

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

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2023 年 6 月 8 日 第 31 卷 第 11 期 (Volume 31 Number 11)



11 / 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

- 431 新型冠状病毒胃肠道损伤机制研究及胃饥饿素治疗展望
田家庚, 刘欣培, 张宝芹, 张军鹏, 孙光斌, 李煜

基础研究

- 438 血清Mg7-Ag检测联合ME-NBI对诊断高危胃低级别上皮内瘤变的临床价值
郭淦华, 张剑杰, 叶淑云, 应旭卿
- 446 附子理中丸治疗肠结核作用机制的网络药理学研究
苏敏, 钱纯, 张贞, 姜思宇, 李菁, 李云豪, 周辉

临床实践

- 456 术前Th1/Th2、TNF- α 、ALB与老年胃癌根治术后肺部感染关系及预测效能
吴伶俐, 汤莉
- 464 瞬时弹性成像技术对原发性胆汁性肝硬化、自身免疫性肝炎的鉴别及与肝脏纤维化程度、肝功能的相关性研究
张兆辉, 庄轶超, 杨文宪
- 470 仑伐替尼联合TACE治疗中晚期肝癌的疗效及对血清Ki-67、PCNA、GP73、GPC-3水平的影响
胡邵宁, 朱书渊, 魏燕斌

消 息

- 455 《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》书讯
463 《世界华人消化杂志》栏目设置
469 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

封面故事

刘文天, 教授, 主任医师, 博士生导师, 天津医科大学总医院消化科, 中华医学会肠外肠内营养学会委员, 中华医学会消化疾病学分会第八届常务委员, 中国介入医师协会消化内镜分会委员, 中国消化医师协会天津市分会副会长, 中华医学会消化内镜学分会食管学组委员, 《中华消化杂志》编委, 《世界华人消化杂志》编委. 承担天津市市科委重点科研项目, 天津市卫计委重点科研项目, 获得天津市科技进步三等奖, 国家专利1项. 开展消化道早期肿瘤诊治及肿瘤表观遗传学方面的研究.

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 2023-06-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

共同主编

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

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

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

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

田艳涛, 博士, 教授, 主任医师, 100021, 北京市, 国

家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胰胃外科

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

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

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

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

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

编辑部

王金磊, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

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

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wcjd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

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

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

制作

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

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

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

特别声明

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

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2023 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.



REVIEW

- 431 Mechanism of gastrointestinal injury in COVID-19 and potential use of ghrelin therapy
Tian JG, Liu XP, Zhang BQ, Zhang JP, Sun GB, Li M

BASIC RESEARCH

- 438 Clinical value of serum Mg7-Ag detection combined with magnifying endoscopy with narrow-band imaging in diagnosis of high-risk gastric low-grade intraepithelial neoplasia
Guo GH, Zhang JJ, Ye SY, Ying XQ
- 446 Network pharmacology based research of mechanism of Fuzi Lizhong pills for treatment of intestinal tuberculosis
Su M, Qian C, Zhang Z, Jiang SY, Li J, Li YH, Zhou H

CLINICAL PRACTICE

- 456 Relationship of preoperative Th1/Th2 ratio, TNF- α , and ALB with pulmonary infection in elderly patients after radical surgery for gastric cancer and predictive efficacy of a nomogram based on these factors
Wu LL, Tang L
- 464 Correlation of Fibroscan parameter with degree of liver fibrosis and liver function and its value for differential diagnosis of primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis
Zhang ZH, Zhuang YC, Yang WX
- 470 Lenvatinib in combination with transcatheter arterial chemoembolization for treatment of mid-late stage hepatocellular carcinoma: Efficacy and impact on serum Ki-67, PCNA, GP73, and GPC-3 levels
Hu SN, Zhu SY, Wei YB

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 31 Number 11 June 8, 2023

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Wen-Tian Liu, Professor, Chief Physician, Doctoral Supervisor, Department of Gastroenterology, Tianjin Medical University General Hospital, No. 154 Anshan Road, Heping District, Tianjin 300052, China. lwentian64@163.com

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Yan-Liang Zhang* Review Editor: *Yan-Liang Zhang*
Production Editor: *Yan-Liang Zhang* English Language Editor: *Tian-Qi Wang*
Proof Editor: *Xiang Li* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date June 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.

新型冠状病毒胃肠道损伤机制研究及胃饥饿素治疗展望

田家庚, 刘欣培, 张宝芹, 张军鹏, 孙光斌, 李 熲

田家庚, 刘欣培, 张宝芹, 张军鹏, 孙光斌, 天津第五中心医院消化内科 天津市 300450

李熲, 天津医科大学第二医院消化内科 天津市 300211

田家庚, 医师, 研究方向为消化系统疾病.

基金项目: 天津市卫生健康委员会科技项目, No. TJWJ2021MS01.

作者贡献分布: 此综述写作部分由田家庚和刘欣培完成; 相关文献支持及理论分析由张军鹏与张宝芹完成; 审校及修改由李熲与孙光斌完成.

通讯作者: 李熲, 主任医师, 300211, 天津市河西区平江道23号, 天津医科大学第二医院消化内科. 865987216@qq.com

收稿日期: 2023-04-11

修回日期: 2023-05-07

接受日期: 2023-05-18

在线出版日期: 2023-06-08

Mechanism of gastrointestinal injury in COVID-19 and potential use of ghrelin therapy

Jia-Geng Tian, Xin-Pei Liu, Bao-Qin Zhang, Jun-Peng Zhang, Guang-Bin Sun, Man Li

Jia-Geng Tian, Xin-Pei Liu, Bao-Qin Zhang, Jun-Peng Zhang, Guang-Bin Sun, Department of Gastroenterology, The Fifth Central Hospital of Tianjin, Tianjing 300450, China

Man Li, Department of Gastroenterology, The Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjing 300211, China

Supported by: Tianjin Health Commission Science and Technology Project, No. TJWJ2021MS01.

Corresponding author: Man Li, Chief Physician, Department of Gastroenterology, The Second Hospital of Tianjin Medical University, No. 23 Pingjiang Road, Hexi District, Tianjing 300211, China. 865987216@qq.com

Received: 2023-04-11

Revised: 2023-05-07

Accepted: 2023-05-18

Published online: 2023-06-08

Abstract

In Corona Virus Disease 2019 (COVID-19), the most obvious symptoms occur in the respiratory and digestive systems, posing a serious threat to the health of patients. Decreased appetite is the most common digestive system symptom and is an important predictor of mortality. A large number of patients have decreased appetite after infection and do not show obvious organic disease characteristics. Currently, no drugs can directly alleviate such symptom. In order to reduce the number of severe and critically ill patients and decrease the hospitalization rate, it is very important to understand the pathogenic mechanism of appetite loss caused by COVID-19 and manage such symptom. Ghrelin is a key gastric hormone that has anti-inflammatory, neuroprotective, and antidepressant effects. In this paper, we will review the progress in the understanding of the mechanism of appetite loss associated with COVID-19, and introduce a potential therapeutic drug, ghrelin.

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

Key Words: COVID-19; Appetite; Ghrelin; Neuroinflammation; Gut peptides

Citation: Tian JG, Liu XP, Zhang BQ, Zhang JP, Sun GB, Li M. Mechanism of gastrointestinal injury in COVID-19 and potential use of ghrelin therapy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2023; 31(11): 431-437

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i11/431.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i11.431>

摘要

呼吸系统和消化系统在新型冠状病毒感染中症状最为明显, 严重威胁着患者的健康. 其中食欲下降是消化系统新型冠状病毒感染最常见的症状, 同时是新型冠状病毒感染死亡率的重要预测因素. 现大量患者在新型冠状病毒感染后出现食欲下降, 且并未表现出

明显的器质性病变特征, 目前没有药物能直接减轻症状. 新型冠状病毒传染性高, 致病性强, 为降低重症、危重症患者的发病率, 减少新型冠状病毒的住院率, 了解其导致食欲下降的致病机制以及治疗新型冠状病毒感染相关性食欲下降至关重要. 胃饥饿素是胃内分泌促进食欲的关键激素, 具有抗炎, 神经保护, 抗抑郁等多重作用. 本篇论文将阐述新型冠状病毒感染相关性食欲下降机制的研究进展, 并介绍一种符合现研究机制的具有治疗潜力的药物—胃饥饿素.

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

关键词: 新型冠状病毒; 食欲下降; 胃饥饿素; 神经炎症; 胃肠道

核心提要: 食欲下降是新冠病毒感染常见的症状. 炎症损伤食欲中枢, 脑-肠-微生物生态轴的破坏和心理异常是食欲下降的主要原因. 胃饥饿素能促进食欲, 具有独特靶向中枢的抗炎和抗抑郁的作用, 这能应对新冠病毒导致的食欲异常.

文献来源: 田家庚, 刘欣培, 张宝芹, 张军鹏, 孙光斌, 李煜. 新型冠状病毒胃肠道损伤机制研究及胃饥饿素治疗展望. 世界华人消化杂志 2023; 31(11): 431-437

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i11/431.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i11.431>

0 引言

新型冠状病毒感染经过全球流行, 已成为全世界卫生健康的最大威胁. 新型冠状病毒具有极强的感染率和致病性, 能在多器官中造成损伤. 其中呼吸道和胃肠道是新型冠状病毒感染症状最明显的器官. 根据文献报道, 胃肠道最常见的症状分别是食欲下降(21%-34.8%)、恶心或呕吐(7%-26.4%)、腹泻(9%-33.7%)^[1,2]. 现在大量患者出现新型冠状病毒感染相关性食欲下降, 以老年、基础疾病多及重症的患者为著, 严重威胁生命健康. 并且其中大部分并未表现出明显器质性异常. 最新流行病学的调查已经发现, 新型冠状病毒一方面可以直接使宿主产生食欲下降^[3], 另一方面可以加重本身存在厌食的症状, 增加重症率和住院率^[4-6]. 在新型冠状病毒感染后, 血管紧张素转化酶2(angiotensin converting enzyme-2, ACE-2)通路的激活使胰岛素分泌、葡萄糖转运、脂肪分布受损的发生^[7], 机体的能量代谢进而出现严重紊乱. 当患者出现食欲下降之后, 能量的供需问题将进一步加重, 随之产生糖代谢紊乱、糖尿病加重、电解质紊乱、低蛋白血症、脂肪调控异常、免疫力的进一步下降或者其他严重的新型冠状病毒感染症状. 食欲下降是新型

冠状病毒感染死亡率的重要预测因素, 是威胁患者生命安全的关键^[8,9]. 新型冠状病毒感染迅速, 为降低重症、危重症患者的发病率, 减少新型冠状病毒的住院率, 有效治疗新型冠状病毒感染相关性食欲下降十分值得进一步研究. 本篇综述将着重讲述新型冠状病毒感染导致食欲下降的机制研究进展, 并介绍符合现研究逻辑的一种具有治疗潜力药物.

1 新型冠状病毒感染相关性食欲下降机制的研究进展

下丘脑是人类的食欲的控制中枢, 机体可以通过各种能量代谢、神经和激素的调节反馈以协调维持正常的摄食功能. 因此能直接或间接影响下丘脑及其代谢调节过程的因素均可能导致食欲的改变. 当前研究与新型冠状病毒关系最为密切的因素包括炎症损伤食欲中枢, 脑-肠-微生物生态轴的破坏和心理状态异常的影响. 新型冠状病毒可以通过直接或间接的炎症反应导致中枢发生炎症损伤影响食欲. 脑-肠轴主要包括神经调节和激素调节两部分. 神经中枢与消化系统沟通的所有激素和小分子蛋白被统称为脑-肠肽, 这类小分子物质可以调节食欲; 同时, 神经中枢和消化系统的神经网络, 包括中枢神经、肠神经、植物神经在内的相互调节过程, 也属于脑-肠轴. 最近随着研究的深入, 微生物也成为脑-肠轴的一部分, 肠道内微生物分泌的各种物质可以直接或间接的影响神经中枢. 自新型冠状病毒流行以来, 焦虑、抑郁等心理状态异常以及其他相关疾病在大量发生. 伴随而来的是多种功能性疾病, 食欲下降是其中最为明显的症状.

1.1 炎症的损伤 新型冠状病毒感染可以导致神经系统的炎症性损伤, 使大脑调节稳态机制失衡. 这一过程会导致食欲下降、周身不适、抑郁和体力下降等, 这些被称为感染后病态行为^[10]. 新型冠状病毒感染对中枢神经系统的短期和长期影响研究虽然尚不充分, 但其基本特点表现已经有了部分数据报道. 在2020年的一项回顾性多中心研究中, 中枢神经系统(24.8%)疾病的发病率大于周围神经系统(8.9%). 其中最常见的症状是味觉、嗅觉和听力丧失, 目前认为炎症因子的破坏是主要因素. 味觉及嗅觉功能的减退均直接或间接的影响摄食功能. 食欲下降虽然属于消化系统症状, 但其控制中枢位于下丘脑, 与味觉、嗅觉的功能区毗邻同属于中枢神经系统^[11].

