每组6只小鼠, 分别喂食正常饮食、MCD饮食或含有0.5% w/w葛根素的MCD饮食4 wk. 最后, 以水合氯醛麻醉小鼠. 收集肝脏和血清用于进一步研究. 动物实验方案由杭州师范大学动物实验伦理委员会批准.

1.2.2 组织学检查: 肝脏切片用于常规H&E染色和天狼猩红染色. 使用以下评分标准评估肝脏的NAFLD活动评分(naflD activity score, NAS). 肝脂肪变性评分从0分到3分: 0分, 脂肪肝细胞占肝实质的5%以下; 1分, 脂肪肝细胞占肝实质的6%-33%; 2分, 脂肪肝细胞占肝实质的34%-66%; 3分, 脂肪肝细胞占肝实质的66%以上. 炎症细胞浸

润评分从0分到3分: 0分, 无炎症细胞浸润; 1分, 200倍镜下小于2处炎症细胞浸润; 2分, 200倍镜下可见2至4处炎症细胞浸润; 3分, 200倍镜下有大于4处炎症细胞浸润. 肝脏气球样变评分从0到2分: 0分, 无气球样变; 1分, 少量气球样变细胞; 2分: 许多气球样细胞.

1.2.3 生化检测和Western Blot检测、荧光定量PCR: ALT和AST均采用市售试剂盒测定, 小鼠肝脏TG和TC在肝脏匀浆化后用市售试剂盒测定. 用市售细胞核蛋白和浆蛋白抽提试剂盒抽提细胞核蛋白和细胞浆蛋白, 其中核蛋白用来测定Nrf2的表达, 浆蛋白用来测定HO-1的表达. 核蛋白用Histone 3蛋白作为内参, 浆蛋白用GAPDH作为内参. 用Gel-Pro图像分析软件对蛋白质进行定量. 从肝脏样品中提取总RNA, 然后根据制造商的说明进行实时荧光定量PCR检测mRNA表达. 引物列于表1中. 基因的相对mRNA表达是通过GAPDH校正获得的.

统计学处理 使用Graphpad分析数据. 数据以均值 $\pm$ 标准差(mean $\pm$ SD)表示. 分别采用单因素方差分析和独立样本 t 检验法进行多组和两组数据间差异比较. 小于0.05的 P 值被认为具有统计学意义.

2 结果

2.1 葛根素对小鼠体重影响及组织学的影响 我们的研究结果显示, MCD饮食会导致小鼠厌食, 模型组小鼠比正常组小鼠进食少, 葛根素并没有改善小鼠的厌食情况. 喂养MCD饮食4 wk后会降低小鼠体重, 葛根素组与模型组小鼠体重无显著性差异. 三组小鼠中肝脏指数无显著性差异(图1). 小鼠H&E染色中, 空泡提示脂肪变. 如图2所示, 与正常组相比, 模型组小鼠肝脏中出现明显的空泡(脂肪变, 红色箭头), 炎症细胞聚集(黄色箭头)以及纤维化(绿色箭头). 饮食中加入葛根素能够明显改善肝脏的脂肪变、炎症和纤维化. 天狼猩红染色也证实了葛根素可以改善肝脏纤维化情况(图2). NAS评分显示, 模型组小鼠NAS评分显著提高, 而葛根素能够显著降低NAS评分情况(表2).

2.2 葛根素对小鼠肝脏脂质的影响 如图3所示, 与正常组相比, 模型组小鼠肝脏中的甘油三酯和胆固醇含量均显著升高, 葛根素能够明显降低肝脏TG和TC的含量. 图3显示, 与模型组相比, 葛根素组肝脏TG含量降低了30.4%($P<0.01$), 肝脏TC降低了26.2%($P<0.05$). 结果说明葛根素有降低肝脏中脂质含量的作用.

2.3 葛根素对肝功能的影响 如图4所示, 与正常组比较, 模型组小鼠血清ALT显著上升($232.0 \text{ U/L} \pm 60.8 \text{ U/L}$ vs $42.3 \text{ U/L} \pm 15.9 \text{ U/L}$, $P<0.001$); 血清AST明显上升($514.2 \text{ U/L} \pm 150.3 \text{ U/L}$ vs $196.3 \text{ U/L} \pm 61.3 \text{ U/L}$, $P<0.001$). 本实验证明, 葛根素可显著改善肝功能情况. 如图4所示, 与模

表 1 PCR引物

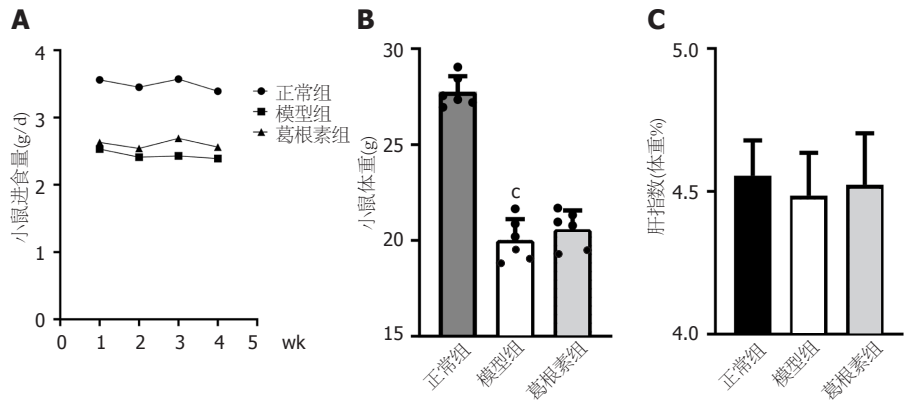
引物名称	引物序列(5'-3')
GAPDH上游	CACTCACGGCAAATTCAACGGCAC
GAPDH下游	GACTCCACGACATACTCAGCAC
IL-1 β 上游	AAGCCTCGTGCTGTCGGACC
IL-1 β 下游	TGAGGCCCAAGGCCACAGG
TNF α 上游	CATCTTCTCAAATTCGAGTGAC
TNF α 下游	TGGGAGTAGACAAGGTACAACCC
COL1A1上游	GAGAGGTGAACAAGGTCCCG
COL1A1下游	AAACCTCTCTCGCCTCTTGC
α SMA上游	GAGGCACCACTGAACCCTAA
α SMA下游	CATCTCCAGAGTCCAGCACA
PAI-1上游	CCACCTCCAAGGGGCAACGG
PAI-1下游	AGCCAGGCACACACACGTCC
TGF β 上游	TGAGTGGCTGTCTTTTGACG
TGF β 下游	TCTCTGTGGAGCTGAAGCAA

GAPDH: 甘油醛-3-磷酸脱氢酶; IL- β : 白介素1 β ; TNF α : 肿瘤坏死因子 α ; COL1A1: α 1-I型胶原蛋白;
 α -SMA: α 平滑肌肌动蛋白; PAI-1: 纤溶酶原激活物抑制剂-1; TGF β : 转化生长因子- β .

表 2 三组小鼠肝脏NAS评分变化(mean $\pm$ SD, $n = 6$)

组别	脂肪变	气球样变	小叶内炎症	NAS评分
正常组	0.17 $\pm$ 0.41	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00	0.17 $\pm$ 0.17
模型组	2.67 $\pm$ 0.52	0.83 $\pm$ 0.41	1.33 $\pm$ 0.82	4.83 $\pm$ 0.98 ^c
葛根素组	1.67 $\pm$ 0.68	0.17 $\pm$ 0.14	1.17 $\pm$ 0.75	3.00 $\pm$ 0.63 ^e

与正常组相比, ^c $P < 0.001$. 与模型组相比, ^e $P < 0.01$.



DOI: 10.11569/wjcd.v31.i9.352 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 1 葛根素对蛋氨酸胆碱缺乏饮食诱导的NASH小鼠的进食量及体重、肝指数的影响. A: 三组小鼠每日进食量变化; B: 三组小鼠体重变化; C: 三组小鼠肝指数. 与正常组相比, ^c $P < 0.001$. NASH: 非酒精性脂肪性肝炎.

型组比较, 葛根素组ALT是显著降低的($115.2 \text{ U/L} \pm 46.4 \text{ U/L}$ vs $232.0 \text{ U/L} \pm 60.8 \text{ U/L}$, $P < 0.01$), 而AST亦是显著降低的($314.7 \text{ U/L} \pm 112.7 \text{ U/L}$ vs $514.2 \text{ U/L} \pm 150.3 \text{ U/L}$, $P < 0.05$). 实验说明, 葛根素可明显改善MCD饮食诱导的肝功能受损情况.

2.4 葛根素对炎症因子的影响 本研究检测了血清中的IL-1 β 和TNF α 的水平, 并且检测了肝脏中IL-1 β 和TNF α 的mRNA表达水平. 如图5所示, 与正常组相比, 模型组血清中IL-1 β ($32.17 \text{ pg/mL} \pm 3.63 \text{ pg/mL}$ vs $123.50 \text{ pg/mL} \pm 27.75 \text{ pg/mL}$, $P < 0.001$)和TNF α ($36.83 \text{ pg/mL} \pm 6.36$

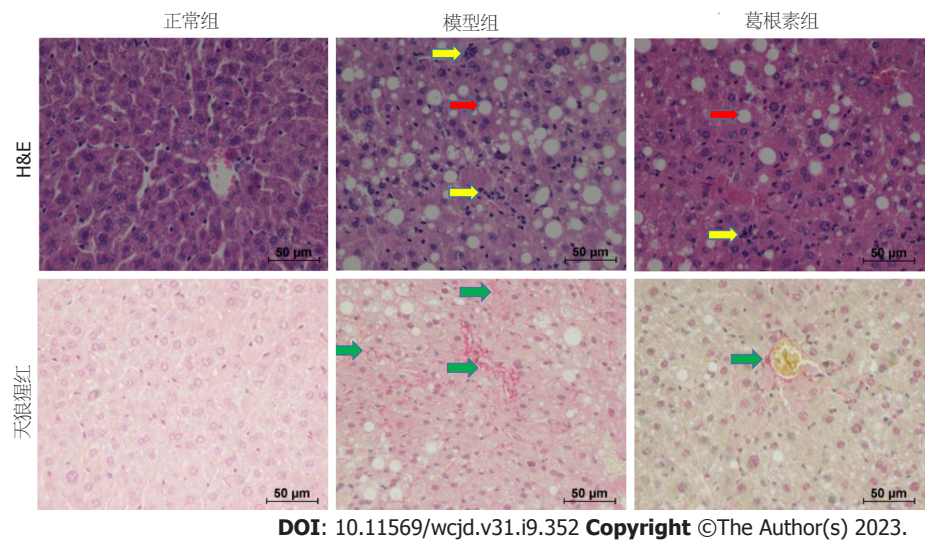


图 2 葛根素对蛋氨酸胆碱缺乏饮食诱导的非酒精性脂肪性肝炎的组织学的影响(400倍镜下). 红色箭头: 提示脂肪变; 黄色箭头: 提示炎症; 绿色箭头: 提示纤维化. H&E: 苏木精-伊红染色.

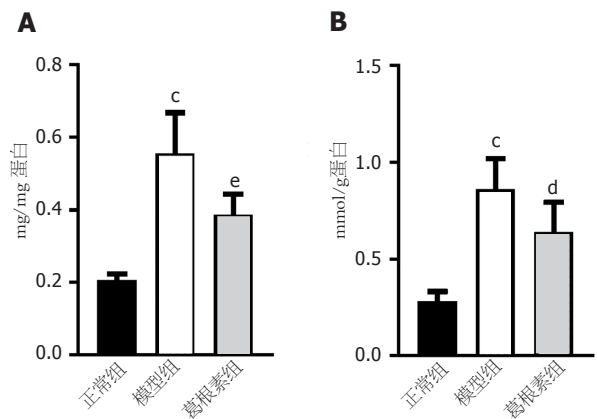


图 3 葛根素对NASH小鼠肝脏总甘油三酯和总胆固醇水平的影响(mean ± SD, $n = 6$). A: 三组小鼠肝脏中甘油三酯含量; B: 三组小鼠肝脏胆固醇含量. 与正常组相比, $P < 0.001$; 与模型组相比, $^d P < 0.05$, $^e P < 0.01$. NASH: 非酒精性脂肪性肝炎.

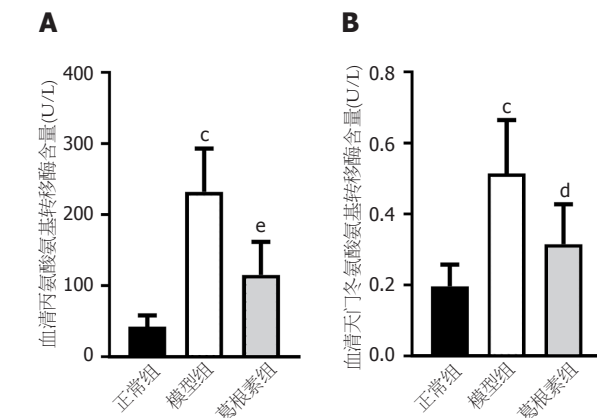
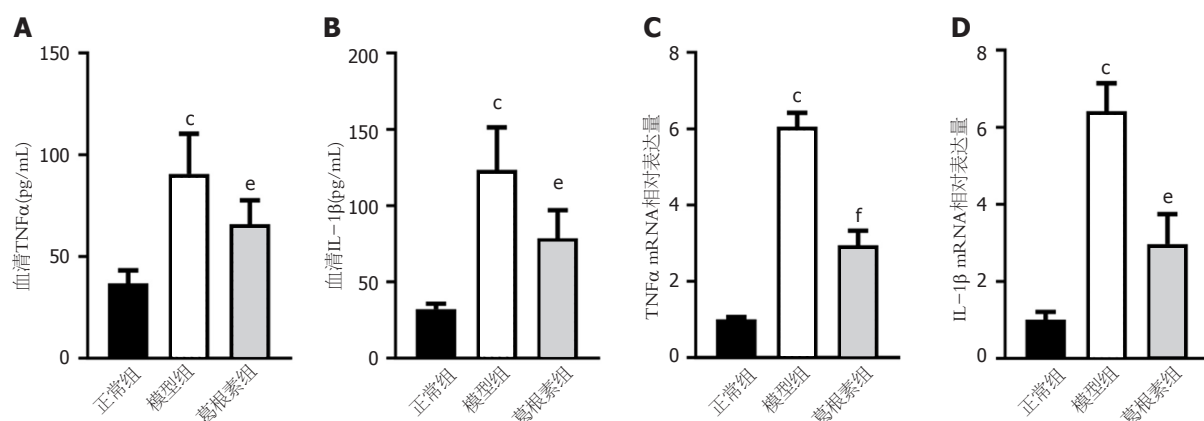
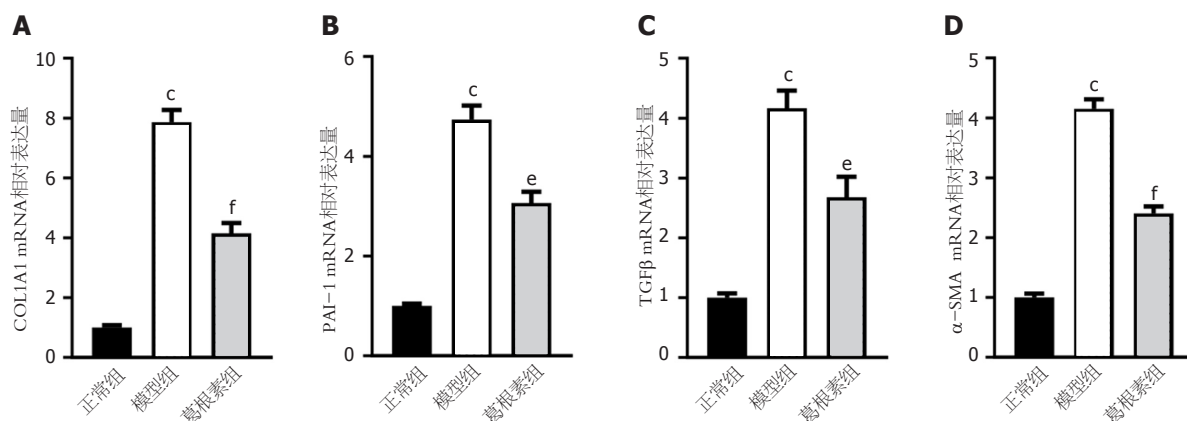


图 4 葛根素对小鼠肝功能的影响. A: 小鼠血清丙氨酸氨基转移酶含量; B: 小鼠血清天门冬氨酸氨基转移酶含量. 与正常组相比, $P < 0.001$; 与模型组相比, $^d P < 0.05$, $^e P < 0.01$.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i9.352 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 5 葛根素对非酒精性脂肪性肝炎小鼠炎症的影响. A: 小鼠血清中TNFα的水平; B: 小鼠血清中IL-1β的水平; C: 小鼠肝脏中TNFα的mRNA相对表达量(内参为GADPH); D: 小鼠肝脏中IL-1β的mRNA相对表达量(内参为GADPH). TNFα: 肿瘤坏死因子α; IL-1β: 白细胞介素1β; GAPDH: 甘油醛-3-磷酸脱氢酶. 与正常组相比, $P<0.001$; 与模型组相比, $P<0.01$, $P<0.001$.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i9.352 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 6 葛根素对肝纤维化基因的影响. A: COL1A1 mRNA相对表达量; B: PAI-1 mRNA相对表达量; C: TGFβ mRNA相对表达量; D: α-SMA mRNA相对表达量. 内参为GAPDH. COL1A1: α1-I型胶原蛋白; PAI-1: 纤溶酶原激活物抑制剂-1; TGFβ: 转化生长因子-β; α-SMA: α平滑肌肌动蛋白; GAPDH: 甘油醛-3-磷酸脱氢酶. 与正常组相比, $P<0.001$; 与模型组相比, $P<0.01$, $P<0.001$.

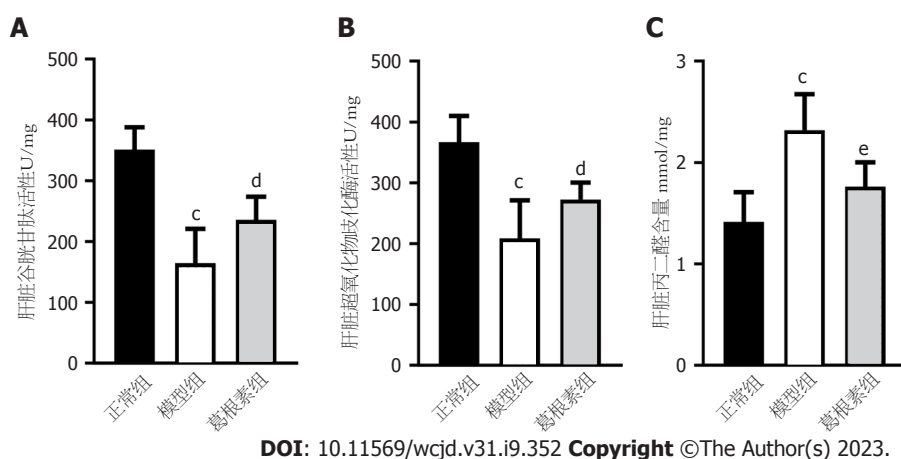
pg/mL vs 90.67 pg/mL ± 19.70 pg/mL, $P<0.001$)是显著升高的. 与模型组相比, 葛根素组血清中IL-1β(78.67 pg/mL ± 18.28 pg/mL vs 123.50 pg/mL ± 27.75 pg/mL, $P<0.01$)和TNFα(65.83 pg/mL ± 11.80 pg/mL vs 90.67 pg/mL ± 19.70 pg/mL, $P<0.01$)是明显降低的. 实时荧光定量PCR结果(图5C和D)也证明, 葛根素可以明显降低肝组织中炎症因子IL-1β和TNFα的mRNA表达水平($P<0.01$).

2.5 葛根素对肝脏纤维化的影响 如图2所示, 天狼猩红染色显示MCD饮食会引起肝脏纤维化, 葛根素能够明显改善肝脏纤维化. 同时, 我们测定了肝脏中纤维化基因(COL1A1、TGFβ、PAI-1和αSMA)mRNA的表达情况(图6). 与正常饮食组相比模型组血清中纤维化基因(COL1A1、TGFβ、PAI-1和αSMA)mRNA表达是显著升高的, 葛根素能够明显降低纤维化基因的mRNA水平.

2.6 葛根素对氧化应激的影响 MDA能反映脂质过氧化

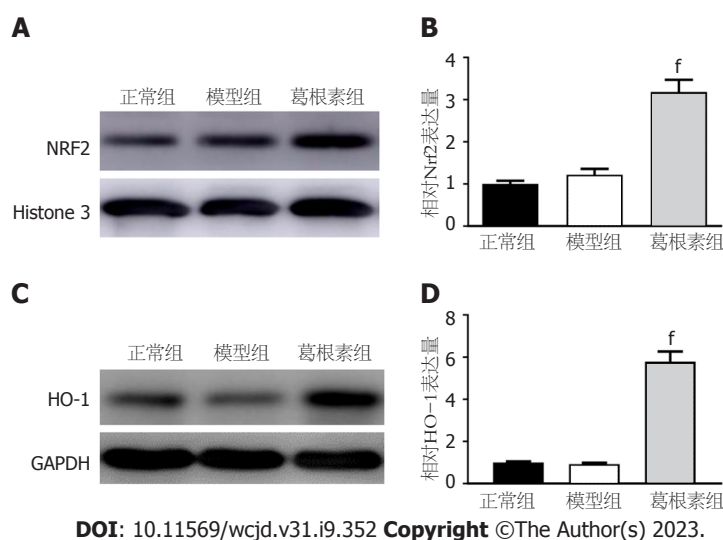
程度, GSH和SOD是抗氧化物质. 本实验发现, MCD饮食能够显著降低肝脏中SOD和GSH的活性, 并且能够显著升高肝脏中的MDA含量(图7). 葛根素能够明显升高肝脏中的SOD和GSH的活性, 并且能够明显降低肝脏中的MDA含量(图7). 本实验说明, 葛根素有抗氧化的作用, 能够上调抗氧化物质GSH和SOD的水平, 且能够降低脂质过氧化水平.

2.7 葛根素对Nrf2通路的影响 Nrf2是抑制氧化应激反应的关键调节因子, 在氧化应激时, 游离的Nrf2易位到细胞核并结合到抗氧化酶反应元件上, 促进多种抗氧化酶的转录, 发挥抗氧化作用^[6,7]. 我们测定了肝脏细胞核内的Nrf2蛋白表达水平, 并以Histone 3为内参. 如图8所示, 模型组小鼠中肝脏细胞的核内Nrf2蛋白表达较正常组稍有升高(1.00 ± 0.08 vs 1.22 ± 0.14, $P = 0.073$), 但两者区别无显著意义. 葛根素组小鼠肝脏中Nrf2的蛋白表达较



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i9.352 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 7 葛根素对小鼠肝脏氧化应激的影响. A: 小鼠肝脏中每毫克蛋白中谷胱甘肽的水平; B: 超氧化物歧化酶的水平; C: 丙二醛的水平. 与正常组相比, $P < 0.001$; 与模型组相比, $^cP < 0.05$, $^dP < 0.01$.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i9.352 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 8 小鼠肝脏中核Nrf2及其靶基因HO-1的蛋白表达情况. A: 小鼠肝脏中细胞核内Nrf2的蛋白表达水平(以Histone 3为内参); B: 小鼠肝脏中细胞核内Nrf2蛋白的相对表达水平(以柱状图显示); C: 小鼠肝脏中细胞质蛋白HO-1蛋白表达水平(以GAPDH为内参); D: 小鼠肝脏中细胞质蛋白HO-1蛋白的相对表达水平(以柱状图显示). Nrf2: 细胞核内转录因子NF-E2相关因子2; HO-1: 血红素加氧酶-1; GAPDH: 甘油醛-3-磷酸脱氢酶. Histone 3: 组蛋白H3抗体. 与模型组相比, $^fP < 0.001$.

模型组显著升高(3.18 ± 0.29 vs 1.22 ± 0.14 , $P < 0.001$). 葛根素也升高了Nrf2靶基因HO-1的表达. 这说明, 葛根素能够上调Nrf2通路, 发挥抗氧化作用.

3 讨论

众所周知, MCD饮食可诱导C57BL/6小鼠出现NASH的典型病理生理特征. 在本研究中, 喂养MCD饮食4 wk形成小鼠NASH模型. 我们发现, MCD饮食4 wk后小鼠肝脏出现明显的脂肪变、炎症以及纤维化, 表明NASH模型复制成功. 在MCD饮食中加入葛根素干预, 小鼠肝脏中脂肪变、炎症及氧化应激是明显减轻的. 结果说明葛根素可以改善NASH.

NASH是NAFLD进展为肝硬化或肝癌的关键阶段,

目前认为, 炎症和氧化应激是引起NASH的最主要的原因^[8]. 葛根素有抗炎和抗氧化的活性^[9]. 有研究提示^[10], 葛根素可以减轻肝脏中脂质沉积以及改善肝功能并能改善小鼠NASH, 但其具体机制并不清楚. 本研究首次发现, 葛根素对NASH的保护作用可能与其上调肝脏细胞核内Nrf2的表达有关.

在NASH进展过程中, 炎症因子不仅促进肝脏的炎症反应, 同时也能激活炎症细胞, 诱导炎症反应和氧化应激的发生, 从而进一步引起纤维化的发生^[11,12]. $\text{TNF}\alpha$ 和 $\text{IL-1}\beta$ 是NASH发生发展过程中重要的炎症介质, 因为它们能够激活分泌促炎因子的库佛细胞^[13]. 既往也有研究表明^[5,14], 葛根素能够改善肝脏的炎症. Zhou等报道^[14], 葛根素可以改善2型糖尿病大鼠血清和肝脏中的炎症,

文章亮点

实验背景

非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)是非酒精性脂肪性肝病向肝硬化和肝癌发展的关键阶段. 目前仍然缺乏治疗NASH的有效药物. 葛根素对NASH有改善作用, 但其机制未明确.

实验动机

本研究试图探讨葛根素对小鼠NASH的改善作用及对细胞核内转录因子NF-E2相关因子2(NF-E2-related factor 2, Nrf2)信号通路的影响, 旨在为开发的治疗药物提供思路.

实验目标

本研究旨在通过建立蛋氨酸胆碱缺乏饮食诱导的小鼠NASH模型, 观察葛根素对肝炎的改善作用以及对炎症和氧化应激的影响, 并分析其对Nrf2信号通路相关蛋白的影响.

实验方法

本研究成功建立蛋氨酸胆碱缺乏饮食诱导的小鼠NASH模型, 并给予葛根素口服治疗, 观察小鼠肝脏标本和炎症标本以检测肝脏组织病理损伤情况, 血清转氨酶、肝脏脂质、肝脏炎症指标、肝脏氧化应激标志物的水平.

实验结果

给予葛根素治疗后, 小鼠血清中的转氨酶下降, 肝脏中甘油三酯含量和胆固醇含量降低, 炎症和纤维化改善, 抗氧化因子谷胱甘肽和超氧化物歧化酶活性显著升高, 脂质过氧化标志物丙二醛是显著降低.

实验结论

葛根素能够改善NASH小鼠转氨酶水平、肝脏炎症、纤维化和氧化应激水平, 其机制可能是通过调控Nrf2通路实现的.

展望前景

目前仅对动物实验进行研究, 未来需要Nrf2基因敲除小鼠实验来进一步证实我们的结论, 并为葛根素作为抗NASH的潜在药物提供进一步的证据.

5 参考文献

- 1 Riaz K, Azhari H, Charette JH, Underwood FE, King JA, Afshar EE, Swain MG, Congly SE, Kaplan GG, Shaheen AA. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2022; 7: 851-861 [PMID: 35798021 DOI: 10.1016/s2468-1253(22)00165-0]

可以降低血清中的IL-18、IL-1 β 、TNF α 的水平. 在本实验中, 模型组小鼠血清TNF α 和IL-1 β 上升到了2倍以上, 而肝脏中TNF α 和IL-1 β 的mRNA表达水平也是升高的. 葛根素能够明显下调血清中TNF α 和IL-1 β 的水平和肝脏中这两者的mRNA水平, 这说明葛根素在MCD诱导的NASH模型中具有抗炎作用. H&E染色也证实了这一点. 模型组小鼠肝脏中炎症细胞集聚明显, 而葛根素干预后其炎症细胞浸润明显减少(图2). 除了改善炎症之外, 葛根素还改善了小鼠肝脏的纤维化情况. 本研究肝脏天狼猩红染色显示, MCD饮食能够引起肝脏纤维化, 而加入葛根素后, 肝脏纤维化明显改善. 实时荧光定量PCR显示, 葛根素能够明显下调纤维化基因的表达(图6). 综上, 本研究证明, 葛根素可以改善肝脏损伤、改善肝脏炎症和纤维化.

氧化应激是NASH发生发展的重要因素^[15]. 氧化应激促进脂质的沉积和脂质过氧化, 激活库佛细胞和肝星状细胞从而引起炎症反应和肝纤维化^[15,16]. 与模型组相比, 葛根素可以显著上调肝脏中抗氧化因子GSH和SOD的活性, 并且能够降低肝脏中脂质过氧化产物MDA的水平(图7).

Nrf2是抑制氧化应激反应的关键调节因子, 在氧化应激时, 游离的Nrf2易位到细胞核并结合到抗氧化酶反应元件上, 促进多种抗氧化酶的转录, 发挥抗氧化作用^[6,7]. Sharma等^[17]发现, 激活Nrf2可明显降低内质网应激反应, 下调炎症基因的表达, 改善肝脏纤维化, 降低氧化应激标志物的表达, 并进一步减轻NASH中的纤维化. 既往研究表明^[18,19], 上调Nrf2能够明显改善饮食诱导的小鼠肝脏中的气球样变、脂肪变和炎症. 上调小鼠肝脏Nrf2后, 可预防NASH的纤维化进展^[20]. 本实验饮食中加入葛根素后, 小鼠肝脏组织细胞核内的Nrf2的表达明显上调, 其靶基因HO-1在细胞浆中的表达也上调, 说明葛根素对小鼠MCD饮食诱导的NASH的改善作用可能与上调Nrf2通路抑制肝细胞氧化应激有关. 本研究首次发现, 葛根素可能能够通过上调Nrf2改善MCD诱导的小鼠NASH. 未来, 需要Nrf2基因敲除小鼠实验来进一步证实这一点.

4 结论

葛根素对MCD诱导的小鼠NASH模型有保护作用, 其主要通过减轻氧化应激, 抑制炎症反应从而减少脂质沉积, 减弱肝脏纤维化. 葛根素抑制NASH的进展, 减轻炎症和纤维化, 可能与葛根素上调Nrf2通路抑制氧化应激相关. 本研究为深入了解NASH的发病机制提供了新的思路, 并为葛根素作为抗NASH的潜在药物提供了进一步的证据.

- 2 Yan M, Man S, Ma L, Gao W. Comprehensive molecular mechanisms and clinical therapy in nonalcoholic steatohepatitis: An overview and current perspectives. *Metabolism* 2022; 134: 155264 [PMID: 35810782 DOI: 10.1016/j.metabol.2022.155264]
- 3 Jing X, Zhou J, Zhang N, Zhao L, Wang S, Zhang L, Zhou F. A Review of the Effects of Puerarin on Glucose and Lipid Metabolism in Metabolic Syndrome: Mechanisms and Opportunities. *Foods* 2022; 11 [PMID: 36496749 DOI: 10.3390/foods11233941]
- 4 冷超, 李大威, 李强. 不同强度的运动联合葛根素对非酒精性脂肪肝大鼠模型的治疗及其机制研究. *中华中医药学刊* 2018; 36: 452-455 [DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2018.02.052]
- 5 胡波, 徐颖, 丁辉, 方学奇, 王天宝. 葛根素通过抑制*ikbα/nf-κb* p65信号轴缓解大鼠非酒精性脂肪肝损伤. *广州中医药大学学报* 2021; 38: 366-372 [DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2021.02.026]
- 6 He F, Ru X, Wen T. NRF2, a Transcription Factor for Stress Response and Beyond. *Int J Mol Sci* 2020; 21 [PMID: 32640524 DOI: 10.3390/ijms21134777]
- 7 G Bardallo R, Panisello-Roselló A, Sanchez-Nuno S, Alva N, Roselló-Catafau J, Carbonell T. Nrf2 and oxidative stress in liver ischemia/reperfusion injury. *FEBS J* 2022; 289: 5463-5479 [PMID: 34967991 DOI: 10.1111/febs.16336]
- 8 Barreby E, Chen P, Aouadi M. Macrophage functional diversity in NAFLD - more than inflammation. *Nat Rev Endocrinol* 2022; 18: 461-472 [PMID: 35534573 DOI: 10.1038/s41574-022-00675-6]
- 9 Wang D, Bu T, Li Y, He Y, Yang F, Zou L. Pharmacological Activity, Pharmacokinetics, and Clinical Research Progress of Puerarin. *Antioxidants (Basel)* 2022; 11 [PMID: 36358493 DOI: 10.3390/antiox11112121]
- 10 Gong MJ, Zhu CY, Zou ZJ, Han B, Huang P. Therapeutic potential of puerarin against methionine-choline-deficient diet-induced non-alcoholic steatohepatitis determined by combination of (1) H NMR spectroscopy-based metabonomics and 16S rRNA gene sequencing. *J Pharm Biomed Anal* 2021; 197: 113964 [PMID: 33601157 DOI: 10.1016/j.jpba.2021.113964]
- 11 Bessone F, Razori MV, Roma MG. Molecular pathways of nonalcoholic fatty liver disease development and progression. *Cell Mol Life Sci* 2019; 76: 99-128 [PMID: 30343320 DOI: 10.1007/s00018-018-2947-0]
- 12 Huby T, Gautier EL. Immune cell-mediated features of non-alcoholic steatohepatitis. *Nat Rev Immunol* 2022; 22: 429-443 [PMID: 34741169 DOI: 10.1038/s41577-021-00639-3]
- 13 Xin X, Jin Y, Wang X, Cai B, An Z, Hu YY, Feng Q. A Combination of Geniposide and Chlorogenic Acid Combination Ameliorates Nonalcoholic Steatohepatitis in Mice by Inhibiting Kupffer Cell Activation. *Biomed Res Int* 2021; 2021: 6615881 [PMID: 34095305 DOI: 10.1155/2021/6615881]
- 14 Zhou J, Zhang N, Aldhahrani A, Soliman MM, Zhang L, Zhou F. Puerarin ameliorates nonalcoholic fatty liver in rats by regulating hepatic lipid accumulation, oxidative stress, and inflammation. *Front Immunol* 2022; 13: 956688 [PMID: 35958617 DOI: 10.3389/fimmu.2022.956688]
- 15 Chen Z, Tian R, She Z, Cai J, Li H. Role of oxidative stress in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Free Radic Biol Med* 2020; 152: 116-141 [PMID: 32156524 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.02.025]
- 16 Manne V, Handa P, Kowdley KV. Pathophysiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease/Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clin Liver Dis* 2018; 22: 23-37 [PMID: 29128059 DOI: 10.1016/j.cld.2017.08.007]
- 17 Sharma RS, Harrison DJ, Kisilewski D, Cassidy DM, McNeilly AD, Gallagher JR, Walsh SV, Honda T, McCrimmon RJ, Dinkova-Kostova AT, Ashford MLJ, Dillon JF, Hayes JD. Experimental Nonalcoholic Steatohepatitis and Liver Fibrosis Are Ameliorated by Pharmacologic Activation of Nrf2 (NF-E2 p45-Related Factor 2). *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2018; 5: 367-398 [PMID: 29552625 DOI: 10.1016/j.jcmgh.2017.11.016]
- 18 Liu X, Huang K, Niu Z, Mei D, Zhang B. Protective effect of isochlorogenic acid B on liver fibrosis in non-alcoholic steatohepatitis of mice. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2019; 124: 144-153 [PMID: 30180301 DOI: 10.1111/bcpt.13122]
- 19 李国莺, 陈文静, 贾步云, 何祥, 汪丹丹, 陈光亮. 地奥心血康上调nrf2/ho-1信号通路改善小鼠非酒精性脂肪性肝炎的实验研究. *中国中药杂志* 2022; 47: 2491-2499 [DOI: 10.19540/j.cnki.cjcm.20211115.401]
- 20 Mohs A, Otto T, Schneider KM, Peltzer M, Boekschoten M, Holland CH, Hudert CA, Kalveram L, Wiegand S, Saez-Rodriguez J, Longerich T, Hengstler JG, Trautwein C. Hepatocyte-specific NRF2 activation controls fibrogenesis and carcinogenesis in steatohepatitis. *J Hepatol* 2021; 74: 638-648 [PMID: 33342543 DOI: 10.1016/j.jhep.2020.09.037]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



贝飞达、益君康、思连康及金双歧对洛哌丁胺导致便秘的影响

余婧婷, 程小英, 詹扬, 李颖萌, 刘文君

余婧婷, 程小英, 詹扬, 李颖萌, 刘文君, 江中药业股份有限公司 江西省南昌市 330096

余婧婷, 中级研究员, 主要从事肝脏、胃肠道疾病方面的基础研究.

作者贡献分布: 此课题由余婧婷和刘文君设计; 研究过程由余婧婷和程小英操作完成; 研究所用试剂由詹扬和李颖萌提供; 数据分析由余婧婷完成; 本论文由余婧婷完成.

通讯作者: 刘文君, 博士, 330096, 江西省南昌市高新开发区火炬大街788号, 江中药业股份有限公司. crjzliuwenjun@163.com

收稿日期: 2023-02-27

修回日期: 2023-03-31

接受日期: 2023-04-24

在线出版日期: 2023-05-08

Effects of Bifido, Yijunkang, Siliankang, and Golden Bifid on loperamide induced constipation

Jing-Ting Yu, Xiao-Ying Cheng, Yang Zhan, Ying-Meng Li, Wen-Jun Liu

Jing-Ting Yu, Xiao-Ying Cheng, Yang Zhan, Ying-Meng Li, Wen-Jun Liu, Jiangzhong Pharmaceutical Co., Ltd, Nanchang 330096, Jiangxi Province, China

Corresponding author: Wen-Jun Liu, Doctor, Jiangzhong Pharmaceutical Co., Ltd, No. 788 Huoju Street, Gaoxin District, Nanchang 330096, Jiangxi Province, China. crjzliuwenjun@163.com

Received: 2023-02-27

Revised: 2023-03-31

Accepted: 2023-04-24

Published online: 2023-05-08

Abstract

BACKGROUND

Constipation is a common gastrointestinal disorder and a risk factor for colorectal cancer. Probiotics are the most widely used microecological agents for the treatment

of constipation in clinical practice. Common intestinal microecological drugs include Bifido, Yijunkang, Siliankang, Golden Bifid, etc. They have different composition and may have different therapeutic effects on constipation.

AIM

To compare the effects of the four microecological agents in a rat model of constipation and to assess the effects of these probiotics on constipation-related indicators.

METHODS

Rats were randomly divided into six groups: Control group, model group, Bifido group, Yijunkang group, Siliankang group, and Golden Bifid group, with 10 rats in each group. The body weight, fecal quantity, shape, and water content, and intestinal transit rate of rats in each group were measured. Hematoxylin-eosin staining was performed to observe the pathological changes in the intestine of rats in each group. The expression level of intestinal mucin was analyzed by Alcian blue staining.

RESULTS

There were no significant changes in body weight and fecal water content of rats in each group. Compared to the model group, the quantity of feces ($P < 0.01$), intestinal transit rate ($P < 0.05$), intestinal mucosal thickness ($P < 0.01$), and mucin expression level ($P < 0.01$) were significantly increased in the Bifido group. Intestinal transit rate ($P < 0.05$) and mucin expression ($P < 0.001$) were significantly increased in the Yijunkang group. Increased intestinal transit rate and mucin level were observed in the Siliankang group ($P < 0.05$), and increased mucin expression was observed in the Golden Bifid group ($P < 0.01$).

CONCLUSION

The four microecological preparations improve constipation to varying degrees, of which Bifido has the best effect. Bifido

can significantly increase the quantity of feces and intestinal transit rate of constipation rats, increase the expression level of mucin, promote the secretion of intestinal mucus, improve gastrointestinal peristalsis, and relieve constipation related symptoms.