新型冠状病毒可以在宿主的不同系统或器官中通过激活自身免疫, 产生炎症因子风暴. 这导致循环中的促炎细胞因子和趋化因子水平升高. 目前已经确认新型冠状病毒感染可以使血液中包含白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)、白细胞介素1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和粒细胞集落刺激因子等炎症因子的水平升高^[12]. 新型冠

状病毒引起的细胞因子风暴可以直接穿越血脑屏障,也可以增加血脑屏障通透性,使更多的炎症介质直接进入大脑。被破坏的血脑屏障还可使新型冠状病毒和部分免疫细胞渗入大脑,最终完成对神经元细胞、内皮细胞、神经胶质细胞的炎症性激活,引起或加剧急慢性神经炎症反应^[13]。新型冠状病毒除了通过循环炎症,还可以直接进入神经系统造成炎症发生和神经破坏。新型冠状病毒能通过刺突蛋白-1结合到宿主细胞上的ACE-2进入神经细胞,然后通过细胞的胞吐和胞吞作用穿过突触间隙,进入轴突后再通过微管运输到达神经元细胞^[14]。新型冠状病毒不但可以直接进入神经细胞,其产生刺突蛋白还可以从病毒上脱落破坏神经细胞。Rhea等^[15]经动物实验验证,通过荧光标记刺突蛋白-1,证实了其可以直接通过血脑屏障,并直接分布于脑实质的各个区域。刺突蛋白1是新型冠状病毒感染诱导各系统发生炎症的重要因素。刺突蛋白1与ACE-2结合,通过直接提高氧化应激信号通路增加炎症损伤,并且可以由caspase-3途径直接诱导的细胞凋亡级联反应,最终达到神经变性的结局,以达到破坏靶器官或组织功能的作用^[16]。而神经系统炎症损伤最常见、最早出现的症状即为食欲的改变^[17,18]。临床观察发现由感染引起的中枢炎症是导致食欲下降的重要因素^[19]。在动物实验中,无论是大鼠还是小鼠在中枢给药炎症因子IL-1 β 或TNF- α 都会引起食物和水摄入量减少,细菌脂蛋白动物中枢给药的实验中也证实神经炎症会引起食欲的改变^[20]。

1.2 脑-肠-微生态的改变 新型冠状病毒可以通过ACE-2进入宿主细胞,而消化系统富含该受体,这为病毒提供了一个重要入口^[21]。因此,新型冠状病毒可以直接生存于宿主的消化系统内,并诱发炎症反应。这种炎症损伤可能会影响各种胃肠激素的分泌。当下新型冠状病毒引起甲状腺激素、性激素的研究已有报道,而脑肠肽分泌异常的相关数据及研究仍显不足。其中比较多的报道集中于脑肠肽中的以5-羟色胺、色氨酸为主的神经递质,这些神经递质由肽能神经末梢释放的神经递质经由轴-树突或突触前轴实现神经细胞间传递。而关于新型冠状病毒感染后的微生态变化研究日益增多,微生态在新型冠状病毒感染后失衡引起越来越多的关注。

5-羟色胺是一种肠粘膜内的嗜铬细胞分泌合成的一种神经递质。50年前就有系统性的理论提出了5-羟色胺在控制食欲方面的关键作用,其下丘脑中5-羟色胺的高表达与饱腹感明确相关^[22],而在后续的研究中发现过高或过低的表达都会导致食欲的下降^[23]。其在血液中95%的5-羟色胺都由消化系统分泌,而新型冠状病毒感染可以导致宿主的血浆5-羟色胺水平升高^[24]。此外,5-羟色胺还参与人类味觉信号的处理。在动物模型中,5-羟色

胺通过抑制第一阶段的嗅觉信号输入,降低嗅觉灵敏度^[25]。味觉和嗅觉丧失是新型冠状病毒感染的常见临床表现,这也许与5-羟色胺的高表达有关^[26]。在丧失味觉及嗅觉后,患者的食欲会继发性的下降。

色氨酸是一种必需氨基酸,它在许多代谢功能中至关重要,尤其在摄食中枢起着重要的调节作用^[27]。色氨酸拥有4种代谢途径,其中犬尿氨酸分解途径与炎症反应直接相关。炎症反应会诱导色氨酸增加犬尿氨酸途径代谢,犬尿氨酸代谢产物可以协调免疫反应,以降低炎症水平。根据研究发现,新型冠状病毒感染会导致色氨酸的代谢异常,同时犬尿氨酸/色氨酸值可以预测新型冠状病毒感染的重症率^[28,29]。色氨酸代谢的功能异常可能是导致食欲下降的另一因素^[27]。除了这些神经递质和小分子蛋白外,新型冠状病毒诱导炎症免疫反应产生的肿瘤坏死因子、白细胞介素、一氧化氮等都有着直接抑制食欲的作用。

微生物群的改变同样被认为是食欲下降的重要原因。据报道,新型冠状病毒的患者的益生菌减少甚至耗尽,同时致病菌增加,并最终出现肠道菌群失调^[30,31]。一项研究临床菌群测序的研究发现,具有免疫调节能力的普拉梭菌、双歧杆菌等益生菌在新型冠状病毒感染后明显下降,并且在疾病痊愈后30 d仍未得到恢复^[31]。目前食欲与肠道微生态的关系仍未有明确的理论解释。不过研究已经证实,肠道微生态的改变可以改变食欲,这也许与微生物分泌的消化酶、细菌衍生激素对迷走神经信号传导的调节,以及间接的影响宿主分泌的细胞因子、抗体、激素和营养成分的变化有关^[32]。同时肠道微生态的失衡可以直接影响胃饥饿素作用,根除幽门螺杆菌的患者肠道微生态的改变显著降低了胃饥饿素的分泌^[33]。而在高脂饮食等其他模型中也表现出了肠道微生态变化引起了胃饥饿素的分泌降低^[34]。肠道微生物群的代谢产物短链脂肪酸中的丙酸盐或丁酸盐可以直接通过竞争抑制胃饥饿素受体从而调控胃饥饿素的作用^[35]。其他研究中肠道微生态失衡后发生的氧化应激反应、硫化氢、以及肠道致病菌产生的胞外囊泡均能影响胃饥饿素的分泌^[36-38]。

1.3 社会压力影响与心理疾病 现代医学发现,食欲与心理疾病、情绪变化息息相关,焦虑、抑郁等疾病往往与食欲改变共同发病^[6,39,40]。感染新型冠状病毒会使社交、工作、生活发生不良的转变,这些不良的社会压力可能是导致心理疾病发生的诱因。除此之外,急性感染本身可以通过炎症反应破坏情绪中枢诱导焦虑、抑郁状态的发生^[41]。Mazza等^[42]在住院治疗后的患者中,对402名新冠感染的成年人进行了1 mo的精神症状随访。该项问卷中55.7%的患者出现了精神问题,其中28%被诊断为创伤

性应激障碍, 31%被诊断为抑郁症, 42%被诊断为焦虑症, 40%被诊断为失眠, 且与全身免疫炎症指数(循环中中性粒细胞、血小板和淋巴细胞的数值)直接相关, 表明了新型冠状病毒感染可以诱发心理疾病的发生。而Chauvet-Gelinier等^[43]调查了全法国的厌食症患者的住院数据, 发现新型冠状病毒感染加重厌食症的症状, 增加了心理疾病评分并提升了自残行为的发生率。Schlegl等^[40]则利用量表随访了新冠住院治疗食欲异常的患者, 其中70%的患者出现了心理状态的异常, 大部分患者表现出焦虑、抑郁的情绪状态。这进一步证明了新型冠状病毒感染诱导心理疾病并与食欲下降有关。

2 胃饥饿素

2.1 促进食欲的激素 胃饥饿素一种由28个氨基酸组成的激素, 通过与下丘脑胃饥饿素受体结合发挥其促进食欲的作用。它主要由胃内的X/A样细胞分泌, 通过循环在多个器官组织中发挥作用, 同时是唯一一种可刺激食欲的外周组织产生并作用于中枢刺激食欲的激素^[44]。胃饥饿素在胃内分泌后, 通过循环系统进入血脑屏障, 从神经中枢中与神经细胞突触中的胃饥饿素受体结合, 在中脑边缘奖励系统中增加信号传导以加强食欲。研究表明^[45], 无论是腹腔注射内给药或灌胃给药, 胃饥饿素都能够明显改善食欲和营养状况, 而缺乏胃饥饿素会导致厌食症的发生^[46]。一项新型冠状病毒疫情前后的对比横断面研究发现, 胃饥饿素在疫情后发生了明显下降^[47]。胃饥饿素的分泌在炎症感染的影响下会发生分泌下降, 这可能与炎症影响了细胞内mTOR通路和细胞自噬有关^[48]。新型冠状病毒广泛的在胃肠道广泛存在, 并诱导着炎症发生, 可伴有腹泻、消化不良等多种症状。其中发生的炎症可能是导致胃饥饿素分泌下降的原因。胃饥饿素由于其性质的不稳定, 无法直接用作药物治疗。其多种受体激动剂/类似物同样可以以额外增加食欲的方式刺激食物摄入, 目前已经广泛应用于胃大部切除术后食欲下降, 糖尿病相关性厌食, 癌症恶病质等多种食欲下降和营养不良性疾病^[49]。

2.2 对抗新型冠状病毒相关炎症 胃饥饿素最初因为其对接摄食中枢的作用而命名, 在后续的研究中发现其有着独特的抗炎作用。胃饥饿素能有效降低动物实验中结肠炎、脓毒血症、肝损伤、脑损伤等多个损伤模型中的TNF- α 、IL-6、IL-1 β 等炎症因子的血浆水平^[50-53]。NOD2通路是调节核因子 κ B活性的上游通路, 其将信号传递给受体蛋白以激活NF- κ B。胃饥饿素可以通过调节NOD2通路的表达来抑制NF- κ B活性^[54]。胃饥饿素可以调节中性粒细胞的免疫功能和直接减少免疫细胞减少炎症因子分泌以保护组织和器官免受氧化应激(reactive oxygen

species, ROS)损伤^[55,56]。新型冠状病毒感染中ROS损伤系统是诱发宿主损伤最主要的机制之一, 而外源性胃饥饿素可以增加线粒体数量, 并通过Nrf2通路调节ROS过量产生甚至直接抑制ROS减少氧化应激^[57,58]。同时, 神经系统中的胃饥饿素受体是最多的, 产生的效应是最明显的, 甚至可以逆转多种神经病变及损伤^[59,60]。胃饥饿素在新型冠状病毒诱导的全身炎症反应和中枢炎症损伤可能有很好的抑制作用。

2.3 调节胃肠肽 新型冠状病毒感染能增加全身5-羟色胺的表达, 并通过下丘脑中5-羟色胺增多导致了食欲下降。Howell^[61]在动物实验中验证了食欲环路中5-羟色胺与胃饥饿素的关系, 5-羟色胺抑制了胃饥饿素对食欲的刺激作用。而相对的, 一种胃饥饿素增强剂(rikunshito)在体外实验中也证明可以通过抵消5-羟色胺受体介导的Ca²⁺信号传导, 从而拮抗弓状核神经元中5-羟色胺导致食欲下降的作用^[62]。临床中, 化疗导致的厌食症同样是5-羟色胺及其受体高表达导致的胃饥饿素分泌下降, 而通过外源性补充胃饥饿素能有效改善化疗导致厌食症症状^[63]。因此补充胃饥饿素可以有效抵消高5-羟色胺相关的食欲抑制。

2.4 对抗情绪的异常 随着光遗传学的发展, 现在已经证实了胃饥饿是奖赏神经回路的重要因素。作用于这条环路的包括胃饥饿在内的多种因素都会影响食欲, 而食欲环路中的海马体和杏仁核同时是情绪神经环路中的一部分。焦虑、抑郁等症状也被发现与食欲密切相关, 并可以随着病情程度进展而变化。根据流行病学的研究发现, 胃饥饿素分泌的减少与抑郁发生有关^[64]。2022年最新研究也证实了病理性焦虑患者的胃饥饿素的分泌水平明显下降^[65]。胃饥饿素有着直接对抗焦虑、抑郁的作用。胃饥饿素给药可以预防小鼠因社会压力模型引起类似的抑郁和焦虑样行为表现, 而缺乏胃饥饿素受体的小鼠模型更容易发生病态情绪行为^[66]。神经细胞轴突、树突的发生, 形成密集的神经网络是维持神经中枢正常功能调节的关键。越来越多证据证实胃饥饿素是海马神经发生关键调节因子^[67]。新型冠状病毒的流行增加了焦虑、抑郁的流行, 焦虑、抑郁等心理问题可以导致食欲异常, 而胃饥饿素可能是其中最重要的解药。

3 结论

新型冠状病毒在全球肆虐流行已3年有余, 严重威胁着全球的生命健康安全, 增加了全球的医疗负担。新型冠状病毒经几次变异后, 传染性高、致病性强、特效药及疫苗研制困难。在变异毒株流行期间极易发生医疗挤兑, 大量重症患者无法得到有效救治。如果能降低住院率、重症率, 增加居家治疗的可能, 那么能有效减少医疗资