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

Key Words: Probiotics; Constipation; Loperamide; Intestinal flora; Bifido; Yijunkang; Siliankang; Golden bifid

Citation: Yu JT, Cheng XY, Zhan Y, Li YM, Liu WJ. Effects of Bifido, Yijunkang, Siliankang, and Golden Bifid on loperamide induced constipation. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2023; 31(9): 361-368
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i9/361.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i9.361>

摘要

背景

便秘是常见的胃肠道疾病,也是结直肠癌的危险因素。益生菌是临床使用最广泛的用于治疗便秘的微生物制剂,常见肠道微生物生态药品有贝飞达、益君康、思连康、金双歧等,它们的菌株组成成分不同,对便秘的治疗效果可能也不同。

目的

探究并比较这4种微生物制剂对便秘模型大鼠的作用,并评估这些益生菌对便秘相关指标的影响。

方法

将大鼠随机分为对照组(Control)、模型组(Model)、贝飞达组(Bifido)、益君康组(Yijunkang)、思连康组(Siliankang)和金双歧(Golden bifid)组,每组10只。测定各组大鼠的体重、粪便数量、形态、含水率及肠道推进率;HE染色观察各组大鼠肠道的病理学改变;阿尔新蓝染色分析肠道粘蛋白的表达水平。

结果

各组大鼠的体重及粪便含水率没有显著变化;相对于模型组,贝飞达组的粪便数量($P<0.01$)、肠道推进率($P<0.05$)、肠粘膜厚度($P<0.01$)、粘蛋白表达水平($P<0.01$)显著增加;益君康组肠道推进率($P<0.05$)和粘蛋白表达($P<0.001$)显著增加;思连康组的肠道推进率及粘蛋白水平增加($P<0.05$);金双歧组观察粘蛋白表达增加($P<0.01$)。

结论

这4种微生物制剂均被发现可以在不同程度上改善便秘,其中贝飞达的改善效果最佳。本研究结果表明,贝飞达可以显著增加便秘大鼠的粪便数量及肠道转运率,增加粘蛋白的表达水平,促进肠道粘液分泌,改善大鼠胃肠蠕动,缓解便秘相关症状。

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

关键词: 益生菌;便秘;洛哌丁胺;肠道菌群;贝飞达;益君康;思连康;金双歧

核心提要: 贝飞达、益君康、思连康和金双歧能改善洛哌丁胺诱导便秘模型大鼠的粪便数量及肠道推进率,且此作用与这些益生菌制剂增加粘蛋白表达有关。

文献来源: 余婧婷,程小英,詹扬,李颖萌,刘文君. 贝飞达、益君康、思连康及金双歧对洛哌丁胺导致便秘的影响. *世界华人消化杂志* 2023; 31(9): 361-368

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i9/361.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i9.361>

0 引言

便秘是世界范围内最常见的胃肠道疾病之一,据报道患病率为2%至30%,尤其是在老年人当中^[1,2]。便秘也是结直肠癌、肠易激综合征和其他胃肠道疾病的危险因素^[3]。结肠是培养肠道菌群的重要容器,众多研究已经揭示了这些肠道微生物群在人类健康中的重要作用。早在1998年,就有研究确定了便秘患者与健康人群的肠道微生物群存在显著差异^[4]。这些差异表明,便秘相关症状可能通过引入肠道菌群或修复肠道微环境的益生菌而得到缓解。

益生菌被定义为活的微生物,适当的补充益生菌可以改善宿主的健康。益生菌主要通过产生抗菌肽、同化膳食纤维、调节脂肪储存、调节黏膜免疫或调节肠道菌群发挥有益功能^[5]。人们越来越关注益生菌作为恢复或改善胃肠道转运的潜在药物。研究表明^[6,7],益生菌可以通过增加肠道蠕动和软化粪便稠度来减少全肠道转运时间并增加排便频率,从而改善便秘。

益生菌的效果因菌株而异^[8,9],由于便秘的多样性和复杂性,使用混合菌株可能比使用单一菌株更有效。贝飞达是长型双歧杆菌、嗜酸乳杆菌、粪肠球菌经适当配合而成的活菌制剂;益君康是由中国株嗜酸乳杆菌、日本株嗜酸乳杆菌、粪链球菌及枯草杆菌等四种菌粉组成的复方制剂;思连康是由婴儿双歧杆菌、嗜酸乳杆菌、粪肠球菌、蜡样芽孢杆菌组成的复方制剂;金双歧是由长型双歧杆菌、保加利亚乳杆菌和嗜热链球菌组成。这些益生菌制剂的各组分组成了一个在不同条件下都能生长、作用快而持久的联合菌群,服用后可以在肠道黏膜表面形成生物屏障,维持人体肠道正常的生理功能。

选择出在改善便秘方面表现优异的益生菌制剂,将为便秘患者提供便利。在本研究中,我们选择了市场上

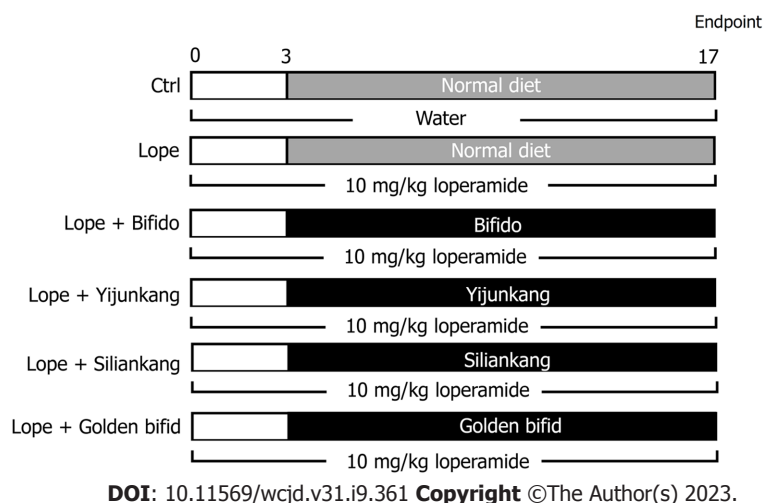


图 1 实验流程图. Ctrl: 对照; Loperamide、Lope: 洛哌丁胺; Bifido: 贝飞达; Yijunkang: 益君康; Siliankang: 思连康; Golden bifid: 金双歧; Normal diet: 正常饮食; Water: 水; Endpoint: 实验终点.

常见的几种益生菌制剂, 包括贝飞达、益君康、思连康和金双歧, 通过建立洛哌丁胺诱导的大鼠便秘模型, 并检测粪便参数、胃肠道转运率、肠粘膜厚度及结肠粘蛋白的表达, 来探究各益生菌制剂改善便秘的作用.

1 材料和方法

1.1 材料 贝飞达购自晋城海斯制药有限公司; 益君康购自通化金马药业集团股份有限公司; 思连康购自杭州远大生物制药有限公司; 金双歧购自内蒙古双奇药业股份有限公司; 伊文思蓝染色液(浓度1%)购自上海源叶生物科技有限公司. 盐酸洛哌丁胺(纯度 $\geq 98\%$)和羧甲基纤维素购自上海阿拉丁生化科技股份有限公司; HE染色试剂盒和阿尔新蓝染色液购自武汉赛维尔生物科技有限公司.

1.2 方法

1.2.1 便秘模型的建立及实验方案: 雄性SD大鼠, 体重(200-220) g, (6-8)周龄, 由浙江维通利华实验动物技术有限公司提供, 许可证号为SCXK(浙)2019-0001. 大鼠饲养在江中药业动物实验中心, 许可证号为SYXK(赣)2020-004, 于清洁级环境中饲养. 实验室温度(24 ± 2) $^{\circ}\text{C}$; 相对湿度(45-65%); 光照周期: 12 h(日)/12 h(夜). 所有动物实验均严格按照江中药业实验动物管理和伦理委员会的规定进行.

将60只(200-220) g雄性SD大鼠分为六组, 分别为对照组、模型组、贝飞达组、益君康组、思连康组和金双歧组, 每组10只. 采用10 mg/kg的洛哌丁胺造模, 每只大鼠以250 g为例按照2.5 mL灌胃, 连续造模17 d, 实验流程如图1所示. 于造模后的第4天模型组给予蒸馏水, 各给药干预组分别按照说明书中的人用最大剂量换算成大鼠的给药剂量, 即贝飞达为0.22 g/kg、益君康为0.31 g/

kg、思连康为0.47 g/kg和金双歧为0.62 g/kg, 连续给药至第17天, 即给药天数为14 d.

1.2.2 统计粪便数量: 在洛哌丁胺干预及给药期间每2 d收集一次粪便, 收集相同时间内各组大鼠的粪便, 计数.

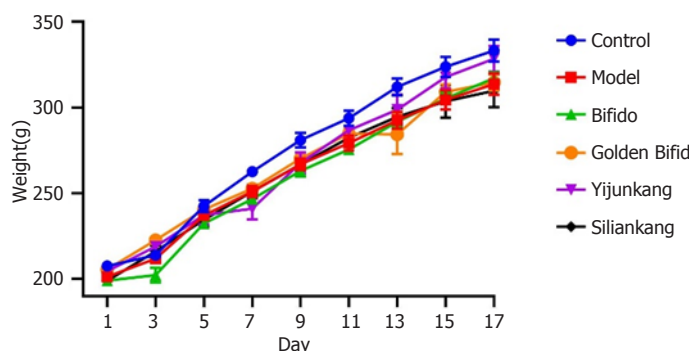
1.2.3 测量粪便含水率: 收集各组大鼠一定时间内的应激粪便, 称湿重; 60°C 恒温24 h烘干, 称干重. 按照公式计算: 粪便含水率 = (粪便湿重-粪便干重)/粪便湿重 $\times 100\%$.

1.2.4 伊文思蓝糊剂的配制: 8 g淀粉、16 g奶粉、8 g糖、5 g羧甲基纤维素和7 mL 1%伊文思蓝溶液溶于约250 mL蒸馏水中, 混匀后定容至300 mL的蓝色半固体糊状物.

1.2.5 测量肠道推进率: 实验终点大鼠禁食 12 h, 每只大鼠给予2 mL伊文思蓝糊剂灌胃, 20 min后处死解剖剥离大鼠的整个肠段, 放在玻璃平板上, 测定幽门至回盲部全长及幽门到伊文思蓝前沿的距离, 用公式计算推进百分率: 肠道推进率% = 蓝色前端与幽门的距离/小肠全长 $\times 100\%$.

1.2.6 组织病理学分析: 大鼠结肠组织用生理盐水清洗, 放入4%组织固定液中固定、脱水、透明、浸蜡、包埋, 制成蜡块和石蜡切片. 这些石蜡切片用苏木精和伊红(Servicebio, China)染色. 在光学显微镜(Leica Microsystems, Switzerland)下观察这些切片的形态特征. 对于粘蛋白的定位, 采用阿尔新蓝(Servicebio, China)染色, 在光学显微镜下观察阿尔新蓝的隐窝形态特征. 使用Image Pro软件对每个样本至少5个视野进行分析.

统计学处理 数据用平均值 $\pm$ 标准误(mean $\pm$ SE)表示, 采用单因素方差(One-way ANOVA)分析, 然后以



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i9.361 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 2 益生菌制剂对体重变化的影响. Control: 正常组; Model: 模型组; Bifido: 贝飞达组; Yijunkang: 益君康组; Siliankang: 思连康组; Golden Bifid: 金双歧组.

Dunnet法作组间两两比较. 分析结果以 $P<0.05$ 认为差异具有统计学意义, $P<0.001$ 认为具有极显著性差异. 所有数据均采用GraphPad Prism 8.0统计软件包进行分析.

2 结果

2.1 益生菌制剂对体重变化的影响 在整个实验过程中, 每隔一天进行大鼠称重, 将体重数据绘制成折线图. 如图2所示, 正常组大鼠体重上升最快, 各给药组和模型组大鼠的体重上升速度较慢, 但与正常组相比差别不大, 各组没有统计学差异.

2.2 益生菌制剂对粪便参数的影响 粪便颗粒数被用作评价便秘缓解常见指标, 图3A显示, 洛哌丁胺致便秘后的模型组与对照组相比, 粪便颗粒数减少, 有显著差异. 相比于模型组, 贝飞达和益君康的摄入可以增加粪便排泄数量, 并具有显著性差异. 至于思连康和金双歧组, 粪便数量虽然比模型组多, 但无统计学意义.

图3B是分别是正常组、模型组、贝飞达组、益君康组、思连康组以及金双歧组大鼠在10 min内排出粪便的代表性图片. 正常组大鼠的粪便形状多呈长条形, 颗粒较大; 而模型组大鼠的粪便小而短, 符合便秘的特征. 而分别给予贝飞达、益君康、思连康和金双歧之后, 短小的粪便状态均得以一定的改善, 其中以贝飞达组改善效果最佳.

不同组大鼠的粪便样品的粪便含水率如图3C, 模型组的粪便含水率(57.0%)低于正常组(65.8%), 二者没有显著差异, 思连康(63.2%)和金双歧(60.7%)的粪便含水率高于模型组, 均无统计学意义.

2.3 益生菌制剂对肠道推进率的影响 图4显示的是各组大鼠的肠道推进率, 从图中可以看到, 模型组大鼠(60.6%)的肠道推进率显著低于正常组(68.8%), 表明洛哌丁胺可减慢肠道蠕动. 与模型组相比, 贝飞达干预组(67.0%)和思连康干预组(67.8%)的肠道推进率增加, 具

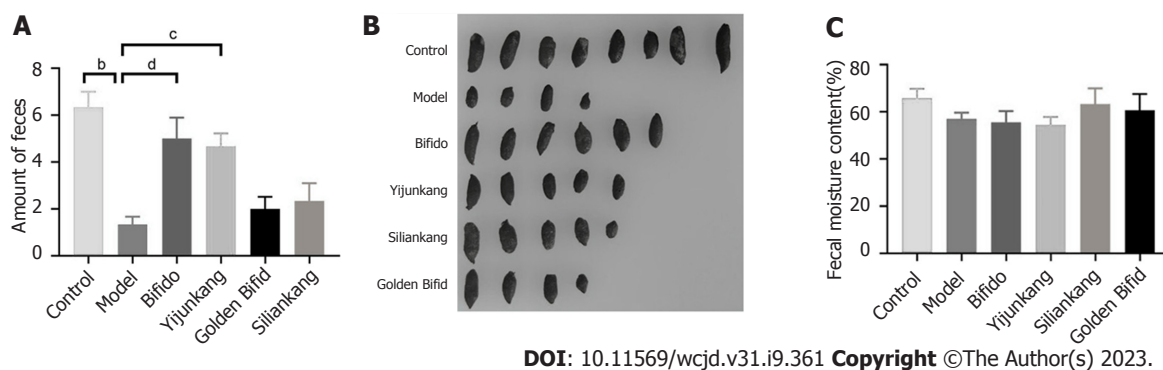
有显著性差异, 表明贝飞达和思连康可以促进肠道蠕动. 另外, 虽然金双歧(63.1%)和益君康(64.4%)干预组的大鼠肠道推进率均高于模型组, 但没有统计学意义.

2.4 益生菌制剂对结肠病理结构及粘蛋白表达的影响 基于上述初步结果, 为了进一步观察益生菌制剂对肠粘膜的影响, 采用苏木精和伊红染色观察肠道形态特征(图5A), 相比于正常组, 模型组大鼠结肠上皮细胞排列紊乱, 杯状细胞大量破裂, 粘膜层褶皱减少, 肠道损伤严重. 经不同益生菌干预后, 贝飞达组和思连康组较模型组肠黏膜形态部分恢复. 对结肠粘膜厚度进行统计(图5B), 模型组的肠道粘膜厚度显著低于正常组($P<0.01$); 诱导便秘后, 仅贝飞达组(186 μm)的肠道粘膜厚度明显高于模型组($P<0.05$), 而益君康(162 μm)、思连康(167 μm)以及金双歧(178 μm)组与模型组相比虽有增加, 但无统计学差异.

为了观察排便刺激作用是否伴随着隐窝的变化, 使用光学显微镜观察阿尔新蓝染色后的分泌粘液的细胞, 即隐窝细胞(图5C), 并对蓝色区域的面积进行统计(图5D). 观察到正常组隐窝杯状细胞中的粘蛋白染色规律地集中在结肠中, 而模型组中由于杯状细胞的缺失, 蓝色面积减少, 隐窝细胞面积明显小于正常组($P<0.001$). 相反, 与模型组相比, 贝飞达($P<0.01$)、益君康($P<0.001$)、思连康($P<0.05$)及金双歧($P<0.01$)组均观察隐窝细胞面积的增加.

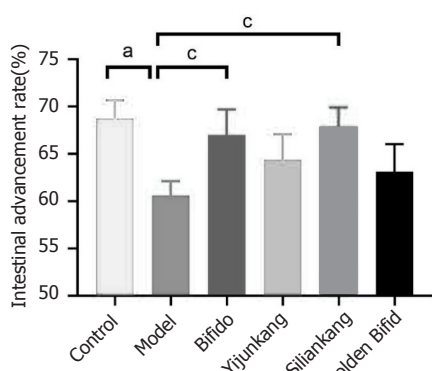
3 讨论

便秘是一种非常普遍的胃肠道疾病, 在世界范围内常有发生, 严重损害患者生活质量. 同时便秘可导致病菌在结肠积聚, 增加胃肠道疾病风险, 如肠易激综合征^[10]和结直肠癌^[11]. 肠道菌群与人类健康息息相关, 参与人体的吸收、代谢及免疫功能^[12], 便秘患者体内的肠道菌群往往发生了重大改变. 因此, 补充益生菌制剂对于改善便秘是必要的. 有文献报道, 腹部按摩联合贝飞达可以有效预防



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i9.361 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 3 益生菌制剂对粪便参数的影响. A: 各组大鼠相同时间内的粪便数量; B: 各组大鼠相同时间内的粪便的代表图片; C: 各组大鼠的粪便含水率(数据以每组的平均值 $\pm$ SEM表示). 与正常组相比, $^bP<0.001$; 与模型组相比, $^cP<0.05$, $^dP<0.01$. Control: 正常组; Model: 模型组; Bifido: 贝飞达组; Yijunkang: 益君康组; Siliankang: 思连康组; Golden Bifid: 金双歧组; Amount of feces: 粪便数量; Fecal moisture content: 粪便含水率.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i9.361 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 4 实验终点时各组大鼠的肠道推进率. 数据以每组的平均值 $\pm$ SEM表示, 与正常组相比, $^aP<0.01$; 与模型组相比, $^cP<0.05$. Control: 正常组; Model: 模型组; Bifido: 贝飞达组; Yijunkang: 益君康组; Siliankang: 思连康组; Golden Bifid: 金双歧组; Intestinal advancement rate: 肠道推进率.

化疗后的便秘症状^[13]. 益君康多用于治疗腹泻^[14]、消化不良等症状^[15], 未见有便秘相关报道. 思连康则多见于与其他药物联用来改善便秘^[16-18]. 金双歧可见便秘^[19]及腹泻型肠易激相关报道^[20], 此外, 金双歧还可以减轻大肠杆菌K1诱导的粘蛋白缺失^[21], 从而保护肠粘膜屏障. 以上可知, 除益君康未见便秘相关报道, 虽然贝飞达、思连康和金双歧均有与便秘相关报道, 但这些制剂对于改善便秘的效果没有直观的比较. 本研究通过建立洛哌丁胺诱导的大鼠便秘模型, 评价这四种益生菌制剂对便秘的改善作用.

在本研究中, 通过检测大鼠的体重变化、粪便参数、肠道推进率及结肠的病理结构和粘蛋白表达, 来评价各益生菌制剂对便秘的效果. 结果显示各组大鼠在造模和益生菌干预期间体重没有明显变化, 但在某种程度上说明了洛哌丁胺诱导便秘的大鼠对这些益生菌制剂有较好的耐受能力. 关于粪便参数, 粪便数量、粪便含水率及粪便颗粒状态均能够反应便秘的严重程度, 本研究证明, 贝飞达和益君康能够显著增加大鼠的排便数量, 此外, 贝飞达还能较好地改善粪便状态. 以上结果说明,

贝飞达和益君康在改善粪便数量和质量方面优于思连康和金双歧.

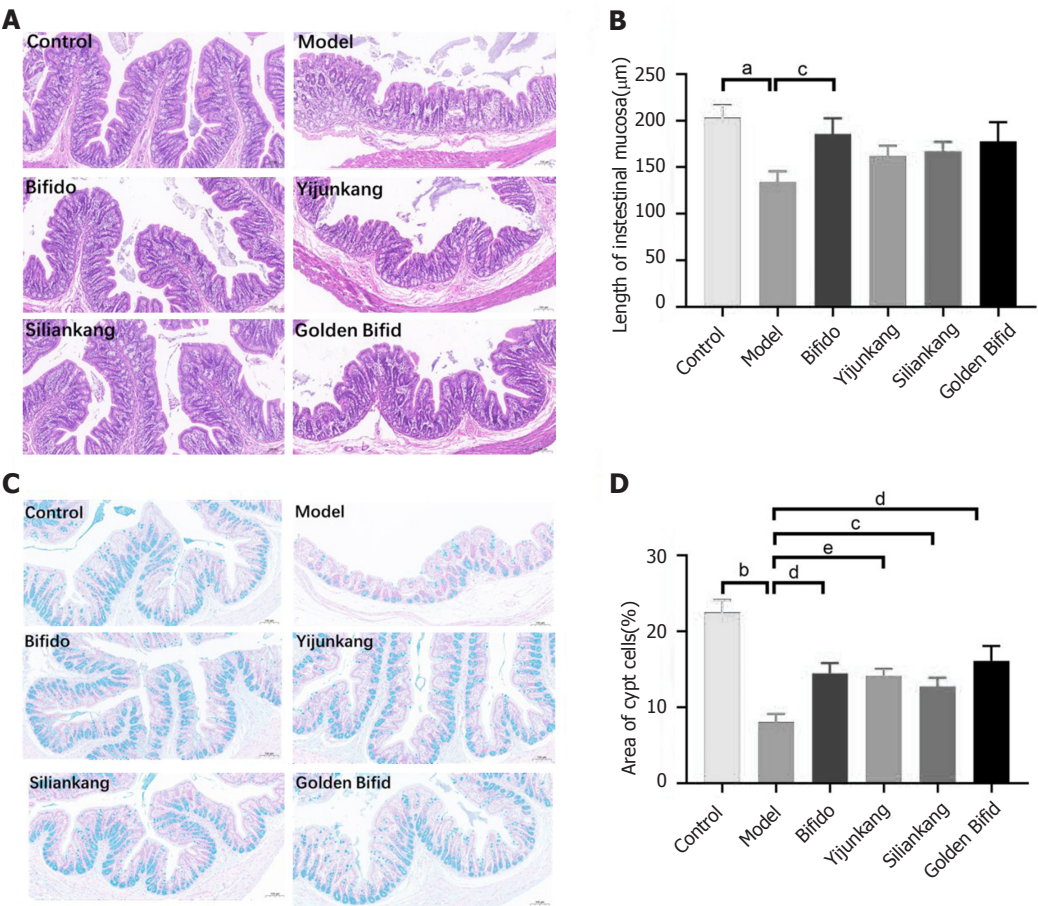
关于粪便含水率, 很多研究采用的是收集大鼠在一段时间内的粪便, 笔者认为在实际操作过程中, 便秘的大鼠较难在短时间内排出足够数量的粪便用于统计, 暴露在空气中的粪便, 其含水率会随着时间的延长而降低, 并且这种变化受到实验环境及粪便大小等多种因素影响, 为非线性变化. 在长时间等待大鼠排便过程中, 实际测得粪便含水率会受到影响. 本研究中, 笔者首次采用大鼠应激粪便粪用于检测粪便含水率, 即通过按摩、刺激大鼠肛门附近位置, 使大鼠能够在短时间内排出足够数量的粪便用于统计. 与他人研究结果不同的是, 本研究显示这四种益生菌制剂对应激粪便含水率无影响; 此外, 早期研究表明^[22]洛哌丁胺在基础条件下不影响水的吸收, 我们猜测洛哌丁胺造成的便秘不改变粪便的含水率.