源的浪费, 并能保证更多的患者能得到有效救治。新型冠状病毒感染是影响多器官、多组织的感染性疾病, 在消化系统中以食欲下降为主要表现。新型冠状病毒感染可以导致正常的能量代谢功能障碍, 发热、机体免疫、电解质紊乱、低蛋白血症、脂肪利用障碍等因素进一步加剧了患者对于能量及营养摄入的需求。在机体稳态失调的情况下加重了基础疾病、免疫功能的失调和炎症反应的失衡, 最终使基础情况差的患者发展成重症甚至威胁生命。

新型冠状病毒感染导致炎症损伤食欲中枢, 脑-肠-微生物生态轴的破坏和心理疾病影响食欲是导致食欲下降的主要原因。新型冠状病毒可以通过不同途径破坏血脑屏障, 使炎症因子进入神经中枢。甚至其本身可以直接进入神经细胞或者以脱落刺突蛋白的方式进入血脑屏障直接破坏神经系统, 导致神经炎症, 影响正常的摄食功能。其次, 新型冠状病毒可以通过影响神经递质5-羟色胺和色氨酸的分泌改变摄食功能。在微生态的研究中发现, 新型冠状病毒感染破坏了微生态益生菌和致病菌的平衡, 但其机制及原理有待进一步研究。最后, 新型冠状病毒通过社会影响和自身的炎症反应致使情绪中枢发生异常, 表现为焦虑、抑郁等多种病理状态, 并直接影响正常的进食能力。胃饥饿素及其类似物已在多个国家进行实验并应用与临床。表现出良好的促进食欲能力, 广泛应用于肿瘤、胃瘫、胃大切术后以及多种慢性消耗性疾病相关性食欲下降。胃饥饿素在近些年的研究发现了其抗炎作用, 这能很好应对新型冠状病毒导致的神经炎症。同时, 国内外的研究均发现胃饥饿素对焦虑、抑郁等心理疾病的预防治疗作用。胃饥饿素受体广泛存在于神经系统, 尤其是食欲控制中枢, 可以直接通过其受体影响细胞的功能。

本文聚焦了新型冠状病毒感染后的食欲下降, 并针对其机制的现有研究进行分析。针对新型冠状病毒相关的消化不良, 胃饥饿素具有靶向明确、机制理论充分、副作用少的优点。具有广阔的研究前景应用于临床, 减少新型冠状病毒对人民生命健康安全的威胁。

4 参考文献

- 1 Redd WD, Zhou JC, Hathorn KE, McCarty TR, Bazarbashi AN, Thompson CC, Shen L, Chan WW. Prevalence and Characteristics of Gastrointestinal Symptoms in Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection in the United States: A Multicenter Cohort Study. *Gastroenterology* 2020; 159: 765-767.e2 [PMID: 32333911 DOI: 10.1053/j.gastro.2020.04.045]
- 2 Mao R, Qiu Y, He JS, Tan JY, Li XH, Liang J, Shen J, Zhu LR, Chen Y, Iacucci M, Ng SC, Ghosh S, Chen MH. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5: 667-678 [PMID: 32405603

- DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30126-6]
- 3 Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323: 1061-1069 [PMID: 32031570 DOI: 10.1001/jama.2020.1585]
- 4 Haripersad YV, Kannegiesser-Bailey M, Morton K, Skeldon S, Shipton N, Edwards K, Newton R, Newell A, Stevenson PG, Martin AC. Outbreak of anorexia nervosa admissions during the COVID-19 pandemic. *Arch Dis Child* 2021; 106: e15 [PMID: 32709684 DOI: 10.1136/archdischild-2020-319868]
- 5 Agostino H, Burstein B, Moubayed D, Taddeo D, Grady R, Vyver E, Dimitropoulos G, Dominic A, Coelho JS. Trends in the Incidence of New-Onset Anorexia Nervosa and Atypical Anorexia Nervosa Among Youth During the COVID-19 Pandemic in Canada. *JAMA Netw Open* 2021; 4: e2137395 [PMID: 34874405 DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.37395]
- 6 J Devoe D, Han A, Anderson A, Katzman DK, Patten SB, Soumbasis A, Flanagan J, Paslakis G, Vyver E, Marcoux G, Dimitropoulos G. The impact of the COVID-19 pandemic on eating disorders: A systematic review. *Int J Eat Disord* 2023; 56: 5-25 [PMID: 35384016 DOI: 10.1002/eat.23704]
- 7 Cao X, Song LN, Yang JK. ACE2 and energy metabolism: the connection between COVID-19 and chronic metabolic disorders. *Clin Sci (Lond)* 2021; 135: 535-554 [PMID: 33533405 DOI: 10.1042/CS20200752]
- 8 Alizadehsani R, Alizadeh Sani Z, Behjati M, Roshanzamir Z, Hussain S, Abedini N, Hasanzadeh F, Khosravi A, Shoeibi A, Roshanzamir M, Moradnejad P, Nahavandi S, Khozeimeh F, Zare A, Panahiazar M, Acharya UR, Islam SMS. Risk factors prediction, clinical outcomes, and mortality in COVID-19 patients. *J Med Virol* 2021; 93: 2307-2320 [PMID: 33247599 DOI: 10.1002/jmv.26699]
- 9 Mo P, Xing Y, Xiao Y, Deng L, Zhao Q, Wang H, Xiong Y, Cheng Z, Gao S, Liang K, Luo M, Chen T, Song S, Ma Z, Chen X, Zheng R, Cao Q, Wang F, Zhang Y. Clinical Characteristics of Refractory Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 2021; 73: e4208-e4213 [PMID: 32173725 DOI: 10.1093/cid/ciaa270]
- 10 Sankowski R, Mader S, Valdés-Ferrer SI. Systemic inflammation and the brain: novel roles of genetic, molecular, and environmental cues as drivers of neurodegeneration. *Front Cell Neurosci* 2015; 9: 28 [PMID: 25698933 DOI: 10.3389/fncel.2015.00028]
- 11 Favas TT, Dev P, Chaurasia RN, Chakravarty K, Mishra R, Joshi D, Mishra VN, Kumar A, Singh VK, Pandey M, Pathak A. Neurological manifestations of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of proportions. *Neurol Sci* 2020; 41: 3437-3470 [PMID: 33089477 DOI: 10.1007/s10072-020-04801-y]
- 12 Azkur AK, Akdis M, Azkur D, Sokolowska M, van de Veen W, Brüggen MC, O'Mahony L, Gao Y, Nadeau K, Akdis CA. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy* 2020; 75: 1564-1581 [PMID: 32396996 DOI: 10.1111/all.14364]
- 13 Ransohoff RM, Engelhardt B. The anatomical and cellular basis of immune surveillance in the central nervous system. *Nat Rev Immunol* 2012; 12: 623-635 [PMID: 22903150 DOI: 10.1038/nri3265]
- 14 Zubair AS, McAlpine IS, Gardin T, Farhadian S, Kuruvilla DE, Spudich S. Neuropathogenesis and Neurologic Manifestations of the Coronaviruses in the Age of Coronavirus Disease 2019: A Review. *JAMA Neurol* 2020; 77: 1018-1027 [PMID: 32469387 DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.2065]
- 15 Rhea EM, Logsdon AF, Hansen KM, Williams LM, Reed MJ, Baumann KK, Holden SJ, Raber J, Banks WA, Erickson MA. The S1 protein of SARS-CoV-2 crosses the blood-brain barrier in mice. *Nat Neurosci* 2021; 24: 368-378 [PMID: 33328624 DOI: 10.1038/s41593-020-00771-8]

- 16 Aktas O, Smorodchenko A, Brocke S, Infante-Duarte C, Schulze Topphoff U, Vogt J, Prozorovski T, Meier S, Osmanova V, Pohl E, Bechmann I, Nitsch R, Zipp F. Neuronal damage in autoimmune neuroinflammation mediated by the death ligand TRAIL. *Neuron* 2005; 46: 421-432 [PMID: 15882642 DOI: 10.1016/j.neuron.2005.03.018]
- 17 Aviello G, Cristiano C, Luckman SM, D'Agostino G. Brain control of appetite during sickness. *Br J Pharmacol* 2021; 178: 2096-2110 [PMID: 32627171 DOI: 10.1111/bph.15189]
- 18 O'Callaghan JP, Miller DB. Neuroinflammation disorders exacerbated by environmental stressors. *Metabolism* 2019; 100S: 153951 [PMID: 31610852 DOI: 10.1016/j.metabol.2019.153951]
- 19 Teeling JL, Perry VH. Systemic infection and inflammation in acute CNS injury and chronic neurodegeneration: underlying mechanisms. *Neuroscience* 2009; 158: 1062-1073 [PMID: 18706982 DOI: 10.1016/j.neuroscience.2008.07.031]
- 20 Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci* 2008; 9: 46-56 [PMID: 18073775 DOI: 10.1038/nrn2297]
- 21 Mönkemüller K, Fry L, Rickes S. COVID-19, coronavirus, SARS-CoV-2 and the small bowel. *Rev Esp Enferm Dig* 2020; 112: 383-388 [PMID: 32343593 DOI: 10.17235/reed.2020.7137/2020]
- 22 Halford JC, Harrold JA, Lawton CL, Blundell JE. Serotonin (5-HT) drugs: effects on appetite expression and use for the treatment of obesity. *Curr Drug Targets* 2005; 6: 201-213 [PMID: 15777190 DOI: 10.2174/1389450053174550]
- 23 Aguilera A, Selgas R, Codoceo R, Bajo A. Uremic anorexia: a consequence of persistently high brain serotonin levels? The tryptophan/serotonin disorder hypothesis. *Perit Dial Int* 2000; 20: 810-816 [PMID: 11216590]
- 24 Ha S, Jin B, Clemmensen B, Park P, Mahboob S, Gladwill V, Lovely FM, Gottfried-Blackmore A, Habtezion A, Verma S, Ro S. Serotonin is elevated in COVID-19-associated diarrhoea. *Gut* 2021; 70: 2015-2017 [PMID: 33402416 DOI: 10.1136/gutjnl-2020-323542]
- 25 Gaudry Q. Serotonergic Modulation of Olfaction in Rodents and Insects. *Yale J Biol Med* 2018; 91: 23-32 [PMID: 29599654]
- 26 Gautier JF, Ravussin Y. A New Symptom of COVID-19: Loss of Taste and Smell. *Obesity (Silver Spring)* 2020; 28: 848 [PMID: 32237199 DOI: 10.1002/oby.22809]
- 27 Kaye W. Neurobiology of anorexia and bulimia nervosa. *Physiol Behav* 2008; 94: 121-135 [PMID: 18164737 DOI: 10.1016/j.physbeh.2007.11.037]
- 28 Shen T, Wang T. Metabolic Reprogramming in COVID-19. *Int J Mol Sci* 2021; 22 [PMID: 34768906 DOI: 10.3390/ijms222111475]
- 29 Michaelis S, Zelzer S, Schnedl WJ, Baranyi A, Meinitzer A, Enko D. Assessment of tryptophan and kynurenine as prognostic markers in patients with SARS-CoV-2. *Clin Chim Acta* 2022; 525: 29-33 [PMID: 34902346 DOI: 10.1016/j.cca.2021.12.005]
- 30 Schmulson M, Ghoshal UC, Barbara G. Managing the Inevitable Surge of Post-COVID-19 Functional Gastrointestinal Disorders. *Am J Gastroenterol* 2021; 116: 4-7 [PMID: 33273261 DOI: 10.14309/ajg.0000000000001062]
- 31 Yeoh YK, Zuo T, Lui GC, Zhang F, Liu Q, Li AY, Chung AC, Cheung CP, Tso EY, Fung KS, Chan V, Ling L, Joynt G, Hui DS, Chow KM, Ng SSS, Li TC, Ng RW, Yip TC, Wong GL, Chan FK, Wong CK, Chan PK, Ng SC. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. *Gut* 2021; 70: 698-706 [PMID: 33431578 DOI: 10.1136/gutjnl-2020-323020]
- 32 Seitz J, Dahmen B, Keller L, Herpertz-Dahlmann B. Gut Feelings: How Microbiota Might Impact the Development and Course of Anorexia Nervosa. *Nutrients* 2020; 12 [PMID: 33126427 DOI: 10.3390/nu12113295]
- 33 Martín-Núñez GM, Cornejo-Pareja I, Clemente-Postigo M, Tinahones FJ, Moreno-Indias I. Helicobacter pylori Eradication Therapy Affect the Gut Microbiota and Ghrelin Levels. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8: 712908 [PMID: 34458288 DOI: 10.3389/fmed.2021.712908]
- 34 Duca FA, Swartz TD, Sakar Y, Covasa M. Increased oral detection, but decreased intestinal signaling for fats in mice lacking gut microbiota. *PLoS One* 2012; 7: e39748 [PMID: 22768116 DOI: 10.1371/journal.pone.0039748]
- 35 Torres-Fuentes C, Golubeva AV, Zhdanov AV, Wallace S, Arbolea S, Papkovsky DB, Aidy SE, Ross P, Roy BL, Stanton C, Dinan TG, Cryan JF, Schellekens H. Short-chain fatty acids and microbiota metabolites attenuate ghrelin receptor signaling. *FASEB J* 2019; 33: 13546-13559 [PMID: 31545915 DOI: 10.1096/fj.201901433R]
- 36 Mani BK, Osborne-Lawrence S, Metzger N, Zigman JM. Lowering oxidative stress in ghrelin cells stimulates ghrelin secretion. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2020; 319: E330-E337 [PMID: 32543942 DOI: 10.1152/ajpendo.00119.2020]
- 37 McGavigan AK, O'Hara HC, Amin A, Kinsey-Jones J, Spreckley E, Alamshah A, Agahi A, Banks K, France R, Hyberg G, Wong C, Bewick GA, Gardiner JV, Lehmann A, Martin NM, Ghatei MA, Bloom SR, Murphy KG. L-cysteine suppresses ghrelin and reduces appetite in rodents and humans. *Int J Obes (Lond)* 2015; 39: 447-455 [PMID: 25219528 DOI: 10.1038/ijo.2014.172]
- 38 Slade E, Williams L, Gagnon J. Hydrogen sulfide suppresses ghrelin secretion in vitro and delays postprandial ghrelin secretion while reducing appetite in mice. *Physiol Rep* 2018; 6: e13870 [PMID: 30294900 DOI: 10.14814/phy2.13870]
- 39 Monteleone AM, Cascino G, Marciello F, Abbate-Daga G, Baiano M, Balestrieri M, Barone E, Bertelli S, Carpinello B, Castellini G, Corrivetti G, De Giorgi S, Favaro A, Gramaglia C, Marzola E, Meneguzzo P, Monaco F, Oriani MG, Pinna F, Rania M, Redaelli CA, Renna C, Ricca V, Salvo P, Baldissera E, Segura-Garcia C, Todisco P, Volpe U, Zeppegno P, Monteleone P. Risk and resilience factors for specific and general psychopathology worsening in people with Eating Disorders during COVID-19 pandemic: a retrospective Italian multicentre study. *Eat Weight Disord* 2021; 26: 2443-2452 [PMID: 33426630 DOI: 10.1007/s40519-020-01097-x]
- 40 Schlegl S, Maier J, Meule A, Voderholzer U. Eating disorders in times of the COVID-19 pandemic-Results from an online survey of patients with anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 2020; 53: 1791-1800 [PMID: 32841413 DOI: 10.1002/eat.23374]
- 41 Beurel E, Toups M, Nemeroff CB. The Bidirectional Relationship of Depression and Inflammation: Double Trouble. *Neuron* 2020; 107: 234-256 [PMID: 32553197 DOI: 10.1016/j.neuron.2020.06.002]
- 42 Mazza MG, De Lorenzo R, Conte C, Poletti S, Vai B, Bollettini I, Melloni EMT, Furlan R, Ciceri F, Rovere-Querini P; COVID-19 BioB Outpatient Clinic Study group, Benedetti F. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors. *Brain Behav Immun* 2020; 89: 594-600 [PMID: 32738287 DOI: 10.1016/j.bbi.2020.07.037]
- 43 Chauvet-Gelinier JC, Roussot A, Vergès B, Petit JM, Jollant F, Quantin C. Hospitalizations for Anorexia Nervosa during the COVID-19 Pandemic in France: A Nationwide Population-Based Study. *J Clin Med* 2022; 11 [PMID: 36013026 DOI: 10.3390/jcm11164787]
- 44 Schalla MA, Stengel A. The Role of Ghrelin in Anorexia Nervosa. *Int J Mol Sci* 2018; 19 [PMID: 30037011 DOI: 10.3390/ijms19072117]
- 45 Cheung CK, Wu JC. Role of ghrelin in the pathophysiology of gastrointestinal disease. *Gut Liver* 2013; 7: 505-512 [PMID: 24073306 DOI: 10.5009/gnl.2013.7.5.505]
- 46 Berner LA, Brown TA, Lavender JM, Lopez E, Wierenga CE, Kaye WH. Neuroendocrinology of reward in anorexia nervosa and bulimia nervosa: Beyond leptin and ghrelin. *Mol Cell Endocrinol* 2019; 497: 110320 [PMID: 30395874 DOI: 10.1016/