良好的肠道运动可以促进排便, 而肠道运动能力可以通过肠道推进率来确认. 本研究发现贝飞达和思连康具有显著促进肠道推进率的作用, 说明贝飞达和思连康

表 1 各益生菌制剂对便秘指标的显著性差异

	体重	粪便含水率	粪便数量	肠道推进率	粘膜厚度	隐窝面积
贝飞达	—	—	^d	^c	^c	^d
益君康	—	—	^c	—	—	^e
思连康	—	—	—	^c	—	^c
金双歧	—	—	—	—	—	^d

^c*P*<0.05. ^d*P*<0.01. ^e*P*<0.001.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i9.361 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 5 益生菌制剂对结肠病理结构及粘蛋白表达的影响。A: 结肠组织H&E染色; B: 结肠粘膜厚度; C: 结肠组织阿尔新蓝染色; D: 结肠隐窝面积。比例尺: 100×; 数据以每组的平均值±SEM表示。与正常组相比, ^a*P*<0.01, ^b*P*<0.001; 与模型组相比, ^c*P*<0.05, ^d*P*<0.01, ^e*P*<0.001。Control: 正常组; Model: 模型组; Bifido: 贝飞达组; Yijunkang: 益君康组; Siliankang: 思连康组; Golden Bifid: 金双歧组; Length of instestinal mucosa: 粘膜厚度; Area of cypt cells: 隐窝细胞面积。

可以通过增加胃肠蠕动改善便秘。组织学分析被广泛用于证明便秘动物肠道的显著变化。本研究表明贝飞达可以显著改善洛哌丁胺造成的肠粘膜受损, 虽然益君康、思连康和金双歧也可以在一定程度上改善肠道损伤, 但没有观察到显著差异。阿尔新蓝用于染色隐窝细胞, 这些细胞参与粘蛋白的产生, 粘蛋白是管腔粘液的主要成分, 可保护结肠粘膜免受机械和化学损伤^[23]。洛哌丁胺能减少隐窝细胞中粘蛋白的合成和储存^[24]。本研究发现,

这四种益生菌制剂均能够可以改善粘蛋白的产生, 减少结肠粘膜暴露于潜在的风险因素, 降低粘膜损伤。

4 结论

如表1所示, 在四种益生菌制剂中, 发现贝飞达、益君康、思连康均能改善一些便秘指标, 其中贝飞达具有最优的改善效果。结果显示, 贝飞达和益君康可以改善一些粪便参数; 贝飞达和思连康可提高推进率, 改善排泄

功能; 初步探究机制发现, 这些益生菌制剂均可以保护杯状细胞、改善结肠粘蛋白的表达。

文章亮点

实验背景

便秘是一种常见的胃肠功能紊乱的疾病, 长期便秘影响人们的生活质量。研究表明益生菌可以良好地改善缓解便秘的症状, 但目前市场上益生菌制剂众多, 且疗效不一。

实验动机

从市场中常见的几种益生菌制剂中筛选出具有较好改善便秘症状的潜在益生菌制剂。

实验目标

探究贝飞达、益君康、思连康、金双歧在洛哌丁胺诱导的大鼠便秘模型中的作用及潜在的机制。

实验方法

建立洛哌丁胺诱导的大鼠便秘模型, 并给予贝飞达、益君康、思连康、金双歧治疗, 收集大鼠的粪便和结肠组织, 通过大鼠体重、粪便数量、粪便含水率、肠道推进率、H&E染色及阿尔新蓝染色评估这些益生菌制剂在便秘大鼠中能否发挥有益作用。

实验结果

贝飞达可以增加便秘大鼠的粪便数量和肠道推进率, 并且增加了粘膜厚度及隐窝面积。益君康可以增加便秘大鼠的粪便数量以及肠隐窝面积。思连康可以增加大鼠的肠道推进率及肠隐窝面积。金双歧可以增加肠隐窝面积。

实验结论

贝飞达、益君康、思连康、金双歧均能改善便秘大鼠的一些指标, 其中以贝飞达改善效果最佳。

展望前景

本研究可以为便秘患者挑选择益生菌制剂提供了一定的参考。

5 参考文献

- Dimidi E, Christodoulides S, Fragkos KC, Scott SM, Whelan K. The effect of probiotics on functional constipation in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2014; 100: 1075-1084 [PMID: 25099542 DOI: 10.3945/ajcn.114.089151]
- Koebnick C, Wagner I, Leitzmann P, Stern U, Zunft HJ. Probiotic beverage containing *Lactobacillus casei* Shirota improves gastrointestinal symptoms in patients with chronic constipation. *Can J Gastroenterol* 2003; 17: 655-659 [PMID: 14631461 DOI: 10.1155/2003/654907]

- Shimotoyodome A, Meguro S, Hase T, Tokimitsu I, Sakata T. Decreased colonic mucus in rats with loperamide-induced constipation. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* 2000; 126: 203-212 [PMID: 10936760 DOI: 10.1016/s1095-6433(00)00194-x]
- Zoppi G, Cinquetti M, Luciano A, Benini A, Muner A, Bertazzoni Minelli E. The intestinal ecosystem in chronic functional constipation. *Acta Paediatr* 1998; 87: 836-841 [PMID: 9736230 DOI: 10.1080/080352598750013590]
- Ku S, Park MS, Ji GE, You HJ. Review on Bifidobacterium bifidum BGN4: Functionality and Nutraceutical Applications as a Probiotic Microorganism. *Int J Mol Sci* 2016; 17 [PMID: 27649150 DOI: 10.3390/ijms17091544]
- Eskesen D, Jespersen L, Michelsen B, Whorwell PJ, Müller-Lissner S, Morberg CM. Effect of the probiotic strain bifidobacterium animalis subsp. Lactis, bb-12, on defecation frequency in healthy subjects with low defecation frequency and abdominal discomfort: A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Br J Nutr* 2015; 114: 1638-1646 [PMID: 26382580 DOI: 10.1017/S0007114515003347]
- Wojtyniak K, Szajewska H. Systematic review: probiotics for functional constipation in children. *Eur J Pediatr* 2017; 176: 1155-1162 [PMID: 28762070 DOI: 10.1007/s00431-017-2972-2]
- Presti I, D'Orazio G, Labra M, La Ferla B, Mezzasalma V, Bizzaro G, Giardina S, Michelotti A, Tursi F, Vassallo M, Di Gennaro P. Evaluation of the probiotic properties of new *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* strains and their in vitro effect. *Appl Microbiol Biotechnol* 2015; 99: 5613-5626 [PMID: 25744647 DOI: 10.1007/s00253-015-6482-8]
- Aloisio I, Santini C, Biavati B, Dinelli G, Cencič A, Chingwaru W, Mogna L, Di Gioia D. Characterization of *Bifidobacterium* spp. strains for the treatment of enteric disorders in newborns. *Appl Microbiol Biotechnol* 2012; 96: 1561-1576 [PMID: 22588500 DOI: 10.1007/s00253-012-4138-5]
- Heidelbaugh JJ, Stelwagon M, Miller SA, Shea EP, Chey WD. The spectrum of constipation-predominant irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: US survey assessing symptoms, care seeking, and disease burden. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 580-587 [PMID: 25781368 DOI: 10.1038/ajg.2015.67]
- Guérin A, Mody R, Fok B, Lasch KL, Zhou Z, Wu EQ, Zhou W, Talley NJ. Risk of developing colorectal cancer and benign colorectal neoplasm in patients with chronic constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 83-92 [PMID: 24832002 DOI: 10.1111/apt.12789]
- Marchesi JR, Adams DH, Fava F, Hermes GD, Hirschfield GM, Hold G, Quirashi MN, Kinross J, Smidt H, Tuohy KM, Thomas LV, Zoetendal EG, Hart A. The gut microbiota and host health: a new clinical frontier. *Gut* 2016; 65: 330-339 [PMID: 26338727 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309990]
- 李昌跃, 田正良. 腹部按摩联合贝飞达预防急性白血病患者化疗后便秘的效果观察. *中国社区医师* 2016; 32: 107-108
- 郭继兵. 复方嗜酸乳杆菌片治疗慢性腹泻疗效观察. *中国药师* 2010; 13: 1801-1802
- 周巧芳. 益君康治疗儿童功能性消化不良27例临床观察. *中国医药指南* 2013; 11: 170-171 [DOI: 10.15912/j.cnki.gocm.2013.27.384]
- 张钧侠. 思连康、中药煮散剂联合应用于小儿便秘治疗中的效果探讨. *中国医药指南* 2017; 15: 57-58 [DOI: 10.15912/j.cnki.gocm.2017.31.042]
- 肖少华. 曲美布汀联合思连康治疗功能性便秘的临床疗效及安全性分析. *大家健康(学术版)* 2015; 9: 159-160
- 张永春. 通便汤联合思连康治疗婴幼儿功能性便秘38例. *山东中医药大学学报* 2015; 39: 144-145 [DOI: 10.16294/j.cnki.1007-659x.2015.02.015]
- 邓孝智, 谢晓丽. 双歧杆菌三联活菌联合乳糖对儿童功能性便秘的疗效. *中国微生态学杂志* 2020; 32: 1154-1156+1161 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.202010009]

- 20 周素芳, 徐思姪, 杨景林, 吴文尧, 王敏. 参苓固肠颗粒联合金双歧治疗腹泻型肠易激综合征脾胃虚弱的临床疗效观察. *中国微生态学杂志* 2016; 28: 795-798 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201607012]
- 21 Zeng Q, He X, Puthiyakunnon S, Xiao H, Gong Z, Boddu S, Chen L, Tian H, Huang SH, Cao H. Probiotic Mixture Golden Bifido Prevents Neonatal *Escherichia coli* K1 Translocation via Enhancing Intestinal Defense. *Front Microbiol* 2017; 8: 1798 [PMID: 28979247 DOI: 10.3389/fmicb.2017.01798]
- 22 Hughes S, Higgs NB, Turnberg LA. Loperamide has antisecretory activity in the human jejunum in vivo. *Gut* 1984; 25: 931-935 [PMID: 6590431 DOI: 10.1136/gut.25.9.931]
- 23 Faderl M, Noti M, Corazza N, Mueller C. Keeping bugs in check: The mucus layer as a critical component in maintaining intestinal homeostasis. *IUBMB Life* 2015; 67: 275-285 [PMID: 25914114 DOI: 10.1002/iub.1374]
- 24 Shimotoyodome A, Meguro S, Hase T, Tokimitsu I, Sakata T. Sulfated polysaccharides, but not cellulose, increase colonic mucus in rats with loperamide-induced constipation. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 1482-1489 [PMID: 11478500 DOI: 10.1023/a:1010644021888]

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)。

术前全身炎症反应指数及预后营养指数对表浅型食管鳞癌患者预后的预测价值

王晶, 丁雪丽, 田字彬

王晶, 丁雪丽, 田字彬, 青岛大学附属医院消化内科 山东省青岛市 266000

王晶, 硕士, 研究方向为消化道早期肿瘤。

作者贡献分布: 王晶主要负责该研究的数据收集、数据分析及论文的撰写; 丁雪丽负责论文的修改; 田字彬负责方案设计。

通讯作者: 田字彬, 博士, 主任医师, 266000, 山东省青岛市市南区江苏路16号, 青岛大学附属医院消化内科. tianzb@qdu.edu.cn

收稿日期: 2023-03-11

修回日期: 2023-04-06

接受日期: 2023-04-23

在线出版日期: 2023-05-08

Value of preoperative systemic inflammatory response index and prognostic nutritional index in predicting prognosis of patients with superficial esophageal squamous cell carcinoma

Jing Wang, Xue-Li Ding, Zi-Bin Tian

Jing Wang, Xue-Li Ding, Zi-Bin Tian, Department of Gastroenterology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266000, Shandong Province, China

Corresponding author: Zi-Bin Tian, PhD, Chief Physician, Department of Gastroenterology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, No. 16 Jiangsu Road, Shinan District, Qingdao 266000, Shandong Province, China. tianzb@qdu.edu.cn

Received: 2023-03-11

Revised: 2023-04-06

Accepted: 2023-04-23

Published online: 2023-05-08

Abstract

BACKGROUND

The treatment of superficial esophageal squamous cell

carcinoma (SESCC) is mainly based on endoscopic and surgical procedures. For some patients, surgical treatment alone is associated with a poor prognosis. How to screen out patients with poor prognosis and give appropriate intervention is a challenge for clinicians. Therefore, it is very important to find more convenient and effective prognostic indicators for the survival of patients to guide further treatment.

AIM

To evaluate the prognostic value of peripheral blood systemic inflammatory response index (SIRI) and prognostic nutritional index (PNI) in patients with SESCO.

METHODS

The clinical, biochemical, and pathological data of 122 patients with SESCO were retrospectively analyzed. The optimal cut-off values of SIRI and PNI were determined using the receiver operating characteristic (ROC) curve. According to the optimal cut-off values of SIRI and PNI, the patients were divided into a low SIRI group and a high SIRI group, and a low PNI group and a high PNI group. The Kaplan-Meier (K-M) method was used for survival analysis, and the Log-rank method was used to evaluate the difference between groups. COX univariate and multivariate regression analyses were performed to determine the predictive factors for the prognosis of patients with SESCO.

RESULTS

The overall survival time of patients in the low SIRI group was significantly longer than that of patients in the high SIRI group ($P = 0.001$). The overall survival time of patients in the high PNI group was significantly longer than that of patients in the low PNI group ($P = 0.014$). Preoperative SIRI and PNI were identified to be independent risk factors for the overall survival of patients with SESCO.

CONCLUSION

Preoperative SIRI and PNI are simple and reliable biomarkers for predicting the prognosis of patients with SESCC.

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

Key Words: Systemic inflammatory response index; Prognostic nutritional index; Superficial esophageal squamous cell carcinoma; Prognosis

Citation: Wang J, Ding XL, Tian ZB. Value of preoperative systemic inflammatory response index and prognostic nutritional index in predicting prognosis of patients with superficial esophageal squamous cell carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2023; 31(9): 369-376

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i9/369.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i9.369>

摘要

背景

表浅型食管鳞癌(superficial esophageal squamous cell carcinoma, SESCC)患者的治疗以内镜和外科手术为主。对于部分患者来说,单一的手术治疗预后欠佳。如何筛选出预后不良的患者并给予适当的干预是临床医生面临的难题。因此,寻找更便利更有效的预后预测指标对于患者的生存期和进一步治疗至关重要。

目的

探讨术前外周血全身炎症反应指数(systemic inflammation response index, SIRI)及预后营养指数(prognostic nutritional index, PNI)对SESCC患者预后的预测价值。

方法

回顾性分析122例SESCC患者的临床、影像及病理等资料。通过ROC曲线确定SIRI及PNI的最佳截断值,将其分为低SIRI组和高SIRI组,低PNI组和高PNI组, Kaplan-Meier法分析生存曲线, Log-rank法比较验证组间生存差异。COX单因素和多因素回归分析SESCC患者术后预后的影响因素。

结果

低SIRI组的总生存时间高于高SIRI组,差异具有统计学意义($P = 0.001$);高PNI组的总生存时间高于低PNI组,差异具有统计学意义($P = 0.014$)。术前SIRI、PNI是影响患者总生存期的独立危险因素。

结论

术前SIRI和PNI是预测SESCC患者预后简单可靠的生物标志物。

Group Inc. All rights reserved.

关键词: 全身炎症反应指数; 预后营养指数; 表浅型食管鳞癌; 预后

核心提要: 术前外周血全身炎症反应指数及预后营养指数与表浅型食管鳞癌(superficial esophageal squamous cell carcinoma, SESCC)患者的总生存期显著相关,对预测SESCC患者预后具有重要价值。

文献来源: 王晶, 丁雪丽, 田宇彬. 术前全身炎症反应指数及预后营养指数对表浅型食管鳞癌患者预后的预测价值. *世界华人消化杂志* 2023; 31(9): 369-376

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i9/369.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i9.369>

0 引言

食管癌是临床常见的恶性肿瘤之一,2020年全球新发食管癌约57.2万例,死亡病例约50.9万例,其全球发病率及死亡率分别居第7位及第6位^[1]。我国是食管癌高发国家,病理类型以鳞癌为主^[2]。表浅型食管鳞癌(superficial esophageal squamous cell carcinoma, SESCC)是指肿瘤局限于粘膜层或粘膜下层的鳞状细胞癌,无论是否存在淋巴结转移^[3]。随着内镜技术的发展及人民群众健康意识的提高,我国SESCC的发现率明显提高^[4]。我国2020年食管癌诊疗指南提出对于SESCC患者的治疗以内镜和外科手术为主^[5]。以往对于SESCC患者预后的预测通常基于肿瘤浸润深度-淋巴结转移-远处转移分期(TNM分期),但有相同TNM分期的患者术后的预后仍存在较大差异^[6],且评估TNM分期需要依赖于影像、内镜、病理等检查,具有侵入性、花费大、耗时长等缺点。对于部分患者来说,单一的手术治疗预后欠佳^[7]。如何筛选出预后不良的患者并给予适当的干预是临床医生面临的难题。因此,寻找更便利更有效的预后预测指标对于患者的生存期和进一步治疗至关重要。

炎症在肿瘤的发生、增殖和迁移中起着重要作用^[8]。近年来,炎性生物标志物已成为肿瘤研究的热点。既往研究表明多种炎性生物标志物如中性粒细胞/淋巴细胞比率、血小板/淋巴细胞比率和单核/淋巴细胞比率是预测患者预后的有效指标^[9-11]。但这些指标只包含两种免疫炎症细胞,预测效果欠佳。全身炎症反应指数(systemic inflammation response index, SIRI)是以中性粒细胞、单核细胞、淋巴细胞计数为基础的新的复合型炎症标志物,已被证实与多种恶性肿瘤等的预后有关^[12-14]。既往已有研究证实SIRI与进展期食管癌患者预后有关^[15]。

食管癌患者受进食的影响,比起其他患者来说更容

易发生营养不良, 营养不良会影响患者的治疗耐受性和预后^[16]. 因此, 全身营养状况在食管癌患者的预后中具有重要价值. 预后营养指数(prognostic nutritional index, PNI)是基于血清白蛋白和淋巴细胞计数的标志物, 用于评估癌症患者营养状况的新指标, 已被发现与乳腺癌、肺癌、膀胱癌等的预后有关^[17-19]. 我研究团队前期研究也发现PNI与进展期食管癌的预后有关^[20].

越来越多的证据表明SIRI和PNI反映了免疫炎症反应和全身营养水平, 能准确预测癌症患者的预后, 尤其是对于许多无手术机会、选择放化疗的进展期食管癌患者, 采用炎症及营养指标预测预后更加方便快捷. 但术前SIRI、PNI对SESCC患者预后是否有影响尚无报道. 本研究在前期研究基础上进一步分析SESCC患者的临床、病理资料和预后情况, 探讨术前SIRI及PNI对患者预后的预测价值.

1 材料和方法

1.1 材料 以2013-01/2021-10于青岛大学附属医院行外科手术的122例SESCC患者为研究对象进行回顾性分析. 纳入标准: (1)经内镜及病理诊断为SESCC; (2)行食管癌根治性手术; (3)临床资料完整; (4)无其他急慢性炎症性疾病. 排除标准: (1)术前未接受放化疗; (2)患有其他恶性肿瘤; (3)继发性食管癌或食管癌复发; (4)患有其他影响生存的疾病或失访(图1). 本研究已获得青岛大学附属医院伦理委员会批准(伦理审批号: QYFYWZLL27183), 所有患者知情同意.

1.2 方法

1.2.1 临床资料: 通过青岛大学附属医院医渡云数据库收集患者的人口学资料、病史、实验室检查结果(外周血淋巴细胞计数、单核细胞计数、血小板计数、白蛋白等)、影像学资料以及手术病理等资料.

1.2.2 分组: $SIRI = (\text{中性粒细胞计数} \times \text{单核细胞计数}) / \text{淋巴细胞计数}$, $PNI = \text{白蛋白}(\text{g/L}) + 5 \times \text{中性粒细胞计数} (\times 10^9/\text{L})$. 根据最佳截断值将其分别分为高、低SIRI及PNI组. 根据体质量指数(body mass index, BMI)将入选患者分为消瘦组($BMI < 18.5 \text{ kg/m}^2$)和非消瘦组($BMI \geq 18.5 \text{ kg/m}^2$). 根据第八版美国癌症联合委员会和国际癌症控制联盟制订的TNM分期^[21]将肿瘤位置分为上段、中段和下段, 将大体类型分为隆起型、平坦型和凹陷型, 将分化程度分为未分化、高分化、中分化和低分化, 将浸润深度分为粘膜层和粘膜下层. 根据肿瘤大小分为 $\leq 2 \text{ cm}$ 和 $> 2 \text{ cm}$.