- j.mce.2018.10.018]
- 47 Chen Y, Chen J, Tang Y, Zhang Q, Wang Y, Li Q, Li X, Weng Z, Huang J, Wang X, Liu S. Difference of Precocious Puberty Between Before and During the COVID-19 Pandemic: A Cross-Sectional Study Among Shanghai School-Aged Girls. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 13: 839895 [PMID: 35392135 DOI: 10.3389/fendo.2022.839895]
 - 48 Tatsuguchi A, Miyake K, Gudis K, Futagami S, Tsukui T, Wada K, Kishida T, Fukuda Y, Sugisaki Y, Sakamoto C. Effect of *Helicobacter pylori* infection on ghrelin expression in human gastric mucosa. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 2121-2127 [PMID: 15554990 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2004.30291]
 - 49 Nakai Y, Hosoda H, Nin K, Ooya C, Hayashi H, Akamizu T, Kangawa K. Plasma levels of active form of ghrelin during oral glucose tolerance test in patients with anorexia nervosa. *Eur J Endocrinol* 2003; 149: R1-R3 [PMID: 12824869 DOI: 10.1530/eje.0.149r001]
 - 50 Wu R, Dong W, Zhou M, Zhang F, Marini CP, Ravikumar TS, Wang P. Ghrelin attenuates sepsis-induced acute lung injury and mortality in rats. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 805-813 [PMID: 17626913 DOI: 10.1164/rccm.200604-511OC]
 - 51 Gonzalez-Rey E, Chorny A, Delgado M. Therapeutic action of ghrelin in a mouse model of colitis. *Gastroenterology* 2006; 130: 1707-1720 [PMID: 16697735 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.01.041]
 - 52 Sehirli O, Sener E, Sener G, Cetinel S, Erzik C, Yeğen BC. Ghrelin improves burn-induced multiple organ injury by depressing neutrophil infiltration and the release of pro-inflammatory cytokines. *Peptides* 2008; 29: 1231-1240 [PMID: 18395937 DOI: 10.1016/j.peptides.2008.02.012]
 - 53 Li Y, Hai J, Li L, Chen X, Peng H, Cao M, Zhang Q. Administration of ghrelin improves inflammation, oxidative stress, and apoptosis during and after non-alcoholic fatty liver disease development. *Endocrine* 2013; 43: 376-386 [PMID: 22843123 DOI: 10.1007/s12020-012-9761-5]
 - 54 Peng Z, Zhu Y, Zhang Y, Wilhelmsen K, Jia C, Jin J, Xue Q, Feng X, Zhang F, Yu B. Effects of ghrelin on pulmonary NOD2 mRNA expression and NF- κ B activation when protects against acute lung injury in rats challenged with cecal ligation and puncture. *Int Immunopharmacol* 2012; 13: 440-445 [PMID: 22575870 DOI: 10.1016/j.intimp.2012.04.006]
 - 55 Kasimay O, Işeri SO, Barlas A, Bangir D, Yeğen C, Arbak S, Yeğen BC. Ghrelin ameliorates pancreaticobiliary inflammation and associated remote organ injury in rats. *Hepatol Res* 2006; 36: 11-19 [PMID: 16877038 DOI: 10.1016/j.hepres.2006.06.009]
 - 56 Dixit VD, Schaffer EM, Pyle RS, Collins GD, Sakthivel SK, Palaniappan R, Lillard JW Jr, Taub DD. Ghrelin inhibits leptin- and activation-induced proinflammatory cytokine expression by human monocytes and T cells. *J Clin Invest* 2004; 114: 57-66 [PMID: 15232612 DOI: 10.1172/JCI21134]
 - 57 Ishii N, Tsubouchi H, Miura A, Yanagi S, Ueno H, Shiomi K, Nakazato M. Ghrelin alleviates paclitaxel-induced peripheral neuropathy by reducing oxidative stress and enhancing mitochondrial anti-oxidant functions in mice. *Eur J Pharmacol* 2018; 819: 35-42 [PMID: 29154935 DOI: 10.1016/j.ejphar.2017.11.024]
 - 58 Jiang LJ, Zhang SM, Li CW, Tang JY, Che FY, Lu YC. Roles of the Nrf2/HO-1 pathway in the anti-oxidative stress response to ischemia-reperfusion brain injury in rats. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017; 21: 1532-1540 [PMID: 28429353]
 - 59 Kamei J, Hayashi S, Sakai A, Nakanishi Y, Kai M, Ikegami M, Ikeda H. Rikkunshito prevents paclitaxel-induced peripheral neuropathy through the suppression of the nuclear factor kappa B (NF κ B) phosphorylation in spinal cord of mice. *PLoS One* 2017; 12: e0171819 [PMID: 28182729 DOI: 10.1371/journal.pone.0171819]
 - 60 Fields D, Miranpuri S, Miranpuri G, Resnick D. The multifunctional and multi-system influence of Ghrelin in the treatment of diabetic and spinal cord injury induced Neuropathy. *Ann Neurosci* 2011; 18: 118-122 [PMID: 25205937 DOI: 10.5214/ans.0972.7531.1118309]
 - 61 Howell E, Baumgartner HM, Zallar LJ, Selva JA, Engel L, Currie PJ. Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) and 5-Hydroxytryptamine 2c (5-HT(2c)) Receptor Agonists in the Ventral Tegmental Area (VTA) Inhibit Ghrelin-Stimulated Appetitive Reward. *Int J Mol Sci* 2019; 20 [PMID: 30791361 DOI: 10.3390/ijms20040889]
 - 62 Arai T, Maejima Y, Muroya S, Yada T. Rikkunshito and isoliquritigenin counteract 5-HT-induced 2C receptor-mediated activation of pro-opiomelanocortin neurons in the hypothalamic arcuate nucleus. *Neuropeptides* 2013; 47: 225-230 [PMID: 23756052 DOI: 10.1016/j.npep.2013.05.004]
 - 63 Takeda H, Nakagawa K, Okubo N, Nishimura M, Muto S, Ohnishi S, Sakamoto N, Hosono H, Asaka M. Pathophysiologic basis of anorexia: focus on the interaction between ghrelin dynamics and the serotonergic system. *Biol Pharm Bull* 2013; 36: 1401-1405 [PMID: 23995649 DOI: 10.1248/bpb.b13-00364]
 - 64 Naufel MF, Pedroso AP, Oyama LM, Telles MM, Hachul H, Ribeiro EB. Preliminary evidence of acylated ghrelin association with depression severity in postmenopausal women. *Sci Rep* 2021; 11: 5319 [PMID: 33674672 DOI: 10.1038/s41598-021-84431-2]
 - 65 Wittekind DA, Kratzsch J, Mergl R, Riedel-Heller S, Witte AV, Villringer A, Kluge M. Serum ghrelin is positively associated with physiological anxiety but negatively associated with pathological anxiety in humans: Data from a large community-based study. *Psychoneuroendocrinology* 2022; 140: 105728 [PMID: 35305404 DOI: 10.1016/j.psyneuen.2022.105728]
 - 66 Huang HJ, Chen XR, Han QQ, Wang J, Pilot A, Yu R, Liu Q, Li B, Wu GC, Wang YQ, Yu J. The protective effects of Ghrelin/GHSR on hippocampal neurogenesis in CUMS mice. *Neuropharmacology* 2019; 155: 31-43 [PMID: 31103617 DOI: 10.1016/j.neuropharm.2019.05.013]
 - 67 Davies JS. Ghrelin mediated hippocampal neurogenesis. *Vitam Horm* 2022; 118: 337-367 [PMID: 35180932 DOI: 10.1016/bs.vh.2021.12.003]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



血清Mg7-Ag检测联合ME-NBI对诊断高危胃低级别上皮内瘤变的临床价值

郭淦华, 张剑杰, 叶淑云, 应旭卿

郭淦华, 张剑杰, 叶淑云, 应旭卿, 慈溪第三人民医院医疗健康集团总院消化内科 浙江省慈溪市 315324

郭淦华, 主任医师, 内科学硕士, 研究方向为胃肠肿瘤的基础与临床研究.

基金项目: 2019年慈溪市科技计划科研项目, No. CN2019028.

作者贡献分布: 此课题由郭淦华和张剑杰共同设计; 研究过程、数据整理和分析由郭淦华、叶淑云和应旭卿完成; 本论文写作由郭淦华和张剑杰共同完成.

通讯作者: 郭淦华, 主任医师, 315324, 浙江省慈溪市周巷镇周西公路51-139号, 慈溪市第三人民医院医疗健康集团总院消化内科. guoganhua1@163.com

收稿日期: 2023-03-19

修回日期: 2023-04-24

接受日期: 2023-05-24

在线出版日期: 2023-06-08

Clinical value of serum Mg7-Ag detection combined with magnifying endoscopy with narrow-band imaging in diagnosis of high-risk gastric low-grade intraepithelial neoplasia

Gan-Hua Guo, Jian-Jie Zhang, Shu-Yun Ye, Xu-Qing Ying

Gan-Hua Guo, Jian-Jie Zhang, Shu-Yun Ye, Xu-Qing Ying, Department of Gastroenterology, Cixi Third People's Hospital of Medical and Health Group (General Hospital), Cixi 315324, Zhejiang Province, China

Supported by: Science and Technology Program of Cixi City, No. CN2019028.