1.2.3 随访: 采用门诊、电话等方式对术后患者进行随访, 明确其生存状态. 随访截止时间为2022-08或患者死亡, 中位随访时间为54 mo. 总生存期(overall survival, OS)

定义为从手术之日起至任何原因导致患者死亡或随访结束的时间.

统计学处理 采用SPSS 26.0对患者资料进行统计学分析. 通过ROC曲线分析确定SIRI、PNI的最佳截断值, 根据最佳截断值将计量资料转换为二分类资料; 计数资料以例数/%表示, 计量资料以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 比较采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法; 生存分析采用Kaplan-Meier法, 组间比较采用Log-rank检验; 采用COX比例风险回归模型进行单因素和多因素分析以确定与OS相关的预后因素. $^*P < 0.05$ 提示差异有统计学意义.

2 结果

2.1 临床特征 SESC患者共122例, 男性109例(89.3%), 女性13例(10.7%), 平均年龄(59.6 ± 6.9)岁(44-79)岁. $BMI < 18.5 \text{ kg/m}^2$ 者114例(93.4%), $BMI \geq 18.5 \text{ kg/m}^2$ 者8例(6.6%); T_{1a} 41例(33.6%), T_{1b} 81例(66.4%). 肿瘤部位、肿瘤大小、大体类型、分化程度、有无脉管浸润、有无周围神经浸润等临床资料如表1所示.

2.2 低SIRI组和高SIRI组、低PNI组和高PNI组的生存分析 本研究的随访时间为1 mo-114 mo, 中位随访时间为54 mo. 其中27例(22.13%)患者死亡. 低SIRI组和高SIRI组患者的5年生存率分别为85.1%、68.1%, Kaplan-Meier分析结果显示低SIRI组的OS高于高SIRI组, 差异具有统计学意义($^*P = 0.001$); 低PNI组和高PNI组患者的5年生存率分别为72.3%、93.1%, 高PNI组的OS高于低PNI组, 差异具有统计学意义($^*P = 0.014$), 结果见图2和3. Spearman相关性分析显示, SIRI和OS呈负相关(相关系数: -0.244), PNI与OS呈正相关(相关系数: 0.152).

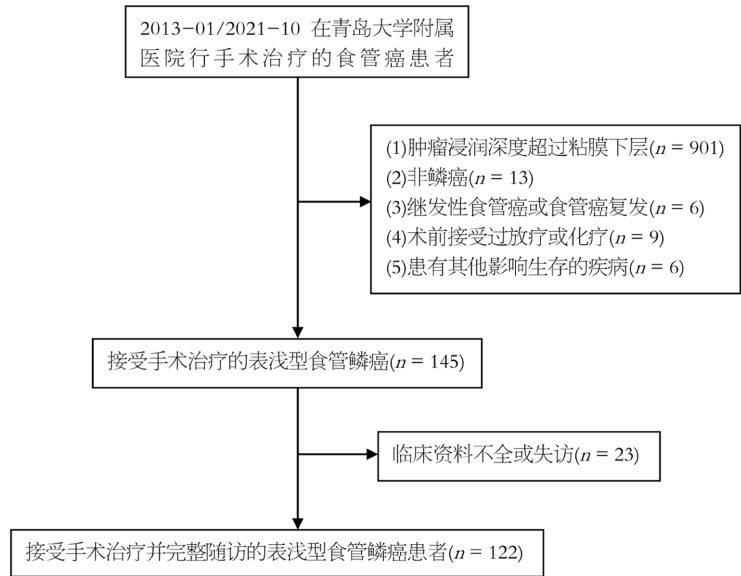
2.3 影响SESCC患者预后的COX单因素及多因素分析 COX单因素分析结果显示, 术前SIRI、PNI与病人的OS相关($^*P < 0.05$). 将以上指标纳入COX多因素分析, 结果显示术前SIRI、PNI是影响病人OS的独立危险因素($^*P < 0.05$)(见表2和3).

3 讨论

炎症细胞作为肿瘤微环境的组成部分之一, 在恶性肿瘤的发生发展过程中发挥着重要的作用^[22]. 越来越多的证据表明, 炎症细胞介导的炎症反应促进了肿瘤的发生、发展和转移^[23,24]. 浸润于肿瘤微环境中的中性粒细胞又称为肿瘤相关中性粒细胞, 可以通过调控其他免疫细胞的功能、中性粒细胞外诱捕网的形成和极化状态等方式影响肿瘤的形成和发展^[25]. 单核细胞是肿瘤相关巨噬细胞的主要来源可以促进肿瘤细胞的侵袭和血管生成, 抑制免疫监视^[26]. 淋巴细胞是参与抗肿瘤免疫反应的

表 1 一般临床特征

项目	例数	n%
肿瘤部位		
上	6	4.9
中	50	41
下	66	54.1
肿瘤大小		
≤2 cm	72	59
>2 cm	50	41
病灶数目		
单发	108	88.5
多发	14	11.5
大体类型		
隆起型	66	54.1
平坦型	39	32
凹陷型	17	13.9
分化程度		
高分化	29	23.8
中分化	66	54.1
低分化	27	22.1
脉管浸润		
无	107	87.7
有	15	12.3
周围神经浸润		
无	115	94.3
有	7	5.7



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i9.369 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 1 研究对象纳入流程图.

组成成分之一, 但恶性肿瘤诱导的全身免疫炎症反应抑制了淋巴细胞的功能, 使肿瘤细胞有机会逃脱免疫监视^[26]. SIRI作为一种由中性粒细胞、淋巴细胞和单核

细胞计数共同组成的复合型炎性标志物, 已被证实与多种恶性肿瘤的预后密切相关. 冯晨曦等^[27]研究发现SIRI与食管癌和食管良性疾病的鉴别诊断密切相关; 一项以

表 2 COX单因素回归分析

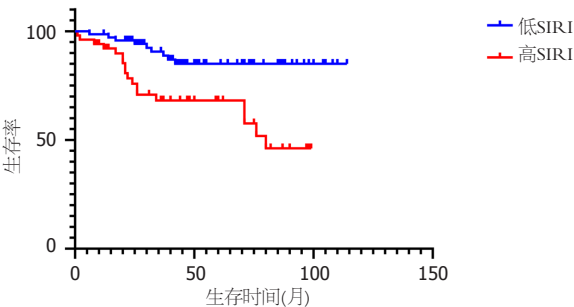
项目	β	HR值(95%CI)	P
年龄(≤ 60 岁 vs > 60 岁)	0.372	1.450(0.678, 3.100)	0.338
性别(男 vs 女)	-1.295	0.274(0.037, 2.023)	0.204
BMI(< 18.5 kg/m ² vs ≥ 18.5 kg/m ²)	-0.597	0.602(0.082, 4.447)	0.481
SIRI(低SIRI组 vs 高SIRI组)	1.274	3.574(1.603, 7.966)	0.002
PNI(低PNI组 vs 高PNI组)	-1.395	0.248(0.074, 0.825)	0.023
肿瘤部位(上-中段 vs 下段)	0.184	1.202(0.557, 2.593)	0.639
肿瘤大小(≤ 2 cm vs > 2 cm)	0.305	1.356(0.637, 2.887)	0.430
病灶数目(单发 vs 多发)	1.254	3.503(1.390, 8.826)	0.008
大体类型(平坦型 vs 非平坦型)	0.513	1.670(0.705, 3.954)	0.243
分化程度(高-中分化 vs 低分化)	0.32	1.377(0.582, 3.258)	0.467
浸润深度(粘膜层 vs 粘膜下层)	0.109	1.115(0.501, 2.485)	0.789
脉管浸润(无 vs 有)	0.655	1.925(0.727, 5.094)	0.187
周围神经浸润(无 vs 有)	0.375	1.454(0.344, 6.153)	0.611

SIRI: 全身炎症反应指数; PNI: 预后营养指数; BMI: 体质量指数.

表 3 COX多因素回归分析

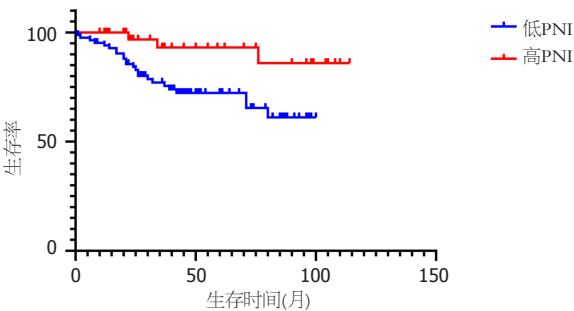
指标	B值	SE值	Wald值	HR值(95%CI)	P
SIRI(低SIRI组 vs 高SIRI组)	1.517	0.412	13.536	4.558(2.032, 10.226)	<0.001
PNI(低PNI组 vs 高PNI组)	-1.708	0.617	7.674	0.181(0.054, 0.607)	0.006

SIRI: 全身炎症反应指数; PNI: 预后营养指数.



DOI: 10.11569/wjcd.v31.i9.369 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 2 高SIRI组和低SIRI组患者OS生存曲线. SIRI: 全身炎症反应指数; OS: 总生存期.



DOI: 10.11569/wjcd.v31.i9.369 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 3 高PNI组和低PNI组患者OS生存曲线. PNI: 预后营养指数; OS: 总生存期.

302例食管胃交界处腺癌患者为研究对象的研究结果显示SIRI是一种新颖、简单的预后指标, 其预测能力优于中性粒细胞/淋巴细胞、血小板/淋巴细胞和淋巴细胞/单核细胞, 可作为TNM分期的重要补充^[28]。Geng等^[15]对916例食管鳞癌根治术后的患者进行研究, 结果表明SIRI是独立预后指标, 并建立列线图以帮助临床医生筛选高危患者, 为可能预后不佳的患者选择更有效的治疗方式, 如术后辅助放疗。

SESCC术后患者由于受摄入不足、消耗增多等因素的影响, 容易发生营养不良。血清白蛋白作为一种重要的营养标志物, 在胆固醇、脂肪酸和其他物质的运输中起着重要作用, 肿瘤相关炎症可抑制白蛋白的合成从而对患者的预后产生负面影响^[29]。PNI根据血清白蛋白水平和淋巴细胞计数计算得到, 作为一种评估癌症患者营养状况的新指标, 已被很多研究证实与患者的预后有关。Okadome等^[30]通过研究数据库中337例根治性切除的0-IV期食管癌患者发现PNI和肿瘤浸润性淋巴细胞的表达与患者的预后有关, 营养状况和全身免疫反应可能通过局部免疫反应影响患者的预后。Qi等^[31]发现术前低PNI不仅是进展期食管癌患者生存差的独立预后因素, 而且与术后并发症发生率高相关。一项基于3543例食管癌患者的Meta分析还发现低PNI的食管癌患者可能有更高的复发率^[32]。我们研究团队^[20]也发现以进展期食管癌患者为研究对象, 高PNI组患者预后更好。Yan等^[33]研究发现SIRI和PNI对II-III期食管癌患者预后存在影响, 并且将这两个指标结合起来对预后的预测价值要高于单独的预测价值。而本研究以SESCC患者为研究对象, 发现低PNI是影响SESCC患者预后的独立危险因素。

本研究探讨了术前SIRI和PNI对SESCC患者的预后价值, 有助于临床医生对于术后患者预后的预测和指导进一步治疗。但本研究存在一定的局限性:(1)本研究为单中心回顾性研究, 纳入的患者数量、地区有限, 可能会造成偏倚;(2)本研究仅分析了术前SIRI和PNI对患者OS的影响, 未对无病生存期进行分析;(3)本研究仅针对SIRI、PNI对SESCC患者预后的影响, 对继发性食管癌或食管癌复发患者没有涉及。因此, 未来需要进行大规模的多中心、前瞻性研究来进一步分析术前SIRI和PNI对SESCC患者及继发性食管癌或食管癌复发患者的预后的影响。

4 结论

综上所述, 术前SIRI和PNI是预测SESCC患者预后的简单可靠的生物标志物, 因此可以很好地应用于临床, 为SESCC患者的个体化治疗提供依据。

文章亮点

实验背景

表浅型食管鳞癌(superficial esophageal squamous cell carcinoma, SESCO)是指肿瘤局限于粘膜层或粘膜下层的鳞状细胞癌。目前对于SESCC患者预后的预测通常基于影像、病理等检查, 具有侵入性、耗时长、花费大等缺点。

实验动机

如何筛选出预后不良的SESCC患者并给予及时适当的干预是临床医生面临的难题。寻找更便捷有效的预后预测指标对于患者的总生存期(overall survival, OS)和指导进一步治疗至关重要。

实验目标

探讨术前外周血全身炎症反应指数(systemic inflammation response index, SIRI)及预后营养指数(prognostic nutritional index, PNI)对SESCC患者预后的预测价值。

实验方法

对122例SESCC患者的临床、影像及病理等资料进行回顾性分析。分别分析低SIRI组和高SIRI组, 低PNI组和高PNI组与OS之间的关系, 并通过COX单因素及多因素回归分析确定影响SESCC患者预后的独立危险因素。

实验结果

术前SIRI和PNI与SESCC患者的OS显著相关, 是影响SESCC患者预后的独立危险因素, 对于预测SESCC患者预后及指导进一步治疗具有重要意义。

实验结论

术前SIRI和PNI是预测SESCC患者预后的简单可靠的生物标志物, 因此可以很好地应用于临床, 为SESCC患者的个体化治疗提供依据。

展望前景

本研究为单中心回顾性研究, 纳入的患者数量、地区有限, 可能存在一定偏倚。因此, 未来需要进行大规模的多中心、前瞻性研究来进一步分析术前SIRI和PNI对SESCC患者预后的影响。

5 参考文献

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 394-424 [PMID: 30207593 DOI: 10.3322/

- caac.21492]
- 2 Klingelhöfer D, Zhu Y, Braun M, Brüggmann D, Schöffel N, Groneberg DA. A world map of esophagus cancer research: a critical accounting. *J Transl Med* 2019; 17: 150 [PMID: 31077194 DOI: 10.1186/s12967-019-1902-7]
- 3 Japan Esophageal Society. Japanese Classification of Esophageal Cancer, 11th Edition: part I. *Esophagus* 2017; 14: 1-36 [PMID: 28111535 DOI: 10.1007/s10388-016-0551-7]
- 4 Jia R, Luan Q, Wang J, Hou D, Zhao S. Analysis of Predictors for Lymph Node Metastasis in Patients with Superficial Esophageal Carcinoma. *Gastroenterol Res Pract* 2016; 2016: 3797615 [PMID: 27799939 DOI: 10.1155/2016/3797615]
- 5 王程浩, 韩泳涛. 2020年中国临床肿瘤学会《食管癌诊疗指南》解读. *肿瘤预防与治疗* 2020; 33: 285-290 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-0904.2020.04.001]
- 6 Yang S, Lin S, Li N, Deng Y, Wang M, Xiang D, Xiang G, Wang S, Ye X, Zheng Y, Yao J, Zhai Z, Wu Y, Hu J, Kang H, Dai Z. Burden, trends, and risk factors of esophageal cancer in China from 1990 to 2017: an up-to-date overview and comparison with those in Japan and South Korea. *J Hematol Oncol* 2020; 13: 146 [PMID: 33138852 DOI: 10.1186/s13045-020-00981-4]
- 7 Harada K, Rogers JE, Iwatsuki M, Yamashita K, Baba H, Ajani JA. Recent advances in treating oesophageal cancer. *F1000Res* 2020; 9 [PMID: 33042518 DOI: 10.12688/f1000research.22926.1]
- 8 Han W, Allam SA, Elsaawa SF. GLI2-Mediated Inflammation in the Tumor Microenvironment. *Adv Exp Med Biol* 2020; 1263: 55-65 [PMID: 32588323 DOI: 10.1007/978-3-030-44518-8_5]
- 9 Templeton AJ, McNamara MG, Šeruga B, Vera-Badillo FE, Aneja P, Ocaña A, Leibowitz-Amit R, Sonpavde G, Knox JJ, Tran B, Tannock IF, Amir E. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106: dju124 [PMID: 24875653 DOI: 10.1093/jnci/dju124]
- 10 Li B, Zhou P, Liu Y, Wei H, Yang X, Chen T, Xiao J. Platelet-to-lymphocyte ratio in advanced Cancer: Review and meta-analysis. *Clin Chim Acta* 2018; 483: 48-56 [PMID: 29678631 DOI: 10.1016/j.cca.2018.04.023]
- 11 Hu G, Liu G, Ma JY, Hu RJ. Lymphocyte-to-monocyte ratio in esophageal squamous cell carcinoma prognosis. *Clin Chim Acta* 2018; 486: 44-48 [PMID: 30028962 DOI: 10.1016/j.cca.2018.07.029]
- 12 Sun L, Hu W, Liu M, Chen Y, Jin B, Xu H, Du S, Xu Y, Zhao H, Lu X, Sang X, Zhong S, Yang H, Mao Y. High Systemic Inflammation Response Index (SIRI) Indicates Poor Outcome in Gallbladder Cancer Patients with Surgical Resection: A Single Institution Experience in China. *Cancer Res Treat* 2020; 52: 1199-1210 [PMID: 32718144 DOI: 10.4143/crt.2020.303]
- 13 Li S, Lan X, Gao H, Li Z, Chen L, Wang W, Song S, Wang Y, Li C, Zhang H, Xue Y. Systemic Inflammation Response Index (SIRI), cancer stem cells and survival of localised gastric adenocarcinoma after curative resection. *J Cancer Res Clin Oncol* 2017; 143: 2455-2468 [PMID: 28828692 DOI: 10.1007/s00432-017-2506-3]
- 14 Xu L, Yu S, Zhuang L, Wang P, Shen Y, Lin J, Meng Z. Systemic inflammation response index (SIRI) predicts prognosis in hepatocellular carcinoma patients. *Oncotarget* 2017; 8: 34954-34960 [PMID: 28430597 DOI: 10.18632/oncotarget.16865]
- 15 Geng Y, Zhu D, Wu C, Wu J, Wang Q, Li R, Jiang J, Wu C. A novel systemic inflammation response index (SIRI) for predicting postoperative survival of patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Int Immunopharmacol* 2018; 65: 503-510 [PMID: 30408627 DOI: 10.1016/j.intimp.2018.10.002]
- 16 Cao J, Xu H, Li W, Guo Z, Lin Y, Shi Y, Hu W, Ba Y, Li S, Li Z, Wang K, Wu J, He Y, Yang J, Xie C, Zhou F, Song X, Chen G, Ma W, Luo S, Chen Z, Cong M, Ma H, Zhou C, Wang W, Qi Luo, Shi Y, Qi Y, Jiang H, Guan W, Chen J, Chen J, Fang Y, Zhou L, Feng Y, Tan R, Ou J, Zhao Q, Wu J, Xin Lin, Yang L, Fu Z, Wang C, Deng L, Li T, Song C, Shi H; Investigation on Nutrition Status and Clinical Outcome of Common Cancers (INSCOC) Group, Chinese Society of Nutritional Oncology. Nutritional assessment and risk factors associated to malnutrition in patients with esophageal cancer. *Curr Probl Cancer* 2021; 45: 100638 [PMID: 32829957 DOI: 10.1016/j.cuprob.2020.100638]
- 17 Chen L, Bai P, Kong X, Huang S, Wang Z, Wang X, Fang Y, Wang J. Prognostic Nutritional Index (PNI) in Patients With Breast Cancer Treated With Neoadjuvant Chemotherapy as a Useful Prognostic Indicator. *Front Cell Dev Biol* 2021; 9: 656741 [PMID: 33859986 DOI: 10.3389/fcell.2021.656741]
- 18 Xu S, Cao S, Geng J, Wang C, Meng Q, Yu Y. High prognostic nutritional index (PNI) as a positive prognostic indicator for non-small cell lung cancer patients with bone metastasis. *Clin Respir J* 2021; 15: 225-231 [PMID: 33037791 DOI: 10.1111/crj.13288]
- 19 袁帅, 毕兴, 牛越, 冯富鹏, 毛莉, 张荣. 术前预后营养指数联合血清CXCL5、YKL-40对非肌层浸润性膀胱癌患者经尿道膀胱肿瘤电切术后复发的预测价值. *现代生物医学进展* 2022; 22: 1-6 [DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.20.022]
- 20 刘思凡, 姜娜, 丁雪丽, 田宇彬, 管甲亮, 金圣博. 放(或/和)化疗前NLR、SII、PNI对进展期食管癌患者预后的预测价值. *胃肠病学和肝病学杂志* 2021; 30: 1325-1330
- 21 Rice TW, Ishwaran H, Fergusson MK, Blackstone EH, Goldstraw P. Cancer of the Esophagus and Esophagogastric Junction: An Eighth Edition Staging Primer. *J Thorac Oncol* 2017; 12: 36-42 [PMID: 27810391 DOI: 10.1016/j.jtho.2016.10.016]
- 22 Li L, Yu R, Cai T, Chen Z, Lan M, Zou T, Wang B, Wang Q, Zhao Y, Cai Y. Effects of immune cells and cytokines on inflammation and immunosuppression in the tumor microenvironment. *Int Immunopharmacol* 2020; 88: 106939 [PMID: 33182039 DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106939]
- 23 Greten FR, Grivnickov SI. Inflammation and Cancer: Triggers, Mechanisms, and Consequences. *Immunity* 2019; 51: 27-41 [PMID: 31315034 DOI: 10.1016/j.immuni.2019.06.025]
- 24 Laird BJ, McMillan DC, Fayers P, Fearon K, Kaasa S, Fallon MT, Klepstad P. The systemic inflammatory response and its relationship to pain and other symptoms in advanced cancer. *Oncologist* 2013; 18: 1050-1055 [PMID: 23966223 DOI: 10.1634/theoncologist.2013-0120]
- 25 金昱彤, 曹敏, 刘海朝, 王怡杨, 赵舒武, 满姗姗, 边育红, 贾贝田. 肿瘤相关中性粒细胞在肿瘤双向调控作用中的研究进展. *医学综述* 2022; 28: 2602-2607 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2022.13.018]
- 26 Urakawa S, Yamasaki M, Goto K, Haruna M, Hirata M, Morimoto-Okazawa A, Kawashima A, Iwahori K, Makino T, Kurokawa Y, Yamada T, Mori M, Doki Y, Wada H. Peri-operative monocyte count is a marker of poor prognosis in gastric cancer: increased monocytes are a characteristic of myeloid-derived suppressor cells. *Cancer Immunol Immunother* 2019; 68: 1341-1350 [PMID: 31324947 DOI: 10.1007/s00262-019-02366-0]
- 27 冯晨曦, 费素娟. 术前纤维蛋白原与前白蛋白比值与食管癌患者病理特征关系及其诊断价值的研究. *中国中西医结合消化杂志* 2021; 29: 725-730 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-038X.2021.10.10]
- 28 Chen Y, Jin M, Shao Y, Xu G. Prognostic Value of the Systemic Inflammation Response Index in Patients with Adenocarcinoma of the Oesophagogastric Junction: A Propensity Score-Matched Analysis. *Dis Markers* 2019; 2019: 4659048 [PMID: 31781301 DOI: 10.1155/2019/4659048]
- 29 Kühn T, Sookthai D, Graf ME, Schübel R, Freisling H, Johnson T, Katze V, Kaaks R. Albumin, bilirubin, uric acid and cancer risk: results from a prospective population-based study. *Br J Cancer* 2017; 117: 1572-1579 [PMID: 28898231]
- 30 Okadome K, Baba Y, Yagi T, Kiyozumi Y, Ishimoto T, Iwatsuki M, Miyamoto Y, Yoshida N, Watanabe M, Baba H. Prognostic Nutritional Index, Tumor-infiltrating Lymphocytes, and Prognosis in Patients with Esophageal Cancer. *Ann Surg* 2020; 271: 693-700 [PMID: 30308614 DOI: 10.1097/sla.0000000000002985]
- 31 Qi Q, Song Q, Cheng Y, Wang N. Prognostic Significance of Preoperative Prognostic Nutritional Index for Overall Survival and Postoperative Complications in Esophageal Cancer Patients.

- Cancer Manag Res* 2021; 13: 8585-8597 [PMID: 34815713 DOI: 10.2147/cmar.S333190]
- 32 Hao J, Chen C, Wan F, Zhu Y, Jin H, Zhou J, Chen N, Yang J, Pu Q. Prognostic Value of Pre-Treatment Prognostic Nutritional Index in Esophageal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol* 2020; 10: 797 [PMID: 32626652 DOI: 10.3389/fonc.2020.00797]
- 33 Yan K, Wei W, Shen W, Du X, Zhu S, Zhao H, Wang X, Yang J, Zhang X, Deng W. Combining the systemic inflammation response index and prognostic nutritional index to predict the prognosis of locally advanced elderly esophageal squamous cell carcinoma patients undergoing definitive radiotherapy. *J Gastrointest Oncol* 2022; 13: 13-25 [PMID: 35284132 DOI: 10.21037/jgo-21-784]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2023 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

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

1 修回稿信件

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

2 稿件修改

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

3 版权

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

不同病情CHB伴肺结核患者抗病毒联合抗结核治疗中肝损伤情况观察及临床意义

田家发, 桂启芳

田家发, 浙江省吴兴区湖州蜀山老年医院康复科 浙江省湖州市 313000

桂启芳, 浙江省湖州市妇幼保健院妇产科 浙江省湖州市 313000

田家发, 主治医师, 主要从事内科与康复科。

作者贡献分布: 田家发负责课题的设计、操作和论文撰写; 桂启芳负责提供仪器和试剂, 以及论文的修改。

通讯作者: 桂启芳, 副主任医师, 313000, 浙江省湖州市东街2号, 浙江省湖州市妇幼保健院妇产科. maozai89@163.com

收稿日期: 2023-02-20

修回日期: 2023-04-03

接受日期: 2023-04-25

在线出版日期: 2023-05-08

Clinical significance of liver injury in antiviral plus anti-tuberculosis treatment in patients with different conditions of chronic hepatitis B with pulmonary tuberculosis

Jia-Fa Tian, Qi-Fang Gui

Jia-Fa Tian, Department of Rehabilitation, Huzhou Shushan Elderly Hospital, Wuxing District, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China

Qi-Fang Gui, Department of Obstetrics and Gynecology, Huzhou Maternal and Child Health Hospital, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Qi-Fang Gui, Associate Chief Physician, Department of Obstetrics and Gynecology, Huzhou Maternal and Child Health Hospital, No. 2 Dong Street, Huzhou 31300, Zhejiang Province, China. maozai89@163.com

Received: 2023-02-20

Revised: 2023-04-03

Accepted: 2023-04-25

Published online: 2023-05-08

Abstract

BACKGROUND

Patients with chronic hepatitis B (CHB) and tuberculosis need timely antiviral and anti-tuberculosis treatment after diagnosis, but due to the long duration of treatment and the simultaneous use of multiple drugs, liver injury may occur during treatment and affect the outcome.

AIM

To investigate the clinical significance of liver injury in antiviral + anti-tuberculosis treatment in patients with different conditions of CHB with pulmonary tuberculosis.

METHODS

Two hundred patients with CHB and pulmonary tuberculosis admitted to our hospital from December 2017 to December 2022 were selected, and all were given antiviral + anti-tuberculosis treatment. The completion of anti-tuberculosis treatment and the occurrence of liver injury were recorded. Hepatic biochemical changes and the occurrence of liver injury were compared between hepatitis B surface antigen (HBsAg)-positive and -negative patients, and between those with different liver tissue inflammation/necrosis degrees and fibrosis grades. Spearman correlation analysis was performed to analyze the relationship between liver tissue inflammation/necrosis degree and fibrosis grade and the number of abnormal liver biochemical indexes.

RESULTS

A total of 97 cases of liver injury occurred in 200 patients with CHB and pulmonary tuberculosis on antiviral + anti-tuberculosis therapy, with an overall incidence of 48.50% (97/200). Sixty-nine cases completed the standard course of treatment after changing anti-tuberculosis drugs and using liver protecting treatment, while 28 cases had no improvement in liver biochemistry even after changing anti-

tuberculosis drugs and using liver protecting treatment and discontinued anti-tuberculosis treatment, resulting in failure of anti-tuberculosis treatment. The abnormalities of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), cholinesterase, prothrombin activity, electrophoretic gamma globulin, albumin/globulin (A/G) ratio, albumin, and total bilirubin were mainly mild to moderate. After treatment, ALT, AST, electrophoretic gamma globulin, and total bilirubin were higher in HBsAg-positive patients than in HBsAg-negative patients, and cholinesterase, prothrombin activity, A/G ratio, and albumin were lower in HBsAg-positive patients than in HBsAg-negative patients ($P < 0.05$). ALT, AST, electrophoretic gamma globulin, cholinesterase, and total bilirubin gradually increased as liver tissue inflammation/necrosis degree and fibrosis grade increased ($P < 0.05$). The failure rate of anti-tuberculosis treatment and the total incidence of liver injury were higher in HBsAg-positive patients than in negative patients ($P < 0.05$). The higher the degree of inflammation/necrosis and fibrosis in liver tissue, the higher the failure rate of anti-tuberculosis treatment and the overall incidence of liver injury ($P < 0.05$). There was a positive correlation between liver tissue inflammation/necrosis degree the fibrosis grade and the number of abnormal liver biochemical indexes ($r = 0.458$ and 0.604 , respectively, $P < 0.001$ for both).

CONCLUSION

Patients with CHB with pulmonary tuberculosis who are HBsAg positive and have high grade of liver tissue inflammation/necrosis and fibrosis have severe liver biochemical abnormalities, high overall incidence of liver injury, and high failure rate of anti-tuberculosis treatment. Therefore, liver function tests should be strengthened in the process of anti-tuberculosis treatment among these patients so as to adjust the treatment plan in a timely manner and further improve the prognosis.

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

Key Words: Chronic hepatitis B; Pulmonary tuberculosis; Antiviral; Anti-tuberculosis; Liver injury

Citation: Tian JF, Gui QF. Clinical significance of liver injury in antiviral plus anti-tuberculosis treatment in patients with different conditions of chronic hepatitis B with pulmonary tuberculosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2023; 31(9): 377-384
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i9/377.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i9.377>

摘要

背景

慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)伴结核病患者确诊后需及时进行抗病毒、抗结核治疗,但由于疗程较长,应用药物较多,治疗过程中易发生肝损伤,影响治疗结局。本文对治疗中肝损伤进行研究探讨,为临

床防治肝损伤提供参考。

目的

探讨不同病情CHB伴肺结核患者抗病毒+抗结核治疗中肝损伤情况及临床意义,以期临床预防肝损伤提供理论依据。

方法

选取2017-12/2022-12我院收治的200例CHB伴肺结核患者,均给予抗病毒联合抗结核治疗,统计患者抗结核治疗完成情况与肝损伤发生情况。比较乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)阳性与阴性、不同肝组织炎症坏死分级和纤维化程度患者治疗前后肝生化变化及肝损伤发生情况,应用Spearman分析肝组织炎症坏死分级和纤维化程度与肝生化异常项目数关系。

结果

(1)200例CHB伴肺结核患者抗病毒+抗结核治疗中共发生肝损伤97例,总发生率为48.50%(97/200),69例经过更改抗结核药物和护肝处理完成标准疗程治疗,28例经更改抗结核药物和护肝处理后肝生化仍无好转,暂停抗结核治疗,导致肺结核治疗失败;(2)肝生化谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、胆碱酯酶、凝血酶原活动度、电泳γ球蛋白、白蛋白/球蛋白(A/G)、白蛋白、总胆红素(total bilirubin, TBIL)异常程度分布以轻中度为主;(3)治疗后HBsAg阳性患者ALT、AST、电泳γ球蛋白、TBIL高于阴性患者,胆碱酯酶、凝血酶原活动度、A/G、白蛋白低于阴性患者($P < 0.05$);治疗后随着肝组织炎症坏死分级和纤维化分级程度递增,ALT、AST、电泳γ球蛋白、TBIL逐渐升高,胆碱酯酶、凝血酶原活动度、A/G、白蛋白逐渐降低($P < 0.05$);(4)HBsAg阳性患者肺结核治疗失败率、肝损伤总发生率高于阴性患者($P < 0.05$);肝组织炎症坏死分级和纤维化分级程度越高,肺结核治疗失败率、肝损伤总发生率越高($P < 0.05$);(5)肝组织炎症坏死分级、纤维化程度与肝生化异常项目数呈正相关($r = 0.458$ 、 0.604 , $P < 0.001$)。

结论

HBsAg阳性、肝组织炎症坏死分级及肝组织纤维化程度高的CHB伴肺结核患者肝生化异常程度严重、肝损伤总发生率高、肺结核治疗失败率高,因此,在CHB伴肺结核患者抗结核治疗过程中,应对上述人群加强肝功能检测,以便及时调整治疗方案,进一步改善预后。

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

关键词: 慢性乙型肝炎; 肺结核; 抗病毒; 抗结核; 肝损伤

核心提要: 本研究探讨不同病情慢性乙型肝炎伴肺结核患者抗病毒+抗结核治疗中肝损伤情况, 发现乙型肝炎表面抗原阳性、肝组织炎症坏死分级及肝组织纤维化程度高的患者肝损伤总发生率高, 可为临床预防肝损伤提供理论依据。

文献来源: 田家发, 桂启芳. 不同病情CHB伴肺结核患者抗病毒联合抗结核治疗中肝损伤情况观察及临床意义. 世界华人消化杂志 2023; 31(9): 377-384

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i9/377.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i9.377>

0 引言

慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)和结核病是病毒性传染性疾病及细菌性传染性疾病的两大主要疾患, 严重危害人类健康公共卫生问题^[1-3], 患者确诊后应及时进行抗病毒联合抗结核治疗^[4,5], 以控制病情进展, 降低疾病传播风险。既往研究指出^[6-10], 由于抗病毒+抗结核疗程较长、联合应用药物较多, 患者在治疗过程中易发生肝损伤, 影响治疗结局。因此, 临床应及时对患者抗病毒+抗结核治疗中肝损伤情况开展调查研究, 以对肝损伤的预防提供指导信息。但目前, 临床对CHB和结核病患者肝损伤的研究多集中于药物预防等方面^[11,12], 而对治疗中肝损伤情况的研究较少。基于此, 本研究选取我院200例CHB伴肺结核患者, 通过观察不同病情CHB伴肺结核患者抗病毒+抗结核治疗中肝损伤情况, 为临床治疗CHB伴肺结核时有效预防肝损伤提供理论依据。报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 本研究经我院伦理委员会审核批准, 伦理编号为: JH87795。选取2017-12/2022-12我院收治的200例CHB伴肺结核患者, 男125例, 女75例, 年龄26岁-67岁, 平均 (38.62 ± 4.14) 岁。纳入标准: 符合CHB、肺结核相关诊断标准^[13,14], 均经乙肝五项检查、肝功能检查、乙肝DNA检测等确诊为慢性乙型肝炎; 均经影像学检查、病原学检查等确诊为肺结核; 均为初次治疗, 入院前未使用过抗病毒+抗结核相关药物; 年龄>18岁; 认知功能正常; 排除标准: 合并肺气肿、肝硬化、肺癌等疾病; 入院3 mo内使用过免疫抑制剂; 合并酒精性肝病、药物性肝病、遗传代谢性肝病等其他影响肝功能指标的疾病; 精神病史; 依从性差。

1.2 方法 患者均清淡规律饮食, 戒烟戒酒, 防止过度疲劳, 同时给予抗病毒+抗结核治疗: 恩替卡韦片(中美上海施贵宝制药有限公司, 批准文号: H20052237)0.5 mg, 口服, 1次/d; 注射用硫酸链霉素(华北制药股份有

限公司, 批准文号: H13020651)750 mg, 肌肉注射, 1次/d; 利福平胶囊(邯郸市柏林药业有限公司, 批准文号: H13020373)450 mg, 口服, 1次/d; 异烟肼片(安徽国森药业有限公司, 批准文号: H34022342)300 mg, 口服, 1次/d; 吡嗪酰胺片(恒诚制药集团淮南有限公司, 批准文号: H34022731)1250 mg, 口服, 1次/d。连续治疗2 mo后, 将治疗方案调整为恩替卡韦片0.5 mg, 口服, 1次/d; 异烟肼片300 mg, 口服, 1次/d; 利福平胶囊450 mg, 口服, 1次/d; 连续治疗4 mo。治疗期间每半个月测定1次肝功能, 对于 $40 \text{ U/L} < \text{谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)} < 130 \text{ U/L}$, 总胆红素(total bilirubin, TBIL)轻度增高者, 可继续采用上述方案治疗, 同时给予保肝药物, 并每周检测1次肝功能; 对于 $\text{AST} \geq 130 \text{ U/L}$, TBIL急剧增高者, 立即停止抗结核治疗, 将治疗方案调整为利福喷丁(河北爱尔海泰制药有限公司, 批准文号: H20133047)、力克肺疾[华润三九(北京)药业有限公司, 批准文号: H11022366]、乙胺丁醇(哈药集团制药六厂, 批准文号: H23020090)等对肝功能损伤较小的药物, 并加强护肝治疗。

1.3 肝损伤及肝损伤程度判定标准 (1)参照《药物性肝损伤诊治指南》^[15]中相关诊断标准: 治疗前肝生化指标正常, 治疗后肝生化指标 ≥ 1 项异常即为肝损伤。肝生化指标指AST、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、胆碱酯酶、凝血酶原活动度、电泳 γ 球蛋白、白蛋白/球蛋白(A/G)、白蛋白、TBIL; (2)肝损伤程度判定标准: 轻度: 临床症状轻微, B超检查肝脾无异常变化, 肝功能指标轻度异常, 表现为胆碱酯酶 $> 5400 \text{ U/L}$, $\text{A/G} \geq 1.4$, $\text{ALT/AST} \leq \text{正常} 3 \text{倍}$, 电泳 γ 球蛋白 $\leq 21\%$, TBIL $\leq \text{正常} 2 \text{倍}$, 凝血酶原活动度 $> 70\%$, 白蛋白 $\geq 35 \text{ g/L}$; 中度: 临床症状较为明显, B超可见肝内回声增粗, 肝脏或肝脾轻度肿大, 肝内管道走行多清晰, 门静脉、脾静脉内径无增宽, 肝功能指标中度异常, 表现为 $4500 \text{ U/L} < \text{胆碱酯酶} \leq 5400 \text{ U/L}$, $1.0 < \text{A/G} < 1.4$, $\text{ALT/AST} > \text{正常} 3 \text{倍}$, $21\% < \text{电泳} \gamma \text{球蛋白} < 26\%$, $\text{正常} 2 \text{倍} < \text{TBIL} \leq \text{正常} 5 \text{倍}$, $60\% \leq \text{凝血酶原活动度} \leq 70\%$, 白蛋白 $\geq 35 \text{ g/L}$; 重度: 明显或持续性肝炎症状, B超可见肝内回声明显增粗、分布不均, 脾脏明显肿大, 肝内管道走行不清晰或轻度狭窄, 门静脉、脾静脉内径增宽, 肝功能指标重度异常, 表现为胆碱酯酶 $\leq 4500 \text{ U/L}$, $\text{A/G} < 1.0$, $\text{ALT/AST} > \text{正常} 3 \text{倍}$, 电泳 γ 球蛋白 $\geq 26\%$, TBIL $> \text{正常} 5 \text{倍}$, $40\% < \text{凝血酶原活动度} < 60\%$, 白蛋白 $\leq 32 \text{ g/L}$ 。

1.4 指标检测方法 (1)于患者入院后次日清晨抽取晨起空腹静脉血5 mL, 3000 r/min离心12 min(离心半径10 cm), 分离取血清, 置于 -20°C 低温保存, 以电化学发光免疫法测定乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg), $\text{HBsAg} \leq 0.5 \text{ ng/mL}$ 为阴性, $> 0.5 \text{ ng/mL}$ 为阳

性; 以全自动生化分析仪(美国贝克曼公司, 仪器型号: AU680)测定ALT、AST、胆碱酯酶、电泳 γ 球蛋白、A/G、白蛋白、TBIL, 以全自动血凝仪(美德太平洋科技有限责任公司, 仪器型号: TSA6000)测定凝血酶原活动度; (2)在患者签署知情同意后开展肝活检, 通过B超进行定位, 获取10 mm-20 mm肝组织, 包括4个以上可供评价的汇管区。由高年资病理医师进行肝组织炎症坏死分级、肝组织纤维化程度判断, 严格参照《慢性乙型肝炎防治指南》^[16]中相关标准进行判断。

统计学处理 采用SPSS 23.0软件包进行数据分析, 计数资料以 $n(\%)$ 表示, χ^2 检验, 若理论频数 <1 , Fisher's 精确检验, 理论频数 ≥ 1 且 ≤ 5 , 用校正检验, 计量资料满足正态性和方差齐性用(mean $\pm$ SD)表示, 两组间比较采用独立样本 t 检验, 多组间比较采用单因素方差分析, 应用Spearman分析肝组织炎症坏死分级和纤维化程度与肝生化异常项目数关系, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 200例患者治疗情况 200例患者中, 103例(51.50%)无肝损伤完成抗结核标准疗程治疗, 69例(34.50%)有肝损伤患者经过更改抗结核药物和护肝处理完成标准疗程治疗, 28例(14.00%)经更改抗结核药物和护肝处理, 肝生化仍无好转, 暂停抗结核治疗, 导致肺结核治疗失败。

HBsAg阳性患者肺结核治疗失败率高于阴性患者($P<0.05$); 肝组织炎症坏死分级G3分级患者肺结核治疗失败率高于G2、G1分级患者, G2分级肺结核治疗失败率高于G1分级($P<0.05$); 肝组织纤维化程度S3分级患者肺结核治疗失败率高于S0-S2分级患者, S2分级患者肺结核治疗失败率高于S0-S1分级患者, S1分级患者肺结核治疗失败率高于S0分级患者($P<0.05$)。见表1。

2.2 200例患者肝损伤总体情况 200例CHB伴肺结核患者抗病毒+抗结核治疗中共发生肝损伤97例, 总发生率为48.50%(97/200); 其中肝生化异常项目数: 1项46例(47.42%), 2项31例(31.96%), ≥ 3 项20例(20.62%); 肝生化ALT、AST、胆碱酯酶、凝血酶原活动度、电泳 γ 球蛋白、A/G、白蛋白、TBIL异常程度分布以轻中度为主, 详情见表2。