Corresponding author: Gan-Hua Guo, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Cixi Third People's Hospital of Medical and Health Group (General Hospital), No. 51-139 Zhouxi Road, Zhouxiang Town, Cixi 315324, Zhejiang Province, China. guoganhua1@163.com

Received: 2023-03-19

Revised: 2023-04-24

Accepted: 2023-05-24

Published online: 2023-06-08

Abstract

BACKGROUND

Human gastric cancer associated antigen (Mg7-Ag) can be highly expressed in gastric cancer cell lines, and is closely related to gastric cancer progression. Magnifying endoscopy with narrow-band imaging (ME-NBI) has high sensitivity and specificity in the diagnosis of early gastric cancer, especially for differentiated gastric cancer. This study assessed the clinical diagnostic value of serum Mg7-Ag detection combined with ME-NBI for high-risk low grade intraepithelial neoplasia (LGIN).

AIM

To evaluate the clinical value of serum Mg7-Ag detection combined with ME-NBI in judging whether there is pathological upgrading of gastric LGIN after endoscopic dissection (ESD).

METHODS

Patients who were diagnosed with LGIN at our hospital from January 2019 to December 2022 and underwent diagnostic ESD within 1 mo were selected and divided into a high-risk group (pathologically upgraded), a low-risk group (pathologically not upgraded), and an inflammation group (pathologically downgraded) according to the differences in pathological results after ESD and preoperative endoscopic biopsy. Serum Mg7-Ag levels were detected in all cases within 1 week before ESD, and gastroscopic ME-NBI screening was performed. The levels of serum Mg7-Ag, the number of Mg7-Ag (+) and Mg7-Ag (-) patients, and the number of ME-NBI (+) and ME-NBI (-) patients in the three groups were recorded.

The sensitivity, specificity, accuracy, and positive likelihood ratio of serum Mg7-Ag and ME-NBI, alone and in combination, for predicting pathological upgrading after ESD of LGIN lesions were calculated and analyzed.

RESULTS

A total of 125 patients with gastric LGIN who underwent diagnostic ESD were included in this study, including 37 in the high-risk group, 76 in the low-risk group, and 12 in the inflammation group. Serum Mg7-Ag levels were significantly different among the three groups ($P < 0.05$), and Mg7-Ag levels in the high-risk group were significantly higher than those in the low-risk group and the inflammation group ($P < 0.05$). The positive rate of ME-NBI in the inflammation group was significantly lower than those in the other two groups ($P < 0.05$), and the rate in the high-risk group was higher than that in the low-risk group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the sensitivity, specificity, accuracy, and positive likelihood ratio of Mg7-Ag and ME-NBI alone in predicting the pathological upgrading of LGIN ($P > 0.05$). The sensitivity of combined Mg7-Ag detection and ME-NBI in predicting high-risk LGIN was slightly lower than that of either of them alone; the specificity was 90.5%, the accuracy was 84.0%, and the positive likelihood ratio was 2.417, all of which were significantly higher than those of single tests ($P < 0.05$). When Mg7-Ag + ME-NBI results were negative, the accuracy and positive likelihood for cases in the inflammation group were significantly higher than those of single tests ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Combined serum Mg7-Ag detection and ME-NBI screening has important clinical value in judging whether gastric LGIN lesions will undergo pathological upgrading.

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

Key Words: Low-grade intraepithelial neoplasia; Mg7-Ag; Pathological upgrading; Magnifying endoscopy with NBI

Citation: Guo GH, Zhang JJ, Ye SY, Ying XQ. Clinical value of serum Mg7-Ag detection combined with magnifying endoscopy with narrow-band imaging in diagnosis of high-risk gastric low-grade intraepithelial neoplasia. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2023; 31(11): 438-445

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i11/438.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i11.438>

摘要

背景

人类胃癌相关抗原(monoclonal gastric cancer7 antigen, MG7-Ag)可在胃癌细胞系中高表达,并与病程进展密切相关,窄带放大内镜(magnifying narrow-band imaging endoscopy, ME-NBI)对早期胃癌特别是分化

型胃癌的诊断有较高的敏感度和特异度。基于上述基础,本研究将其应用于胃低级别上皮内瘤变(low-grade intraepithelial neoplasia, LGIN)病灶的研究,分析其对高危胃LGIN的临床诊断价值。

目的

探讨检测血清Mg7-Ag结合ME-NBI检查对判断胃LGIN术后是否出现病理升级的临床价值。

方法

选取2019-01/2022-12在我院胃镜活检病理报告为低级别上皮内瘤变并在1 mo内进行诊断性粘膜剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)的病例,对比术后及术前病理结果,将病例分为高危组(病理升级)、低危组(病理未升级)及炎症组(病理降级);所有病例均在术前1周内检测血清Mg7-Ag水平及行胃镜ME-NBI精查。分别统计各组中Mg7-Ag检测值和Mg7-Ag(+)与Mg7-Ag(-)人数,以及ME-NBI(+)与ME-NBI(-)人数,计算和分析各单项检测和两项联合检测对LGIN判断病灶发生术后病理升级的敏感度、特异度、准确度和阳性似然比。

结果

本研究共纳入了行诊断性ESD切除的125例胃LGIN,其中高危组37例,低危组76例,炎症组12例;分析发现Mg7-Ag水平在三组间两两比较均有显著差异($P < 0.05$),并且高危组Mg7-Ag检测水平明显高于低危组和炎症组病例($P < 0.05$);炎症组ME-NBI阳性率明显低于其它两组($P < 0.05$),且高危组中ME-NBI阳性率亦高于低危组($P < 0.05$);经比较Mg7-Ag与ME-NBI单项阳性对预测LGIN病理升级的敏感性、特异度、准确度与阳性似然比差异无显著性;联合检测Mg7-Ag+ME-NBI阳性对预测高危LGIN的敏感度较单项检测略低,而特异度达90.5%、准确度达84.0%,阳性似然比达8.3,均显著高于单项检测($P < 0.05$)。Mg7-Ag+ME-NBI均阴性对判断炎症组病例准确度和阳性似然比较单项检测明显升高($P < 0.05$)。

结论

联合检测血清Mg7-Ag和ME-NBI筛查,可作为预判胃LGIN是否出现病理升级的临床指标。

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

关键词: 低级别上皮内瘤变; Mg7-Ag; 病理升级; NBI放大内镜

核心提要: 临床上对胃低级别上皮内瘤变(low-grade intraepithelial neoplasia, LGIN)病灶的处理尚未有统一的方案,存在过度治疗和延误治疗的现象,血清血清人类胃癌相关抗原(monoclonal gastric cancer7 antigen, MG7-Ag)

水平和胃癌的病程密切相关,窄带放大内镜(magnifying narrow-band imaging endoscopy, ME-NBI)对早期胃癌的敏感度高,本研究通过实验和分析认为检测血清Mg-Ag7水平并联合ME-NBI精查可有效的诊断出高危胃LGIN病灶。

文献来源: 郭金华, 张剑杰, 叶淑云, 应旭卿. 血清Mg7-Ag检测联合ME-NBI对诊断高危胃低级别上皮内瘤变的临床价值. 世界华人消化杂志 2023; 31(11): 438-445

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i11/438.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i11.438>

0 引言

胃粘膜上皮内瘤变是与胃癌发生有密切相关的一个病理变化,分为低级别上皮内瘤变(low-grade intraepithelial neoplasia, LGIN)和高级别上皮内瘤变(high-grade intraepithelial neoplasia, HGIN),目前对HGIN的处理临床上多等同于早期胃癌,常采取积极的内镜下治疗;而对于LGIN的诊治目前仍无定论,多以内科治疗和内镜监测为主^[1-3]。但由于内镜活检组织与大体标本病理结果间常存在很大的不一致性,常出现活检LGIN病灶行内镜粘膜剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)后病理升级为HGIN或癌的现象^[4],忽视这类病灶易发生严重的不良后果,而对所有的LGIN进行切除亦会造成极大的医疗资源浪费,给病人带来不必要的负担。

目前临床上对怎么样去识别或判断易发生术后病理进展的高危胃LGIN,再对这部分病灶进行及时的切除,国内相关报道较混乱,尚无统一的意见和方法^[5-7];日本最近的指南亦指出从萎缩性胃炎到胃癌的“不归点”的存在较多的变化,存在胃LGIN术后出现病理升级的现象,倾向于对所有的不典型增生病灶进行内镜切除,并且淡化了国内临床上极为普遍的胃LGIN的病理分类,国内医生临床上仍较迷茫^[8,9]。本研究引入对早期胃癌敏感性和特异性均较好的血清胃癌相关抗原(monoclonal gastric cancer7 antigen, MG7-Ag)和窄带放大内镜(magnifying narrow-band imaging endoscopy, ME-NBI)两项指标^[10,11],拟通过对行诊断性ESD的胃LGIN病例进行回顾性研究,分析其Mg7-Ag检测水平和ME-NBI筛查的阳性率,预测哪些病例易出现术后病理升级,以期寻找一个适合在基层医院推广的筛查方法。现将结果报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 研究人群一般特征: 选取2019-01/2022-12在我院行胃镜检查,活检病理报告为低级别上皮内瘤变,并在发现后1 mo内进行诊断性ESD切除的病例,共筛选出符合条件的125例病例,其中男性67例,女性58例,

年龄(32-75)岁,平均年龄(52.5±9.2)岁。本研究为回顾性、单臂临床诊断研究,旨在初步评价Mg7-Ag阳性联合ME-NBI内镜检查阳性结果与术后病理升级的相关性。本研究获医院伦理委员会批准(编号: 2020-LP-02-1),研究前所有患者均签署知情同意书。

纳入标准: (1)胃内病灶直径≥6 mm; (2)胃镜活检病理报告为低级别上皮内瘤变; (3)术前留取了备查血清进行Mg7-Ag检测的患者; (4)在术前1 mo内行ME-NBI精查; (5)病灶已行ESD治疗和切除标本病理检查。

排除标准: (1)不能耐受胃镜检查或强烈拒绝再胃镜ME-NBI精查者; (2)已明确诊断为胃癌或合并其它部位肿瘤的患者; (3)严重心脏疾病、肺部疾病、肝脏疾病、肾脏疾病以及其它重要器官功能障碍患者; (4)有严重全身性疾病的患者; (5)病灶发现到ESD治疗时间超过1 mo者。

1.1.2 仪器及材料: 所有纳入研究的患者均在ESD术前(1-2) d内早晨空腹10 h后抽取静脉血4 mL,离心10 min, 3000 r/min,分离血清并标记好,放入-20 °C冰箱保存待检测。Mg7-Ag检测采用酶联免疫吸附试验(ELISA)方法,试剂盒购于北京北方生物技术有限公司;检测均严格按照试剂盒说明书操作,记录检测值,并根据试剂盒标注正常值界限将Mg7-Ag>8 μg/mL定为阳性。ME-NBI检查主机为Olympus 290高清主机,胃镜采用具有放大功能的H-290QZ内镜。所有胃镜钳取标本和术后ESD大体标本均进行病理检查。

1.2 方法 所有被检测者均于住院后留取空腹静脉血清离心血清置入-20 °C冰箱保存进行Mg7-Ag检测;为避免检查偏倚,胃镜ME-NBI精查均由我科同一高年资主任医师(已行胃镜诊疗工作>10年)进行,所有患者均于术前1 wk内进行,遵循日本的八尾建史教授提出的微血管和表面结构(vessel plus surface, VS)分类系统^[12]进行筛查:病灶有明确的分界线(demarcation line, DL)为DL(+),病灶边界不明显为DL(-);有不规则毛细血管网(microvessel, MV)为MV(+),表面毛细血管纹理规则为MV(-);见有不规则表面腺管结构(microsurface, MS)或表面腺管结构模糊为MS(+),表面腺管结构规则为MS(-);具体判断方法为:(1)DL(+)+MV(+)/MS(+);(2)DL(+)+MV(+)+MS(+);符合其中一项就判断为ME-NBI(+),不符合上述任一标准的判断为ME-NBI(-)。

对比ESD术后标本病理与术前活检病理结果后进行病例分组,病理升级为高级别上皮内瘤变或粘膜内癌者归为高危组,仍为低级别上皮内瘤变者归为低危组、病理报告为粘膜炎症伴肠上皮化生或较多淋巴细胞浸润的归为炎症组。

本次研究采用敏感度、特异度、准确度和阳性

似然比以表示诊断效能情况. 敏感度 = 真阳性/(真阳性+假阴性)×100%, 特异度 = 真阴性/(真阴性+假阳性)×100%, 准确度 = (真阳性+真阴性)/总例数×100%, 阳性似然比 = 真阳性率/假阳性率×100% = 灵敏度/(1-特异度)×100%.

统计学处理 应用SPSS 22.0统计软件进行数据处理, 计量资料采用 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 两组间比较采用 t 检验; 计数资料采用%表示, 组间比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 患者分组结果 回顾ESD术后标本与术前活检标本病理结果, 比较后根据术后病理是否升级进行分组, 结果为: 高危组37例、低危组76例、炎症组12例, 三组中性别、年龄、幽门螺杆菌阳性人数等基本资料无统计学差异, 具有可比性. 在病灶大小(直径)的比较上, 三组间差异亦无统计学意义, 具体如表1.