2.3 不同病情患者治疗前肝生化变化 HBsAg阳性与阴性患者、不同肝组织炎症坏死分级和纤维化程度患者治疗前ALT、AST、胆碱酯酶、凝血酶原活动度、电泳 γ 球蛋白、A/G、白蛋白、TBIL比较, 差异无统计学意义; 见表3。

2.4 不同病情患者治疗后肝生化变化 治疗后HBsAg阳性患者ALT、AST、电泳 γ 球蛋白、TBIL高于阴性患者,

胆碱酯酶、凝血酶原活动度、A/G、白蛋白低于阴性患者($P<0.05$); 治疗后随着肝组织炎症坏死分级和纤维化分级程度递增, ALT、AST、电泳 γ 球蛋白、TBIL逐渐升高, 胆碱酯酶、凝血酶原活动度、A/G、白蛋白逐渐降低, 两两分级间比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表4。

2.5 不同病情患者肝损伤情况 HBsAg阳性患者肝损伤总发生率高于阴性患者($P<0.05$); 随着肝组织炎症坏死分级和纤维化程度递增, 肝损伤总发生率逐渐升高, 两两分级间比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表5。

2.6 肝组织炎症坏死分级、纤维化程度与肝生化异常项目数的相关性 肝组织炎症坏死分级、纤维化程度与肝生化异常项目数呈正相关($r = 0.458$ 、 0.604 , 均 $P<0.001$), 见图1。

3 讨论

本研究对200例CHB伴肺结核患者抗结核治疗完成情况、肝生化异常情况、肝损伤发生情况进行分析, 结果显示, 200例CHB伴肺结核患者抗病毒+抗结核治疗中共发生肝损伤97例, 总发生率为48.50%(97/200), 肝生化异常程度分布以轻中度为主, 其中69例有肝损伤患者经过更改抗结核药物和护肝处理完成标准疗程治疗, 28例经更改抗结核药物和护肝处理, 肝生化仍无好转, 暂停抗结核治疗, 导致肺结核治疗失败。可见CHB伴肺结核患者抗病毒+抗结核治疗中肝损伤发生率较高, 可能与患者需长期服用多种抗结核、抗病毒药物, 药物代谢困难, 患者肝脏负担大有关^[17,18]。其中肝脏生化指标异常程度以轻中度为主, 多可通过更改抗结核药物和护肝处理减轻肝损伤程度, 完成标准疗程治疗。因此, 临床应积极探讨CHB伴肺结核患者抗病毒+抗结核治疗中肝损伤情况, 为有效防治肝损伤提供理论依据。

本研究结果还显示, HBsAg阳性患者肺结核治疗失败率、肝生化异常程度、肝损伤总发生率高于阴性患者, 随着肝组织炎症坏死分级和纤维化程度递增, 肺结核治疗失败率、肝生化异常程度、肝损伤总发生率逐渐升高, 且进一步研究表明肝组织炎症坏死分级、纤维化程度与肝生化异常项目数呈正相关, 表明HBsAg阳性患者、肝组织炎症坏死分级及肝组织纤维化程度高的患者肝生化异常程度严重, 肝损伤总发生率高, 肺结核治疗失败率高。分析其原因, 可能在于: (1)吴启文等^[19]学者在其研究中指出, HBsAg阳性肺结核患者肝损伤发生率61.00%高于HBsAg阳性肺结核患者9.10%, 与本研究结果相似。其中HBsAg阳性表示患者存在乙病毒感染^[20-22]。肺结核合并乙病毒感染患者抗结核治疗中肝损伤发生率明显高于无乙病毒感染者, 一方面在于结核菌、

表 1 200例患者治疗情况

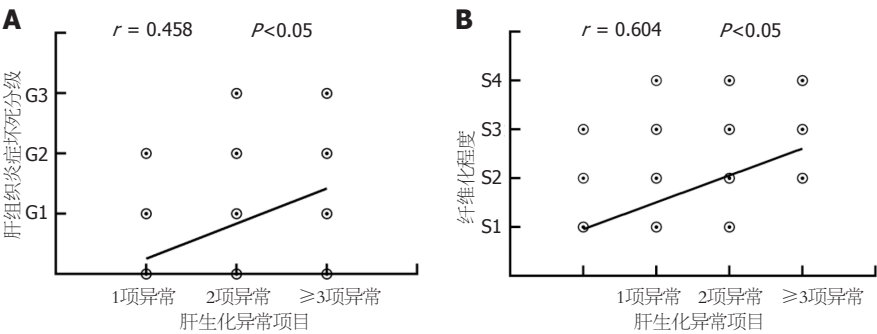
病情分类	例数	无肝损伤完成抗结核标准疗程	有肝损伤完成抗结核标准疗程	肺结核治疗失败
HBsAg				
阳性	86	26(30.23)	41(47.67)	19(22.09)
阴性	114	77(67.54)	28(24.56)	9(7.89)
χ^2		27.322	11.589	8.208
P		<0.001	0.001	0.004
肝组织炎症坏死分级				
G1	64	52(81.25)	12(18.75)	0(0.00)
G2	71	38(53.52)	23(32.39)	10(14.08)
G3	65	13(20.00)	34(52.31)	18(27.69)
χ^2		48.616	16.286	20.540
P		<0.001	0.001	0.004
肝组织纤维化程度				
S0	46	41(89.13)	5(10.87)	0(0.00)
S1	48	33(68.75)	14(29.17)	1(2.08)
S2	56	26(46.43)	21(37.50)	9(16.07)
S3	50	3(6.00)	29(58.00)	18(36.00)
χ^2		73.816	24.413	33.449
P		<0.001	<0.001	<0.001

HBsAg: 乙型肝炎表面抗原.

表 2 200例患者肝损伤总体情况

肝生化	轻度异常	中度异常	重度异常	总异常率
ALT	16(8.00)	17(8.50)	3(1.50)	36(18.00)
AST	20(10.00)	25(12.50)	4(2.00)	45(22.50)
胆碱酯酶	5(2.50)	3(1.50)	2(1.00)	10(5.00)
凝血酶原活动度	21(10.50)	5(2.50)	1(0.50)	27(13.50)
电泳 γ 球蛋白	13(6.50)	6(3.00)	2(1.00)	21(10.50)
A/G	15(7.50)	2(1.00)	1(0.50)	18(9.00)
白蛋白	9(4.50)	4(2.00)	1(0.50)	14(7.00)
总胆红素	22(11.00)	13(6.50)	4(2.00)	39(19.50)

ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; A/G: 蛋白/球蛋白.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i9.377 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 1 肝组织炎症坏死分级、纤维化程度与肝生化异常项目数的相关性分析. A: 肝组织炎症坏死分级与肝生化异常项目数的相关性; B: 纤维化程度与肝生化异常项目数的相关性.

表 3 不同病情患者治疗前后肝生化变化

病情分类	例数	ALT(U/L)	AST(U/L)	胆碱酯酶(U/L)	凝血酶原活动度(%)	电泳γ球蛋白(%)	A/G	白蛋白(g/L)	总胆红素
HBsAg									
阳性	86	30.15 ± 4.06	32.80 ± 3.77	5824.06 ± 317.33	83.66 ± 7.52	15.42 ± 3.03	1.82 ± 0.24	42.25 ± 6.08	13.05 ± 3.42
阴性	114	29.87 ± 4.29	31.95 ± 4.16	5872.82 ± 325.97	84.78 ± 8.94	15.75 ± 3.48	1.86 ± 0.27	43.19 ± 5.64	12.79 ± 3.55
t		0.468	1.489	1.059	0.938	0.701	1.087	1.128	0.521
P		0.641	0.138	0.291	0.349	0.484	0.278	0.261	0.603
肝组织炎症坏死分级									
G1	64	29.79 ± 3.79	31.00 ± 3.88	5887.60 ± 309.64	85.01 ± 9.57	15.73 ± 3.50	1.83 ± 0.25	43.05 ± 5.75	12.94 ± 3.61
G2	71	29.35 ± 4.05	32.27 ± 4.36	5824.35 ± 348.11	84.18 ± 8.68	15.90 ± 3.26	1.82 ± 0.26	42.97 ± 6.22	12.86 ± 3.49
G3	65	30.89 ± 4.63	32.67 ± 4.19	5846.69 ± 326.74	83.73 ± 9.03	15.18 ± 3.47	1.87 ± 0.24	42.34 ± 5.94	12.90 ± 3.52
F		2.424	2.847	0.633	0.330	0.815	0.743	0.277	0.009
P		0.091	0.060	0.532	0.720	0.444	0.477	0.759	0.991
肝组织纤维化程度									
S0	46	29.16 ± 3.76	31.76 ± 3.59	5834.22 ± 316.20	83.66 ± 8.77	15.77 ± 3.60	1.86 ± 0.23	42.88 ± 6.03	12.88 ± 3.40
S1	48	29.85 ± 4.51	32.45 ± 3.76	5909.75 ± 309.79	84.95 ± 9.25	15.26 ± 3.39	1.82 ± 0.20	43.01 ± 5.66	13.01 ± 3.29
S2	56	30.48 ± 3.89	32.68 ± 3.44	5874.48 ± 338.76	83.57 ± 9.84	16.03 ± 3.45	1.83 ± 0.25	42.95 ± 5.92	12.97 ± 3.34
S3	50	30.34 ± 4.14	32.31 ± 3.02	5787.14 ± 325.60	85.08 ± 8.12	15.33 ± 3.22	1.85 ± 0.27	42.32 ± 5.89	12.73 ± 3.81
F		1.045	0.628	1.316	0.405	0.596	0.279	0.147	0.064
P		0.374	0.598	0.270	0.750	0.618	0.840	0.932	0.979

HBsAg: 乙型肝炎表面抗原; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; A/G: 蛋白/球蛋白.

表 4 不同病情患者治疗后肝生化变化

病情分类	例数	ALT(U/L)	AST(U/L)	胆碱酯酶(U/L)	凝血酶原活动度(%)	电泳γ球蛋白(%)	A/G	白蛋白(g/L)	总胆红素
HBsAg									
阳性	86	70.52 ± 16.29	83.26 ± 20.77	5400.96 ± 266.01	73.22 ± 9.00	23.35 ± 3.79	1.29 ± 0.22	36.27 ± 4.59	48.94 ± 11.03
阴性	114	46.88 ± 14.56	51.24 ± 18.35	5696.24 ± 215.36	78.84 ± 7.15	19.16 ± 4.05	1.57 ± 0.26	39.68 ± 3.00	32.76 ± 10.25
t		10.799	11.541	8.671	4.921	7.445	8.047	6.340	10.695
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
肝组织炎症坏死分级									
G1	64	40.89 ± 15.00	51.71 ± 14.68	5796.25 ± 208.44	78.92 ± 7.05	18.04 ± 3.11	1.60 ± 0.19	40.22 ± 3.56	20.55 ± 5.00
G2	71	55.74 ± 12.02	68.49 ± 17.90	5532.61 ± 223.38	76.84 ± 6.44	21.06 ± 3.45	1.52 ± 0.21	38.05 ± 3.64	31.04 ± 4.82
G3	65	74.39 ± 16.95	74.30 ± 16.11	5385.83 ± 216.70	73.50 ± 6.63	23.73 ± 3.67	1.23 ± 0.18	36.41 ± 3.28	68.08 ± 4.63
F		83.966	33.305	59.513	10.763	44.671	65.361	19.214	1747.785
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
肝组织纤维化程度									
S0	46	42.62 ± 10.06	47.55 ± 10.64	5730.15 ± 197.58	80.95 ± 7.11	18.11 ± 2.99	1.70 ± 0.19	40.02 ± 4.39	25.26 ± 3.85
S1	48	49.98 ± 13.67	58.36 ± 13.82	5694.33 ± 220.35	77.78 ± 5.94	20.06 ± 3.54	1.59 ± 0.17	38.98 ± 4.52	33.85 ± 4.19
S2	56	57.56 ± 11.46	68.59 ± 16.67	5560.72 ± 205.18	75.51 ± 6.38	21.78 ± 3.26	1.36 ± 0.20	37.84 ± 3.79	41.71 ± 5.66
S3	50	76.54 ± 15.92	83.45 ± 15.22	5310.78 ± 184.50	71.97 ± 6.56	23.53 ± 3.64	1.19 ± 0.21	36.22 ± 4.05	56.43 ± 4.94
F		61.383	54.354	43.052	16.326	22.915	68.052	7.349	373.733
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

HBsAg: 乙型肝炎表面抗原; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; A/G: 蛋白/球蛋白.

乙肝病毒可引发机体免疫功能紊乱, 加速肝细胞病理损伤进程; 另一方面乙肝病毒感染会在一定程度上降低机体网状内皮细胞功能, 减弱肝脏清除炎症因子及体内毒素的能力, 从而导致肝生化异常程度严重, 肝损伤总发生率较高; (2)肝组织炎症坏死分级越高, 肝脏生物转化功能越弱, 从而导致药物在肝脏内代谢变慢, 药物浓度

表 5 不同病情患者肝损伤情况

病情分类	例数	1项异常	2项异常	≥3项异常	总发生率
HBsAg					
阳性	86	24(27.91)	20(23.26)	16(18.60)	60(69.77)
阴性	114	22(19.30)	11(9.65)	4(3.51)	37(32.46)
χ^2					27.322
<i>P</i>					<0.001
肝组织炎症坏死分级					
G1	64	8(12.50)	4(6.25)	0(0.00)	12(18.75)
G2	71	17(23.94)	11(15.49)	5(7.04)	33(46.48)
G3	65	21(32.31)	16(24.62)	15(23.08)	52(80.00)
χ^2					48.656
<i>P</i>					<0.001
肝组织纤维化程度					
S0	46	2(4.35)	3(6.52)	0(0.00)	5(10.87)
S1	48	9(18.75)	5(10.42)	1(2.08)	15(31.25)
S2	56	14(25.00)	7(12.50)	9(16.07)	30(53.57)
S3	50	21(42.00)	16(32.00)	10(20.00)	47(94.00)
χ^2					78.122
<i>P</i>					<0.001

HBsAg: 乙型肝炎表面抗原.

较高, 易引发中毒性肝损伤; (3)肝纤维化指在各种因素作用下, 肝内蛋白多糖、胶原及糖蛋白等细胞外基质成分过度沉积^[23,24]. 过度的肝纤维沉积会破坏肝小叶结构, 影响肝组织血流供应, 降低药物清除能力, 加剧药物肝毒性, 从而进一步引发肝损伤, 增加肺结核治疗失败风险.

4 结论

综上所述, HBsAg阳性、肝组织炎症坏死分级及肝组织纤维化程度高的CHB伴肺结核患者肝生化异常程度严重, 肝损伤总发生率高, 肺结核治疗失败率高, 因此, 在CHB伴肺结核患者抗结核治疗过程中, 应注意对上述患病人群加强实验室指标检测, 以便及时调整用药方案, 降低肝损伤发生风险.

文章亮点

实验背景

慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)伴结核病患者对患者身心健康造成较大影响, 既要维持乙肝病毒在体内的复发, 还要进行抗结核病的治疗, 临床治疗该类患者的效果并不十分理想.

实验动机

CHB伴结核病患者用药物进行抗病毒的疗效慢, 疗程较

长, 由于药物的毒副作用, 易发生肝损伤. 因此快速有效地治疗方法具有重要的临床意义.

实验目标

CHB伴结核病患者在抗病毒+抗结核的长期治疗中, 服用较多的药物是否对肝有损伤, 以及损伤的程度等具有临床参考意义, 以期临床预防肝损伤提供理论依据.

实验方法

本研究通过检测不同分级的CHB伴结核病患者在治疗过程中肝功能的相关指标, 来评价对肝的副作用影响.

实验结果

相比较阴性患者, 乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)阳性患者肺结核治疗失败率更高, 肝损伤总发生率更高, 治疗后HBsAg阳性患者ALT、AST、电泳γ球蛋白、总胆红素更高, 胆碱酯酶、凝血酶原活动度、A/G、白蛋白更低, 肝组织炎症坏死分级与治疗效果有关系. 肝组织炎症坏死分级、纤维化程度与肝生化异常项目数呈正相关.

实验结论

HBsAg阳性、肝组织炎症坏死分级及肝组织纤维化程度高的CHB伴肺结核患者易发生肝损伤, 因此, 在治疗中需要加强该类患者肝功能的监测和保护.

展望前景

CHB伴肺结核患者由于肝组织炎症坏死分级及肝组织纤维化程度的不同对肝功能的影响不同。但是抗病毒药物治疗并非本研究中一种, 其他治疗药物对肝功能的损害是否也会达到同样程度还需进一步鉴定。

5 参考文献

- Neumann-Haefelin C, Thimme R. [Chronic hepatitis B virus infection: current and future treatment strategies]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2022; 65: 238-245 [PMID: 35024895 DOI: 10.1007/s00103-021-03483-x.Epub]
- Tan M, Bhadoria AS, Cui F, Tan A, Van Holten J, Easterbrook P, Ford N, Han Q, Lu Y, Bulterys M, Hutin Y. Estimating the proportion of people with chronic hepatitis B virus infection eligible for hepatitis B antiviral treatment worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021; 6: 106-119 [PMID: 33197397 DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30307-1.Epub]
- Furquim d'Almeida A, Ho E, Van Hees S, Vanwolleghem T. Clinical management of chronic hepatitis B: A concise overview. *United European Gastroenterol J* 2022; 10: 115-123 [PMID: 34846093 DOI: 10.1002/ueg2.12176.Epub]
- Natarajan A, Beena PM, Devnikar AV, Mali S. A systemic review on tuberculosis. *Indian J Tuberc* 2020; 67: 295-311 [PMID: 32825856 DOI: 10.1016/j.ijtb.2020.02.005.Epub]
- Lange C, Kalsdorf B, Maurer FP, Heyckendorf J. [Tuberculosis]. *Internist (Berl)* 2019; 60: 1155-1175 [PMID: 31641790 DOI: 10.1007/s00108-019-00685-z]
- Mangwani N, Singh PK, Kumar V. Medicinal plants: Adjunct treatment to tuberculosis chemotherapy to prevent hepatic damage. *J Ayurveda Integr Med* 2020; 11: 522-528 [PMID: 31679802 DOI: 10.1016/j.jaim.2019.02.004.Epub]
- 李静虹, 吴于青, 廖永美, 刘怡. 初治肺结核并乙型肝炎病毒携带者抗结核治疗过程中出现肝损伤的影响因素及预后研究. *中国全科医学* 2021; 24: 3837-3842 [DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.00.566]
- Li B, Ren Q, Li Y, Tian S, Chong Y, Sun S, Feng F. Screening differential circular RNA expression profiles reveals the regulatory role of circMARS in anti-tuberculosis drug-induced liver injury. *J Cell Mol Med* 2022; 26: 1050-1059 [PMID: 35032098 DOI: 10.1111/jcmm.17157.Epub]
- Huang D, Peng J, Lei L, Chen Y, Zhu Z, Cai Q, Deng Y, Chen J. Time of Liver Function Abnormal Identification on Prediction of the Risk of Anti-tuberculosis-induced Liver Injury. *J Clin Transl Hepatol* 2023; 11: 425-432 [PMID: 36643044 DOI: 10.14218/JCTH.2022.00077.Epub]
- Su Q, Liu Q, Liu J, Fu L, Liu T, Liang J, Peng H, Pan X. Study on the associations between liver damage and antituberculosis drug rifampicin and relative metabolic enzyme gene polymorphisms. *Bioengineered* 2021; 12: 11700-11708 [PMID: 34872459 DOI: 10.1080/21655979.2021.2003930]
- 钟洪兰. 抗结核药物致肝损伤的预防与治疗药物选择. *实用医学杂志* 2020; 36: 3307-3311 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2020.24.001]
- 刘肆辉, 郭艳, 冯慧, 赵丽. 疏肝解毒方治疗抗结核药物性肝损伤的疗效观察. *中西医结合肝病杂志* 2020; 30: 453-454 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2020.05.022]
- 中华医学会; 中华医学会杂志社; 中华医学会全科医学分会; 中华医学会《中华全科医师杂志》编辑委员会; 慢性乙型肝炎基层诊疗指南编写专家组. 慢性乙型肝炎基层诊疗指南(2020年). *中华全科医师杂志* 2021; 20: 137-149 [DOI: 10.3760/cma.j.cn114798-20201218-01262]
- 中华医学会结核病学分会, 结核病病理学诊断专家共识编写组. 中国结核病病理学诊断专家共识. *中华结核和呼吸杂志* 2017; 40: 419-425 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2017.06.005]
- 中华医学会肝病学分会药物性肝病学组. 药物性肝损伤诊治指南. *中华肝脏病杂志* 2015; 23: 810-820 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2015.11.002]
- 中华医学会肝病学分会; 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南. *中华肝脏病杂志* 2005; 13: 881-891 [DOI: 10.3760/j.issn.1007-3418.2005.12.001]
- Li JF, Li YS, Zhang YY, Sun SF, Han TS, Li YH, Feng FM. Regulation of P300 and HDAC1 on endoplasmic reticulum stress in isoniazid-induced HL-7702 hepatocyte injury. *J Cell Physiol* 2019; 234: 15299-15307 [PMID: 30786008 DOI: 10.1002/jcp.28175.Epub]
- Giadans CG, Rios DA, Ameigeiras B, Pietrantonio AM, Lucatelli NL, Haddad L, Mullen E, Heinrich F, De Matteo E, Flichman D, Valva P, Preciado MV. Chronic hepatitis B: The interplay between intrahepatic lymphocyte population and viral antigens in relation to liver damage. *J Viral Hepat* 2019; 26: 727-737 [PMID: 30739377 DOI: 10.1111/jvh.13078.Epub]
- 吴启文, 姚叶萍, 赖小丽. 92例抗结核药物致肺结核患者肝损伤的临床特征分析. *中国新药与临床杂志* 2020; 39: 417-420 [DOI: 10.14109/j.cnki.xyylc.2020.07.09]
- Pfefferkorn M, Schott T, Böhm S, Deichsel D, Felkel C, Gerlich WH, Glebe D, Wat C, Pavlovic V, Heyne R, Berg T, van Bömmel F. Composition of HBsAg is predictive of HBsAg loss during treatment in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2021; 74: 283-292 [PMID: 32931877 DOI: 10.1016/j.jhep.2020.08.039.Epub]
- Grudda T, Hwang HS, Taddese M, Quinn J, Sulkowski MS, Sterling RK, Balagopal A, Thio CL. Integrated hepatitis B virus DNA maintains surface antigen production during antiviral treatment. *J Clin Invest* 2022; 132 [PMID: 35797115 DOI: 10.1172/JCI161818]
- Kwak MS, Chung GE, Yang JI, Yim JY. Long-term outcomes of HBsAg/anti-HBs double-positive versus HBsAg single-positive patients with chronic hepatitis B. *Sci Rep* 2019; 9: 19417 [PMID: 31857656 DOI: 10.1038/s41598-019-56015-8]
- Parola M, Pinzani M. Liver fibrosis: Pathophysiology, pathogenetic targets and clinical issues. *Mol Aspects Med* 2019; 65: 37-55 [PMID: 30213667 DOI: 10.1016/j.mam.2018.09.002.Epub]
- Roehlen N, Crouchet E, Baumert TF. Liver Fibrosis: Mechanistic Concepts and Therapeutic Perspectives. *Cells* 2020; 9 [PMID: 32260126 DOI: 10.3390/cells9040875]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



蓝色橡皮泡痣综合征消化道大出血并肺栓塞1例

程发辉

程发辉, 湖南省脑科医院(湖南省第二人民医院)微创外科 湖南省长沙市 410011

程发辉, 主治医师, 研究方向为普外科疾病临床及基础研究.