2.2 各组中Mg7-Ag检测水平及阳性例数比较 统计各组中Mg7-Ag水平和Mg7-Ag(+)与Mg7-Ag(-)人数, 发现炎症组Mg7-Ag水平和阳性人数明显低于升级组与未升级组病例; 病理升级组Mg7-Ag水平与阳性人数均明显高于其它两组病例($P < 0.05$); 提示Mg7-Ag在LGIN时就有明显表达, 在HGIN和粘膜内癌中高表达水平更高($P < 0.05$), 具体如表2.

2.3 各组中ME-NBI阳性例数比较 三组术前均对病灶进行ME-NBI精查, 统计各组中ME-NBI(+)与ME-NBI(-)人数, 分析发现炎症组ME-NBI阳性人数明显低于其它两组($P < 0.05$), 高危组中ME-NBI(+)人数显著多于ME-NBI(-)人数, 低危组中ME-NBI阳性和阴性人数差异不明显, 而组间比较差异均有显著性($P < 0.05$), 具体如表3.

2.4 各项目联合检测/查对高危LGIN的诊断效率 按术后病理是否升级分组进行统计, 统计两项指标联合检测时均为阳性、单项阳性和均为阴性时的例数并进行比较分析, 分别计算各组相应的敏感度、特异度、准确度以及阳性似然比, 发现两项联合检测均阳性时的敏感度可达78.4%, 较单项检测时有降低($P < 0.05$), 但其特异度、准确度和阳性似然比均较单项检测阳性时明显升高($P < 0.05$); 两项联合检测均阴性对诊断病理降级的敏感度为75%, 但特异度可达97.1%, 准确度比较单项检测时明显升高($P < 0.05$), 且阳性似然比均大于10; 结果如表4-6.

为更好的显示单项及两项联合检测时对预测高危LGIN的诊断效能, 绘制ROC曲线, 测得ME-NBI(+), Mg7-Ag(+)及联合检测时曲线下面积(area under curve,

AUC)分别为0.702、0.694和0.835, 提示单项检测对预测高危LGIN有一定的准确性, 联合检测效果更好. 具体见图1.

3 讨论

胃癌是起源于胃粘膜上皮的恶性肿瘤, 其发生发展是一个多因素、多步骤的过程, 多经历粘膜萎缩、肠化、上皮内瘤变再到癌的过程; 胃黏膜的上皮内瘤变被认为是进展为胃癌的倒数第2个阶段, 也是胃癌发生的一个必经阶段, 对此阶段及时有效干预是胃癌防治的重要措施之一^[13]. 世界卫生组织(World Health Organization, WHO)于2000年首次根据细胞异型和结构紊乱程度将胃黏膜上皮内瘤变分为LGIN和HGIN^[14]. LGIN的组织病理学特征主要表现为轻微的结构紊乱, 仅有轻至中度的细胞异型性, 局限于黏膜层的1/3至1/2; 细胞核细长、极性, 位于基底膜, 具有轻度到中度的有丝分裂活性. HGIN由于其恶性特征及恶变潜能, 已将其等同于早期胃癌须进行干预^[15]. 而由于LGIN发展为HGIN或者浸润性癌的概率很低, 根据维也纳分类标准, 对于LGIN可进行内镜黏膜切除或者选择内镜随访, 但是对于哪些病灶需行黏膜切除, 哪些病灶可进行内镜随访, 至今未有明确说明^[14,16].

我国亦有部分学者认为LGIN大多数可发生逆转, 仅有少数患者向前进展, 对这一部分病例一般以药物治疗结合内镜随访为主^[6,17]. 一些研究证明活检诊断为LGIN的病变会在术后出现病理升级, 即术后病理检查结果可显示为HGIN或者癌性病变^[6,14,17]. 主要是因为内镜活检病理受组织取材的位置、组织的包埋、切片、染色等多个人为操作因素的影响, 而内镜ESD切除术后可获取整个病灶的大体标本, 其病理结果为病灶最终的诊断, 可作为疾病诊断的金标准. 我们在临床上亦常有内镜切除术后标本与活检病理诊断存在差异的现象, 如忽视这部份病灶, 将直接影响患者的预后^[4]. 因为临床缺乏对将出现病理升级的胃LGIN病灶高效且统一的诊断方法, 目前对于胃LGIN的治疗亦比较混乱, 存在过度治疗和延误治疗的现象. 鉴于此类困惑, 我们进行了本研究. 因为临床诊疗工作中对小于5 mm的微小胃癌的漏诊率较高, 为避免产生选择偏倚, 所以本研究中仅纳入了直径 ≥ 6 mm的LGIN病灶.

Mg7-Ag是近年发现的一类糖蛋白抗原^[18], 在正常胃黏膜中不表达或含量甚微, 在胃癌细胞系中高表达; 在年龄、性别中的差异无统计学意义, 但与胃癌的病程进展密切相关, 与肿瘤的大小、分化程度及有无转移有统计学差异, 亦有研究指出Mg7-Ag阳性与胃癌的病变早晚无关^[19]. 本研究中检测出高危组及低危组患者Mg7-Ag平均水平均大于8 $\mu\text{g/mL}$, 而炎症组中Mg7-Ag

表 1 三组病例一般情况比较表

	高危组	低危组	炎症组
男性(例)	20	42	5
女性(例)	17	34	7
年龄(mean ± SD)	55.1 ± 13.7	50.5 ± 9.6	49.5 ± 10.2
幽门螺杆菌阳性(例, %)	14(37.8%)	25(32.9%)	4(33.3%)
病灶直径(mm, mean ± SD)	11.6 ± 6.5	10.6 ± 4.2	10.1 ± 3.9

表 2 三组病例Mg7-Ag检测比较表

	高危组	低危组	炎症组
Mg7-Ag均值(μg/mL)	15.631 ^a	9.406 ^b	4.515
Mg7-Ag阳性(例)	32 ^c	40	1
Mg7-Ag阴性(例)	5	36 ^d	11

^a*P*<0.05, 与低危组及炎症组比较; ^b*P*<0.05, 与炎症组比较; ^c*P*<0.05, 与炎症组比较; ^d*P*<0.05, 与高危组及炎症组比较. Mg7-Ag: 血清胃癌相关抗原.

表 3 三组病例ME-NBI精查结果比较表

	高危组	低危组 ^b	炎症组 ^c
ME-NBI(+)	33 ^a	42 ^b	2
ME-NBI(-)	4	34 ^c	10
合计	37	76	12

^a*P*<0.05, 与炎症组比较; ^b*P*<0.05, 与炎症组比较; ^c*P*<0.05, 与高危组及炎症组比较. ME-NBI: 窄带放大内镜.

表 4 联合检测/查Mg7-Ag与ME-NBI时3组病例结果比较表(例(%))

	Mg7-Ag(-)+ME-NBI(-)	Mg7-Ag(-)+ME-NBI(+)	Mg7-Ag(+)+ME-NBI(-)	Mg7-Ag(+)+ME-NBI(+)
高危组(<i>n</i> = 37)	1(2.7)	4(10.8)	3(8.1)	29(70.7)
低危组(<i>n</i> = 76)	6(7.9)	30(39.5)	28(36.8)	12(29.3)
炎症组(<i>n</i> = 12)	9(75.0)	2(16.7)	1(8.3)	0(0)
合计(<i>n</i> = 125)	16(12.6)	36(28.8)	32(25.6)	41(32.8)

Mg7-Ag: 血清胃癌相关抗原; ME-NBI: 窄带放大内镜.

表 5 各项目联合检测对判断高危LGIN的诊断效率表

项目	敏感度(%)	特异度(%)	准确度(%)	阳性似然比
Mg7-Ag(+)	83.7	85.4	65.4	5.8
ME-NBI(+)	86.4	83.3	61.4	5.2
Mg7-Ag(+)+ ME-NBI(+)	78.4 ^a	90.5 ^b	84.0 ^c	8.3 ^d

^a*P*<0.05, ^b*P*<0.05, ^c*P*<0.05, ^d*P*<0.05, 均为与Mg7-Ag(+)和ME-NBI(+)组比较. Mg7-Ag: 血清胃癌相关抗原, ME-NBI: 窄带放大内镜.

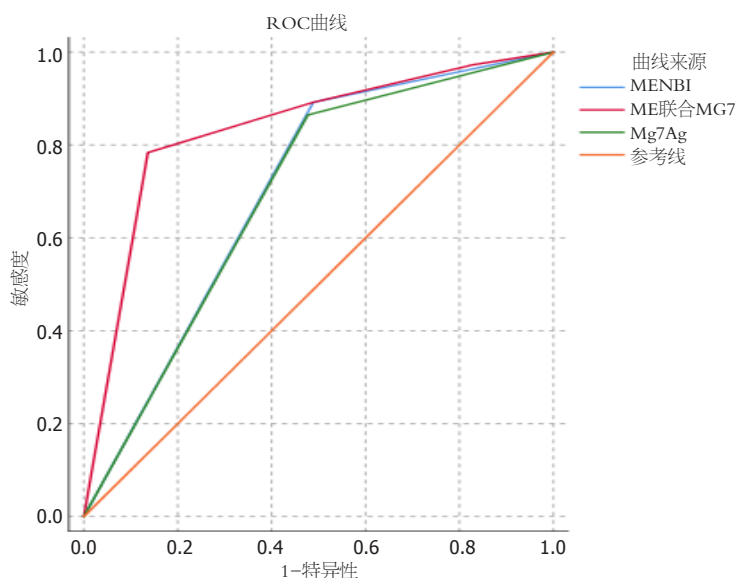
平均水平显著低于其它两组(*P*<0.05), 仅为4.5 μg/mL, 其水平的高低与病灶的病程相关, 亦提示试剂盒的阳性标准>8 μg/mL可用于本研究; 本研亦在易出现病理升级的

高危胃LGIN组病例中, 检测出Mg7-Ag水平与阳性人数明显高于其它两组, 与出现术后病理升级存在一致性; 亦发现在炎症组病例中Mg7-Ag水平明确低于其它两

表 6 各项目联合检测阴性对判断LGIN病理降级的诊断效率表

项目	敏感度(%)	特异度(%)	准确度(%)	阳性似然比
Mg7-Ag(-)	91.7	99.1	64.0	101.9
ME-NBI(-)	83.3	98.1	65.6	43.8
Mg7-Ag(-)+ME-NBI(-)	75.0 ^a	97.1	89.6 ^b	25.9 ^c

^a $P<0.05$, ^b $P<0.05$, ^c $P<0.05$, 均为与Mg7-Ag(-)和ME-NBI(-)组比较. Mg7-Ag: 血清胃癌相关抗原; ME-NBI: 窄带放大内镜.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i11.438 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 1 Mg7-Ag、ME-NBI单项与联合检测对预测高危LGIN的ROC曲线. LGIN: 低级别上皮内瘤变; Mg7-Ag: 血清胃癌相关抗原2; ME-NBI: 窄带放大内镜.

组($P<0.05$), 在低危组阳性人数与炎症组亦有显著差异($P<0.05$), 与相关研究指出的在早期胃癌细胞系中可检测出Mg7-Ag阳性结果相符^[20], 且可随病变进展而进行性升高, 可在临床用于超早期的胃LGIN病变的判断及作为诊断高危LGIN的一项有用指标.

窄带成像技术(narrow band imaging, NBI)是一种电子染色技术, 它在内镜下可以不喷洒染色剂就能显示黏膜腺管形态的改变, 还可清晰观察黏膜浅表微血管形态. 放大内镜可将胃黏膜放大几十甚至上百倍, 可以观察胃黏膜腺体表面小凹结构和黏膜微血管网形态特征的细微变化, 尤其是与电子染色内镜相结合, 黏膜特征显示更为清楚, 具有较高的鉴别诊断价值. 目前有多项研究^[9,15,21]表明ME-NBI对早期胃癌的诊断有较高的敏感度和特异度, 特别对诊断分化型胃早癌的敏感度高. 本研究将八尾建史教授提出的胃早癌 vs 分类系统应用于LGIN病灶的进一步判断, 发现ME-NBI阳性均可出现在高危和低危LGIN病例中, 但高危组中的阳性率(33/37)显著高于低危组(42/76)($P<0.05$), 且两组与炎症组比较均有明显差异($P<0.05$); 作为单项指标, ME-NBI阳性诊断高

危LGIN的准确度只有61.4%, 阳性似然比为5.2, 其敏感性和特异性分别为86.4%和83.3%. ME-NBI阳性可提示LGIN的存在, 但不能单独作为高危LGIN病例的临床诊断, 尚需联合其它敏感检测指标才能做出判断.

将Mg7-Ag和ME-NBI两项指标联合检测研究时发现, 在炎症组中Mg7-Ag和ME-NBI两项均阴性人数最多, 在低危组中Mg7-Ag和ME-NBI两项均阳性人数最多, 均显著多于Mg7-Ag或ME-NBI单个指标阳性人数($P<0.05$); 亦显著多于低危组中Mg7-Ag和ME-NBI两项均阳性的人数($P<0.05$); 在低危组中Mg7-Ag或ME-NBI单个指标阳性的人数无明显差异. 在判断高危LGIN的诊断效能方面, 联合Mg7-Ag和ME-NBI两项均阳性的敏感度和特异度分别为78.4%和90.5%, 准确度可达84.0%, 阳性似然比可达8.3; 阳性似然比和准确度均较单项检测有显著升高($P<0.05$). Mg7-Ag和ME-NBI两项均阴性对LGIN病理降级的诊断效能方面, 其敏感度可达75%, 特异度和准确度分别为97.1%和89.6%, 阳性似然比亦达25.3. 提示Mg7-Ag和ME-NBI两项均为阳性可很好的作为高危LGIN的诊断指标, 而两项均为阴性时可作为LGIN病理降级即

非瘤病灶的临床诊断指标。而将血清Mg7-Ag检测联合ME-NBI筛查用于对高危LGIN的诊断, 目前国内尚未见相关研究报道。本研究在低危组中有12例病灶的Mg7-Ag和ME-NBI检测均呈阳性, 并未出现病理升级, 但其并未出现在病理降级的炎症组中, 可能与这部分病灶所处的时期较早, 病理表现处于往高瘤发展的过程中, 但尚未达到高瘤的标准, 所以病理仅判断为LGIN, 临床上对低危组中双阳性病灶的处理亦不能忽视。

联合Mg7-Ag和ME-NBI检测两项均阳性对高危LGIN的诊断效能明显优于单项检测阳性, 应用于临床可有效提高对高危LGIN病例的诊断和内镜下切除治疗, 减少这类胃LGIN病例延误诊治的风险, 同时亦可避免对低危以及非瘤病灶进行不必要的胃镜下切除。

4 结论

本研究中亦提示Mg7-Ag或ME-NBI单项检测阴性的LGIN病灶分别有13.5%和10.8%出现了术后病理升级, 两项均阴性时有2.7%出现了术后病理升级; 虽然结果有统计学意义, 然结合我国人口众多, 临床胃LGIN患者基数大的国情, 对于Mg7-Ag和ME-NBI单项检测阴性的患者亦需引起重视, 依照专家共识^[16]与患者共同制定密切的内镜随访策略; 对两项检测均阴性的患者亦需有短期内的内镜的随访, 直至病灶消失。本研究为单中心研究报告, 亦存在研究时间较短, 纳入患者数量有限的不足, 后续需进一步延长研究时间, 联合多家内镜中心, 纳入更多的病例。

文章亮点

实验背景

胃癌是最常见的消化道恶性肿瘤之一, 是全球癌症死亡的第二大常见原因, 胃癌的5年存活率低于30%, 而早期胃癌经过治疗后的5年生存率可达90%以上, 因此癌前病变和早癌的研究在胃癌的防治中占据着至关重要的位置。胃癌的发展过程多为从萎缩性胃炎到肠上皮化生到低级别上皮内瘤变(low-grade intraepithelial neoplasia, LGIN)再到高级别上皮内瘤变(High-grade intraepithelial neoplasia, HGIN), 最后进展为癌。目前胃LGIN多以内科治疗和内镜监测为主, 而临床中常出现胃LGIN进行内镜切除后病理升级为HGIN或癌的现象, 也有部分病灶经过治疗后可消退。国外日本的指南淡化了国内临床上极为普遍的胃LGIN的病理分类, 倾向于对所有的不典型增生病灶进行内镜切除; 而欧美和国内在对LGIN的分类上存在一致性, 但仍没有这类病灶的统一的处理方案。因此, 在临床工作中怎么准确的识别出这类高危LGIN, 为其及时采取积极的治疗措施, 目前国内尚无明

确的方案, 仍较迷惘。故我们拟行本研究, 为进一步准确的制定LGIN的临床治疗方案提供依据。

实验动机

因为临床上缺乏对将出现病理升级的胃LGIN病灶高效且统一的诊断方法, 目前对于胃LGIN的治疗亦比较混乱, 存在过度治疗和延误治疗的现象。鉴于此类困惑, 我们进行了本研究, 以期找到一个适合在基层及临床一线推广的筛查方法。

实验目标

本研究的实验目标为通过检测胃LGIN病灶患者血清人类胃癌相关抗原(monoclonal gastric cancer7 antigen, MG7-Ag)水平并结合窄带成像放大内镜(magnifying narrow-band imaging endoscopy, ME-NBI)检查, 评估Mg7-Ag阳性联合ME-NBI内镜精查结果阳性与胃LGIN术后病理升级的相关性。本研究取得了预期的实验结果, 为临床上准确的诊断高危LGIN提供了一个可行的方案。

实验方法

本研究采用回顾性、单臂临床诊断研究的方法。选取2019-01/2022-12在我院行胃镜检查并活检病理报告为LGIN, 且在1 mo内进行诊断性胃粘膜剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)的病例, 对比术后及术前的病理结果, 将病例分为高危组(病理升级)、低危组(病理未升级)及炎症组(病理降级); 并在术前检测纳入病例的血清Mg7-Ag水平和采取胃镜下对病灶进行ME-NBI精查。分别统计各组中Mg7-Ag检测值和Mg7-Ag(+)与Mg7-Ag(-)人数, 以及ME-NBI(+)与ME-NBI(-)人数, 计算和分析各单项检测和两项联合检测对LGIN判断病灶发生术后病理升级的敏感度、特异度、准确度和阳性似然比。为更好的显示单项及两项联合检测时对预测高危LGIN的诊断效能, 绘制ROC曲线, 并计算ME-NBI(+), Mg7-Ag(+)及联合检测时曲线下面积。

实验结果

本研究共纳入行ESD切除的125例胃LGIN, 其37例出现病理升级进入高危组, 76例维持LGIN进入低危组, 12例出现病理降级分入炎症组; 检测得知高危组Mg7-Ag检测水平明显高于低危组和炎症组病例($P<0.05$); 经胃镜ME-NBI精查得知炎症组ME-NBI阳性率明显低于其它两组($P<0.05$), 高危组中ME-NBI阳性率亦高于低危组($P<0.05$), 提示Mg7-Ag在LGIN时就有明显表达, 在HGIN和粘膜内癌中高表达水平更高; 比较Mg7-Ag与ME-NBI单项阳性对预测LGIN病理升级的敏感性、特异度、准确度与阳性似然比差异无显著性; 联合检测Mg7-

Ag+ME-NBI阳性对预测高危LGIN的敏感度较单项检测有降低, 然而特异度、准确度和阳性似然比差异显著 ($P<0.05$). Mg7-Ag和ME-NBI均阴性可用于对炎症组病例的临床判断. 通过绘制ROC曲线, 检测ME-NBI(+)、Mg7-Ag(+)及联合检测时曲线下面积, 提示单项检测对预测高危LGIN有一定的准确性, 联合检测效果更好. 设计合理, 数据详实, 达到了预期实验目标.

实验结论

血清Mg7-Ag检测和胃镜下ME-NBI精查两项联合均阳性时可对高危LGIN进行诊断, 并且诊断效能优于单项检测阳性, 而两项均呈阴性时可排除高危LGIN, 在临床上应用能有效提高对高危LGIN病例的诊断, 减少延误诊治的风险, 同时亦可避免对不必要病灶进行胃镜下切除.

展望前景

本研究为临床医生判断高危胃LGIN病灶提供了一个可行的诊断方法, 可避免过度医疗和/或医疗不足的发生, 值得推广和研究. 后续可继续寻找高敏且特异性高的早期胃癌检测指标, 进一步延长研究的时间, 联合多家有意共同研究的内镜中心, 并且纳入更多的病例, 以获得更详实的数据, 更早更精准的对高危胃LGIN做出诊断.

5 参考文献

- 1 Srivastava A, Lauwers GY. Gastric epithelial dysplasia: the Western perspective. *Dig Liver Dis* 2008; 40: 641-649 [PMID: 18424243 DOI: 10.1016/j.dld.2008.02.039]
- 2 Rugge M, Cassaro M, Di Mario F, Leo G, Leandro G, Russo VM, Pennelli G, Farinati F; Interdisciplinary Group on Gastric Epithelial Dysplasia (IGGED). The long term outcome of gastric non-invasive neoplasia. *Gut* 2003; 52: 1111-1116 [PMID: 12865267 DOI: 10.1136/gut.52.8.1111]
- 3 Gong Y, Huang X, Chen M, Xiong L. Teprenone improves gastric mucosal injury and dyspeptic symptoms in long-term nonsteroidal anti-inflammatory drug users. *J Gastroenterol Hepatol* 2019; 34: 1344-1350 [PMID: 30681185 DOI: 10.1111/jgh.14614]
- 4 Niu ZY, Xue Y, Zhang J, Zhang HJ, Ding SG. Analysis of endoscopic and pathological features of gastric adenomatous polyps and risk factors for canceration. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2021; 53: 1122-1127 [PMID: 34916692 DOI: 10.19723/j.issn.1671-167X.2021.06.019]
- 5 邓万银, 林瀛, 林晓露, 郑金辉, 郑晓玲, 杨士杰, 郭仙斌, 梁玮. 胃低级别上皮内瘤变的内镜随访及转归影响因素分析. *中华消化内镜杂志* 2018; 38: 890-894 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2018.12.006]
- 6 张颖, 沈磊. 提高对胃低级别上皮内瘤变中高级别上皮内瘤变诊断水平的研究进展. *临床消化病杂志* 2017; 29: 51-54 [DOI: 10.3870/lcxh.j.issn.1005-541X.2017.01.16]

- 7 颜学良, 陈畅, 周本刚, 艾耀伟. 胃低级别上皮内瘤变临床和内镜特征及其进展相关危险因素分析. *中华消化杂志* 2021; 12: 817-822 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.20210518-00287]
- 8 Ono H, Yao K, Fujishiro M, Oda I, Uedo N, Nimura S, Yahagi N, Iishi H, Oka M, Ajioka Y, Fujimoto K. Guidelines for endoscopic submucosal dissection and endoscopic mucosal resection for early gastric cancer (second edition). *Dig Endosc* 2021; 33: 4-20 [PMID: 33107115 DOI: 10.1111/den.13883]
- 9 Young E, Philpott H, Singh R. Endoscopic diagnosis and treatment of gastric dysplasia and early cancer: Current evidence and what the future may hold. *World J Gastroenterol* 2021; 27: 5126-5151 [PMID: 34497440 DOI: 10.3748/wjg.v27.i31.5126]
- 10 雷彩琴, 原丽莉. 胃癌早期诊断相关血清肿瘤标志物的研究进展. *山东医药* 2020; 10: 87-91 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2020.10.023]
- 11 倪柳菁, 朱锦舟, 姜黎婷, 杨奕, 虞晨燕, 邹宸燕, 王超, 吴爱荣. 窄带光成像联合放大内镜在活检病理提示胃低级别上皮内瘤变中的应用. *中华消化内镜杂志* 2021; 12: 1013-1017 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.20210124-00972]
- 12 Yao K, Anagnostopoulos GK, Ragunath K. Magnifying endoscopy for diagnosing and delineating early gastric cancer. *Endoscopy* 2009; 41: 462-467 [PMID: 19418401 DOI: 10.1055/s-0029-1214594]
- 13 戴伟杰, 邹晓平. 早期胃癌的自然病程. *中华消化内镜杂志* 2008; 9: 504 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2008.09.029]
- 14 Rugge M, Correa P, Dixon MF, Hattori T, Leandro G, Lewin K, Riddell RH, Sipponen P, Watanabe H. Gastric dysplasia: the Padova international classification. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 167-176 [PMID: 10680883 DOI: 10.1097/0000478-200002000-00001]
- 15 Waddingham W, Nieuwenburg SAV, Carlson S, Rodriguez-Justo M, Spaander M, Kuipers EJ, Jansen M, Graham DG, Banks M. Recent advances in the detection and management of early gastric cancer and its precursors. *Frontline Gastroenterol* 2021; 12: 322-331 [PMID: 34249318 DOI: 10.1136/flgastro-2018-101089]
- 16 Rugge M, Meggio A, Pravadelli C, Barbareschi M, Fassan M, Gentilini M, Zorzi M, Pretis G, Graham DY, Genta RM. Gastritis staging in the endoscopic follow-up for the secondary prevention of gastric cancer: a 5-year prospective study of 1755 patients. *Gut* 2019; 68: 11-17 [PMID: 29306868 DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314600]
- 17 国家消化系统疾病临床医学研究中心; 中华医学会消化内镜学分会; 中华医学会健康管理学分会; 中国医师协会内镜医师分会消化内镜专业委员会; 中国医师协会内镜医师分会消化内镜健康管理及体检专业委员会; 国家消化内镜质控中心; 中国抗癌协会肿瘤内镜专业委员会. 中国早期胃癌筛查流程专家共识意见 (2017年, 上海). *中华消化杂志* 2018; 38: 87-92 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2018.02.006]
- 18 Fang X, Tie J, Xie Y, Li Q, Zhao Q, Fan D. Detection of gastric carcinoma-associated antigen MG7-Ag in human sera using surface plasmon resonance sensor. *Cancer Epidemiol* 2010; 34: 648-651 [PMID: 20887942 DOI: 10.1016/j.canep.2010.05.004]
- 19 文采, 肖明娜, 朴善英. PG、MG7-Ag联合G-17检测对胃癌前病变、胃癌的诊断及鉴别诊断. *分子诊断与治疗杂志* 2020; 12: 1488-1492 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-6929.2020.11.015]
- 20 Tsai MM, Wang CS, Tsai CY, Chi HC, Tseng YH, Lin KH. Potential prognostic, diagnostic and therapeutic markers for human gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 13791-13803 [PMID: 25320517 DOI: 10.3748/wjg.v20.i38.13791]
- 21 李延青. 胃癌的早期诊断. *中华消化杂志* 2011; 31: 573-574 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2011.08.020]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



附子理中丸治疗肠结核作用机制的网络药理学研究

苏敏, 钱纯, 张贞, 姜思宇, 李菁, 李云豪, 周辉

苏敏, 钱纯, 张贞, 姜思宇, 李菁, 李云豪, 周辉, 湖南中医药大学第一附属医院医学检验中心 湖南省长沙市 410000

苏敏, 主管技师, 研究方向为消化疾病医学检验.