作者贡献分布: 本论文由程发辉写作完成.

通讯作者: 程发辉, 主治医师, 410011, 湖南省长沙市芙蓉中路三段427号, 湖南省脑科医院(湖南省第二人民医院)微创外科. 455131290@qq.com

收稿日期: 2022-11-14

修回日期: 2022-11-29

接受日期: 2023-04-26

在线出版日期: 2023-05-08

Blue rubber bleb nevus syndrome with massive gastrointestinal hemorrhage and pulmonary embolism: A case report

Fa-Hui Cheng

Fa-Hui Cheng, Minimally Invasive Surgery Department, Hunan Provincial Brain Hospital (The Second People's Hospital of Hunan Province), Changsha 410011, Hunan Province, China

Corresponding author: Fa-Hui Cheng, Attending Doctor, Minimally Invasive Surgery Department, Hunan Provincial Brain Hospital (Hunan Second People's Hospital), No. 427 Section 3 Furong Middle Road, Changsha 410011, Hunan Province, China. 455131290@qq.com

Received: 2022-11-14

Revised: 2022-11-29

Accepted: 2023-04-26

Published online: 2023-05-08

Abstract

BACKGROUND

Blue rubber bleb nevus syndrome is a rare disease. The main cause of death in these patients is massive hemorrhage of the digestive tract. When the hemorrhage is

combined with pulmonary embolism, greater treatment challenges are posed.

CASE SUMMARY

A man was admitted to the hospital because of repeated black stools for more than 20 years and aggravation for 10 d. A diagnosis of sigmoid colon and rectal blue rubber bleb nevus syndrome with massive hemorrhage due to nevus rupture was made. Conservative treatment including medical hemostasis and blood transfusion had a poor effect. Hemorrhagic shock occurred. The sigmoid colon and rectum were totally resected in the emergency setting. After operation, acute pulmonary embolism developed. Low molecular weight heparin anticoagulation and subsequent oral warfarin anticoagulation were given. The patient's bleeding stopped, and pulmonary thrombosis disappeared. He has recovered well and is now alive.

CONCLUSION

In patients with preoperative massive hemorrhage due to blue rubber bleb nevus syndrome, acute pulmonary embolism may occur after operation, and the risk of intravenous thrombolytic hemorrhage is very high. In such cases, low-molecular-weight heparin + warfarin oral bridging treatment can be chosen. During the treatment, the coagulation function should be closely monitored to avoid massive hemorrhage. The dosage should be adjusted according to the prothrombin time and international normalized ratio (INR) to maintain the INR between 2-3, and the patients should be subject to whole process management. D-dimer and INR should be reviewed regularly to monitor the complications of bleeding, and patients can benefit when they are treated properly.

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

Key Words: Blue rubber bubble nevus syndrome; Pulmonary

embolism; Gastrointestinal bleeding

Citation: Cheng FH. Blue rubber bleb nevus syndrome with massive gastrointestinal hemorrhage and pulmonary embolism: A case report. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2023; 31(9): 385-388
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i9/385.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i9.385>

摘要

背景

蓝色橡皮泡痣综合征(blue rubber bleb nevus syndrome, BRBNS)是一种罕见病,其死亡的主要原因是消化道大出血,当出血同时合并肺栓塞则严重增加了患者的治疗难度。

病例简介

本例患者因反复黑便20余年,再发加重便鲜血10 d入院,诊断为乙状结肠、直肠蓝色疱痣破裂大出血,予以内科止血、输血等保守治疗后效果不佳,失血性休克,急诊行开腹乙状结肠、直肠全切除,术后合并急性肺栓塞,予以低分子肝素抗凝及后续口服华法林抗凝治疗,患者出血停止,肺血栓消失,恢复良好,目前存活。

结论

蓝色橡皮疱痣术前大出血患者,术后第一天发生急性肺栓塞,静脉溶栓出血风险极高,在此情况下我们可以选择予以选择低分子肝素+华法林口服桥接治疗,治疗期间严密监测凝血功能,避免大出血的发生,依据凝血酶原时间INR调整用量,使INR维持2-3之间,并对患者实行全程化管理,定期复查D-二聚体,INR注意出血得并发症,治疗得当时患者可以获益。

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

关键词: 蓝色橡皮泡痣综合征; 肺栓塞; 消化道出血

核心提要: 蓝色橡皮泡痣综合征是一种罕见病,其死亡的主要原因是消化道大出血,在急性消化道大出血时并发肺栓塞治疗严重棘手,因此值得临床医生的关注和研究。

文献来源: 程发辉. 蓝色橡皮泡痣综合征消化道大出血并肺栓塞1例. *世界华人消化杂志* 2023; 31(9): 385-388

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i9/385.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i9.385>

0 引言

本文报道了湖南省第二人民医院收治的一例女性蓝色橡皮泡痣综合征消化道大出血并肺栓塞患者,以提高该疾病出血时合并血栓性疾病的认识。

1 病例简介

患者女性,53岁,因“反复黑便20余年,再发加重便鲜血10天”入院。既往:有肝硬化、门静脉高压、门静脉海绵样变”病史;于2015-01在湖南省人民医院行“降结肠造瘘术、脾切除术、肠系膜下动脉结扎术”,有“血管瘤、有多次血制品输注史。查体:贫血貌,急性病容,皮肤黏膜色泽苍白,腹部可见2条相互垂直的7 cm-8 cm陈旧性瘢痕;左侧腹部可见结肠造瘘口,全腹柔软,腹部无压痛,无反跳痛,右侧大腿上1/3及右小腿中部皮肤可见血管畸形治疗后手术疤痕,右小腿后侧2 cm×2 cm血管瘤肿块,右侧臀部可见3 cm×4 cm血管瘤肿块(图1)。入院后检查,血常规:红细胞 $1.77 \times 10^{12}/L$,红细胞压积16.0%,血红蛋白49.0 g/L,平均血红蛋白浓度306 g/L,血小板计数 $216 \times 10^9/L$ 。腹部CT:(1)降结肠、乙状结肠、直肠管壁弥漫性增厚并多发致密灶,周围多发迂曲血管影,右侧臀部皮下软组织密度灶同前,符合蓝色橡皮-疱痣综合征影像改变,请结合临床;(2)肝硬化,门脉高压,门静脉海绵样变;(3)降结肠造瘘术、脾脏切除术后改变,肝脏多发血管瘤。患者反复出血不止,色素下降至49 g/L,导致失血性休克。

2 最终诊断

(1)蓝色疱痣综合征;(2)消化道大出血;(3)失血性休克;(4)急性肺栓塞;(5)肝硬化、门静脉高压、门静脉海绵样变;(6)降结肠造瘘术后。

3 治疗

患者出血原因为乙状结肠及直肠蓝色疱痣破裂,因病变部位广泛,出血量大,肠镜无法完成,经内科止血药物+输血保守治疗无效,遂急诊在全麻下行剖腹探查,肠粘连松解,乙状结肠+直肠全切术(图2)手术顺利。术后第1天患者突发右侧胸痛及气促,急查血浆D-二聚体为29.8 mg/L(图3),考虑急性肺梗可能。急诊行肺动脉血管造影CT示:右侧肺动脉主干、右下肺动脉干、右上、中、下肺叶动脉及其分支栓塞(图4)确诊急性肺栓塞。因患者术前大出血并且为术后第一天,静脉药物溶栓风险极高,因患者生命体征稳定,无休克表现,经反复权衡后决定先予以低分子肝素抗凝5000 u皮下注射Q12 h,后予以口服华法林3.75 mg抗凝桥接3 d,国际标准化比值(international normalized coagulation ratio, INR)达到2.53后停用肝素;出院后继续口服华法林,根据INR调整剂量2.5 mg,维持INR 2-3之间(图5)。

4 结果和随访

随访11 mo后患者未再次出血,复查血常规提示:红细胞



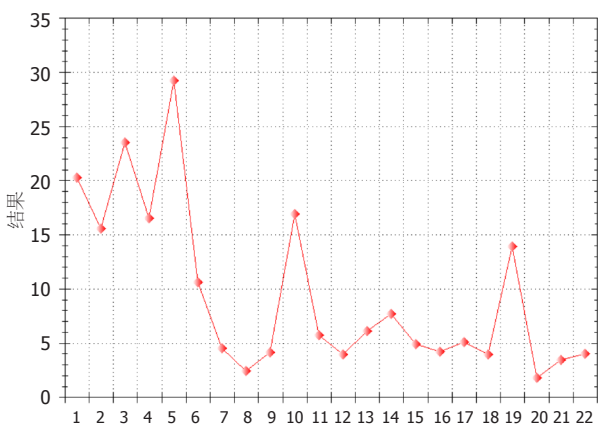
DOI: 10.11569/wcjd.v31.i9.385 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 1 臀部蓝色血管瘤。



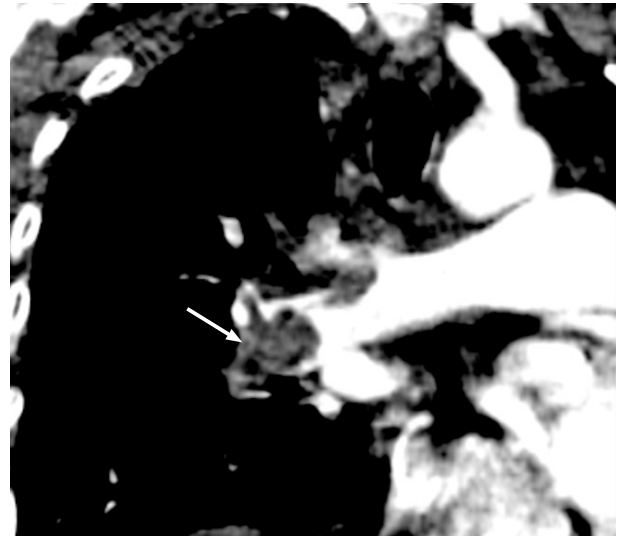
DOI: 10.11569/wcjd.v31.i9.385 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 2 术中乙状结肠、直肠呈瘤样改变。



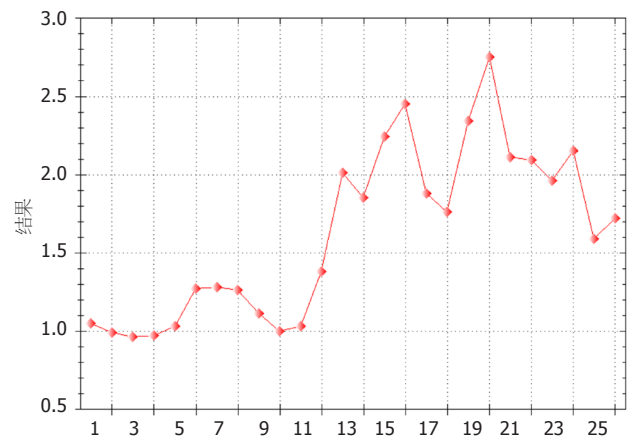
DOI: 10.11569/wcjd.v31.i9.385 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 3 血浆D-二聚体结果趋势图。



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i9.385 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 4 肺动脉血管造影CT. 箭头: 肺动脉血栓。



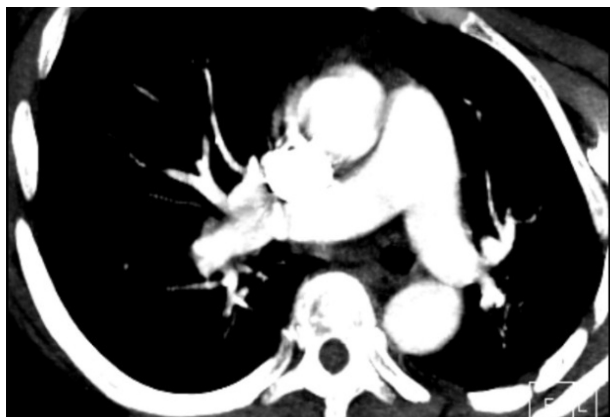
DOI: 10.11569/wcjd.v31.i9.385 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 5 INR结果趋势图. INR: 国际标准化比值。

$4.86 \times 10^{12}/L$, 红细胞压积42.5%, 血红蛋白145.0 g/L, 平均血红蛋白浓度342 g/L, 血小板计数 $308 \times 10^9/L$; 复查肺动脉血管造影CT提示血栓消失(图6), 无咳嗽、胸闷、胸痛呼吸困难等表现, 预后良好, 未再次出血, 目前存活良好。

5 讨论

BRBNS属罕见病, 发病率为1:140000, 主要特征是皮肤和内脏多发血管瘤, 临床表现为消化道出血及不明原因贫血^[1]。BRBNS原因不明^[1], 少数与9号染色体短臂基因突变、染色体显性遗传相关^[2]。BRBNS还可累及全身各个组织和脏器^[3,4]。不同脏器的血管瘤可以引起不同症状^[5-9]。消化道血管瘤是BRBNS常见表现, 常引起不同程度的消化道出血。多数患者为少量间断的出血, 而



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i9.385 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 6 复查肺动脉血管造影CT显示血栓消失。

急性消化道大出血, 却是患者死亡的最主要原因, 需要积极抢救。内科治疗不能控制的消化道大出血或并发肠扭转、肠套叠、肠穿孔则需要外科手术^[1-3]。该患者由于消化道大出血后不可避免的使用止血药物, 以及后来的手术创伤、禁食、卧床、高凝等综合因素的影响, 从而导致肺栓塞疾病的发生。80%肺栓塞患者起病时无任何临床症状, 约2/3肺栓塞患者死亡在2 h内发生, 发病急骤、死亡率极高, 因此在消化道大出血及手术患者诊治过程中需注意血栓性疾病的防治^[10,11], 如患者出现气促、胸痛、胸闷等症状需高度警惕肺栓塞可能, 需及时复查血浆D-二聚体, 下肢静脉彩超以及肺动脉CT血管造影。在出血同时合并肺栓塞治疗时需权衡出血风险来选择溶栓或者抗凝治疗, 因患者术前大出血, 术后第一天发生急性肺栓塞, 静脉溶栓出血风险极高, 故未采用静脉溶栓治疗, 予以选择低分子肝素+华法林口服桥接治疗, 治疗期间严密监测凝血功能, 避免大出血的发生, 依据凝血酶原时间INR调整用量, 使INR维持2-3之间, 并对患者实行全程化管理, 定期复查D-二聚体, INR并且注意出血得并发症^[12,13]。

6 结论

综上所述, BRBNS临床较罕见, 但关于其并发的急性消化道大出血和肺栓塞的治疗较棘手, 因此值得临床医生

的关注和研究。

7 参考文献

- Martinez CA, Rodrigues MR, Sato DT, Silveira Júnior PP, Gama RF, Mattavelli CB, Pereira JA. Blue rubber bleb nevus syndrome as a cause of lower digestive bleeding. *Case Rep Surg* 2014; 2014: 683684 [PMID: 24653853 DOI: 10.1155/2014/683684]
- Gallione CJ, Pasyk KA, Boon LM, Lennon F, Johnson DW, Helmbold EA, Markel DS, Vakkula M, Mulliken JB, Warman ML. A gene for familial venous malformations maps to chromosome 9p in a second large kindred. *J Med Genet* 1995; 32: 197-199 [PMID: 7783168 DOI: 10.1136/jmg.32.3.197]
- Jin XL, Wang ZH, Xiao XB, Huang LS, Zhao XY. Blue rubber bleb nevus syndrome: a case report and literature review. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 17254-17259 [PMID: 25493043 DOI: 10.3748/wjg.v20.i45.17254]
- McCarthy JC, Goldberg MJ, Zimber S. Orthopaedic dysfunction in the blue rubber-bleb nevus syndrome. *J Bone Joint Surg Am* 1982; 64: 280-283 [PMID: 7056783]
- Wynford-Thomas R, Johnston A, Halpin S, Hamandi K. Rarities in neurology: blue rubber bleb naevus syndrome. *Pract Neurol* 2014; 14: 360-362 [PMID: 24614007 DOI: 10.1136/practneurol-2013-000725]
- Tomelleri G, Cappellari M, Di Matteo A, Zanon T, Colato C, Bovi P, Moretto G. Blue rubber bleb nevus syndrome with late onset of central nervous system symptomatic involvement. *Neurol Sci* 2010; 31: 501-504 [PMID: 20352269 DOI: 10.1007/s10072-010-0250-4]
- Kamat AS, Aliashkevich AF. Spinal cord compression in a patient with blue rubber bleb nevus syndrome. *J Clin Neurosci* 2013; 20: 467-469 [PMID: 23164829 DOI: 10.1016/j.jocn.2012.02.033]
- Gilbey LK, Girod CE. Blue rubber bleb nevus syndrome: endobronchial involvement presenting as chronic cough. *Chest* 2003; 124: 760-763 [PMID: 12907572 DOI: 10.1378/chest.124.2.760]
- Shams PN, Cugati S, Wells T, Huilgol S, Selva D. Orbital Varix Thrombosis and Review of Orbital Vascular Anomalies in Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2015; 31: e82-e86 [PMID: 24879057 DOI: 10.1097/IOP.000000000000107]
- 韩丽珠, 尹琪楠, 边原, 黄雪飞, 雷洋, 童荣生. 深静脉血栓和肺栓塞的管理与治疗: 对美国血液病学会静脉血栓栓塞管理指南的解读. *中国新药与临床杂志* 2021; 40: 784-788 [DOI: 10.14109/j.cnki.xyylc.2021.11.12]
- Kemp MT, Obi AT, Henke PK, Wakefield TW. A narrative review on the epidemiology, prevention, and treatment of venous thromboembolic events in the context of chronic venous disease. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2021; 9: 1557-1567 [PMID: 33866055 DOI: 10.1016/j.jvsv.2021.03.018]
- 卢生芳, 胡骏. 抗凝、溶栓联合方案治疗肺血栓栓塞的效果. *血栓与止血学* 2022; 28: 19-20
- Blitzer RR, Eisenstein S. Venous Thromboembolism and Pulmonary Embolism: Strategies for Prevention and Management. *Surg Clin North Am* 2021; 101: 925-938 [PMID: 34537152 DOI: 10.1016/j.suc.2021.06.015]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



1 投稿总则

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

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

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

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

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

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

E-mail: wcjd@wjgnet.com

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

<https://www.wjgnet.com>

Telephone: +1-925-3991568

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

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

E-mail: wcjd@wjgnet.com

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

<https://www.wjgnet.com>

1.8 编辑部 《世界华人消化杂志》编辑部主任王金磊, 联系地址如下:

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

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

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

<http://www.wjgnet.com>

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

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

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

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

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

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

2 手稿要求

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3 手稿全文中文格式

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。

1 材料和方法

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

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。

3 讨论

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

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

4 参考文献

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

4 手稿英文摘要书写要求

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

4.2 作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名后姓;

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

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

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

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

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

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

5 手稿写作格式实例

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

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

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

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

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

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

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



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



ISSN 1009-3079