基金项目: 湖南省教育厅优秀青年项目, No. 20B435.

作者贡献分布: 苏敏负责此次研究设计及文章撰写; 钱纯、张贞、姜思宇、李菁负责研究具体操作; 李云豪负责文章制图与排版; 周辉负责研究质控及统筹.

通讯作者: 周辉, 主管技师, 410000, 湖南省长沙市雨花区韶山中路95号, 湖南中医药大学第一附属医院医学检验中心. zyfjianyan@163.com

收稿日期: 2023-04-18

修回日期: 2023-05-04

接受日期: 2023-05-18

在线出版日期: 2023-06-08

Network pharmacology based research of mechanism of Fuzi Lizhong pills for treatment of intestinal tuberculosis

Min Su, Chun Qian, Zhen Zhang, Si-Yu Jiang, Jing Li, Yun-Hao Li, Hui Zhou

Min Su, Chun Qian, Zhen Zhang, Si-Yu Jiang, Jing Li, Yun-Hao Li, Hui Zhou, Medical Laboratory Center, The First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410000, Hunan Province, China

Supported by: Excellent Youth Project of Department of Education of Hunan Province, No. 20B435.

Corresponding author: Hui Zhou, Chief Technician, Medical Laboratory Center, The First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, No. 95 Shaoshan Middle Road, Yuhua District, Changsha 410000, Hunan Province, China. zyfjianyan@163.com

Received: 2023-04-18

Revised: 2023-05-04

Accepted: 2023-05-18

Published online: 2023-06-08

Abstract

BACKGROUND

Conventional tuberculosis chemotherapy regimens used in clinical practice have significant side effects when treating intestinal tuberculosis (ITB). Fuzi Lizhong pills are a traditional Chinese medicine commonly used to treat ITB. Studying its exact mechanism of action can help further the research on the treatment of ITB.

AIM

To study the mechanism of Fuzi Lizhong pills for treatment of ITB based on network pharmacology.

METHODS

The active components of five main medicinal materials of Fuzi Lizhong pills were screened from the TCMSP database, and the effective component-related targets were collected from the TCMSP and Drugbank databases. The targets related to ITB were collected from the Genecards database. Through the Venny2.1.0 online website, the overlapping targets of drug active components and disease targets were selected as potential therapeutic targets for the treatment of ITB. Cytoscape3.9.1 software was used to construct a network of "drug-active ingredients-targets-disease". The protein-protein interaction (PPI) network of drug potential therapeutic targets was constructed in the online database String. Then, the topology and visualization were analyzed with Cytoscape3.9.1 software, and the core targets were further selected. The potential therapeutic targets were analyzed by Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) and Gene Ontology (GO) enrichment analyses using the "clusterProfiler" package in R 4.1.2.

RESULTS

A total of 108 active drug components of Fuzi Lizhong pills, 254 drug action targets, and 2579 disease targets were screened from the public database. A total of 134

potential therapeutic targets and 10 core targets (AKT1, IL-6, TP53, VEGFA, IL1B, JUN, CASP3, PTGS2, PPARG, and MAPK3) were selected. GO and KEGG enrichment analyses suggested that the biological mechanism of Fuzi Lizhong pills for the treatment of ITB may be related to cellular oxidative stress, immune regulation involving cytokines, and functional pathways including the IL-17 signal pathway, oxidative stress pathway, and so on.

CONCLUSION

The mechanism of Fuzi Lizhong pills for treatment of ITB is related to oxidative stress and immune regulation of cytokines.

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

Key Words: Intestinal tuberculosis; Fuzi Lizhong pills; Network pharmacology; Cytokines

Citation: Su M, Qian C, Zhang Z, Jiang SY, Li J, Li YH, Zhou H. Network pharmacology based research of mechanism of Fuzi Lizhong pills for treatment of intestinal tuberculosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2023; 31(11): 446-455
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i11/446.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i11.446>

摘要

背景

临床上常规结核化疗方案治疗肠结核副作用较大。附子理中丸是一种传统的治疗肠结核的中药。研究其具体的生物学作用机制有助于肠结核的治疗的进一步研究。

目的

基于网络药理学研究附子理中丸治疗肠结核的作用机制。

方法

在TCMSP数据库中分别筛选附子理中丸5种主要药材的有效活性成分,并从TCMSP及Drugbank数据库中收集有效成分的作用靶点;在Genecards数据库收集肠结核相关的疾病靶点;通过Venny 2.1.0在线网站取药物活性成分作用靶点与疾病靶点的重叠靶点作为药物治疗肠结核的潜在治疗靶点;使用Cytoscape 3.9.1软件构建“药物-活性成分-靶点-疾病”网络;在String在线数据库中构建药物潜在治疗靶点的蛋白质互作(protein-protein interaction, PPI)网络,并通过Cytoscape 3.9.1软件进行拓扑学及可视化分析,进一步选取核心作用靶点;使用R4.1.2软件中的“clusterProfiler”程序包对潜在药物作用靶点进行京都基因和基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)富集分析和基因本体论(Gene Ontology, GO)分析。

结果

从公共数据库中一共收集了附子理中丸活性药物成分共108种,药物作用靶点254个,疾病靶点2579个;筛选出的药物潜在治疗靶点一共134个,核心靶点10个(AKT1、IL-6、TP53、VEGFA、IL1B、JUN、CASP3、PTGS2、PPARG、MAPK3);GO和KEGG富集分析提示附子理中丸治疗肠结核的生物学机制可能与细胞氧化应激、细胞因子参与的免疫调节相关,可能参与的功能通路包括白介素17信号通路、氧化应激通路等。

结论

附子理中丸治疗肠结核的作用机制与氧化应激、细胞因子参与的炎症或免疫调节相关,为日后的临床或基础研究提供了研究方向。

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

关键词: 肠结核; 附子理中丸; 网络药理学; 细胞因子

核心提要: 本研究基于网络药理学分析,构建了附子理中丸与肠结核蛋白互作网络,并筛选出附子理中丸作用于肠结核的10个核心靶点,通过京都基因和基因组百科全书富集分析和基因本体论分析发现了治疗作用机制与氧化应激、细胞因子参与的炎症或免疫调节相关。

文献来源: 苏敏, 钱纯, 张贞, 姜思宇, 李菁, 李云豪, 周辉. 附子理中丸治疗肠结核作用机制的网络药理学研究. *世界华人消化杂志* 2023; 31(11): 446-455

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i11/446.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i11.446>

0 引言

肠结核是由结核分枝杆菌引起的一类常见肺外结核病。结核病是全球第三大致死性疾病,尤其好发于发展中国家^[1]。在全球范围内,肺外结核病占总结核病的20%,而肠结核占有肺外结核的10%^[2]。肠结核的临床表现主要是腹痛腹泻、腹部包块等,且治疗预后较差,常常引发肠狭窄、梗阻、穿孔出血等危及生命的并发症^[2,3]。类似传统的抗肺结核化疗方案虽能缓解症状,但具体的治疗方案及疗程国际上仍无明确标准^[4,5]。而且长时间的使用抗结核化疗药物可引发不同程度的药物不良反应^[6]。随着祖国医学的日益发展,越来越多的中医疗法或中药方剂在治疗肠结核上展现出了较好的疗效,长时间使用也不会出现严重的药物不良反应^[7,8]。

附子理中丸是中医上常用于肠结核治疗的一种药物。据《本草纲目》记载,附子理中丸可以治疗“痈疮肿毒、腹中积滞、结核气痛、风寒痹痛”等症。东汉

张仲景所著《金匱要略》中提及附子理中丸可用于治疗“痰迷、寒结、满闷、疝瘕、腹中有热气、气滞疼痛”。一项现代临床研究表明^[9], 附子理中丸联合抗结核药物治疗肠结核的疗效显著优于单纯应用抗结核药物。但因为中药成分繁多, 具体的药物作用机制极其复杂, 目前尚无明确的研究能够解释附子理中丸治疗肠结核的作用机制。为此, 本研究将基于网络药理学初步探索附子理中丸在肠结核治疗上的生物学作用机制, 为未来的临床或基础研究奠定理论基础。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 公共数据集: 附子理中丸相关药物活性成分及作用靶蛋白下载自中药系统药理学数据库(TCMSP, <https://old.tcm-sp-e.com/tcm-sp.php>), 肠结核的相关疾病靶点下载自Genecards数据库(<https://www.genecards.org/>)。

1.1.2 分析软件: 本研究所使用的数据分析均由基于R Studio平台的R4.1.2软件完成。

1.2 方法

1.2.1 药物活性成分及靶点筛选: 应用TCMSP数据库分别检索附子理中丸中附子、干姜、党参、白术、甘草的有效成分。口服生物利用度(oral bioavailability, OB)是指药物被人体循环吸收的速度和程度。类药物(drug-like, DL)性质反映了具有特定官能团或包含相同或相似物理特征的药物的性质。以口服OB $\geq$ 30%、类药性DL $\geq$ 0.18为条件筛选5中配方的药物活性成分。然后获取TCMSP及Drugbank数据库(<https://go.drugbank.com/>)中药物成分的作用靶蛋白质, 并去除没有作用靶蛋白质的活性成分。然后利用UniProt数据库(<http://www.uniprot.org/uploadlists/>), 将物种限定为“Homo sapiens”后把获取的靶蛋白质转换为统一的基因名称。

1.2.2 肠结核靶点筛选: Genecards数据库是一个提供基因组、蛋白质组、转录、遗传和功能方面的所有已知人类基因的平台。在Genecards数据库中以关键词“intestinal tuberculosis”进行搜索, 收集肠结核相关的疾病靶点。

1.2.3 “成分-靶点-疾病”网络的构建: 将Genecards数据库中检索到的肠结核靶点与附子理中丸的活性成分作用靶点通过Venny 2.1.0(<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/>)取交集, 得到重叠的基因靶点, 视为药物潜在作用于肠结核的靶点。最后, 在Cytoscape 3.9.1中构建“药物-活性成分-重叠靶点-疾病”网络图。

1.2.4 蛋白质互作(protein-protein interaction, PPI)网络

的构建: 为了确定附子理中丸的潜在作用于肠结核的靶点以及它们之间的相互作用, 将选择的靶点导入到STRING网络平台(<https://cn.string-db.org/>)中, 构建蛋白质-PPI网络。蛋白质类型设置为“Homo sapiens”, 置信度设置为中等(0.400)。利用CytoNCA插件进行网络拓扑学分析, 并根据连接度(degree)大小对潜在作用靶点排序, 筛选出degree值前10的靶点作为附子理中丸治疗于肠结核的核心靶点, 并构建核心靶点关系图。

1.2.5 生物学功能富集分析: 为了进一步探索筛选出来的药物潜在作用靶点的相关生物学功能及功能通路, 使用R4.1.2软件中的“clusterProfiler”程序包对潜在作用靶点进行京都基因和基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)富集分析和基因本体论(Gene Ontology, GO)分析, 其中GO分析包括生物过程(biological process, BP)、细胞成分(cellular component, CC)和分子功能(molecular function, MF)分析。以 $P<0.05$ 为标准, 由小到大排序选择 P 值前30的KEGG功能通路和GO分析中前10的MF、CC、BP过程, 然后使用“ggplot2”程序包进行可视化分析。

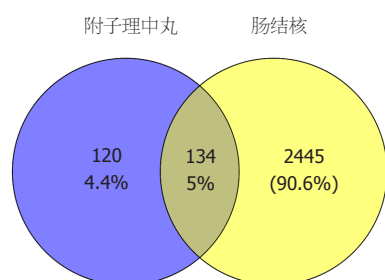
统计学处理 采用R4.1.2软件进行数据统计分析, 采用单因素方差分析组间差异, 组间两两比较用最小显著性差异法, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 附子理中丸药物活性成分及靶点的获取 在TCMSP数据库中经OB及DL值筛选并去除没有对应靶点的活性成分, 最终共纳入108种药物活性成分, 包括附子5种, 党参14种, 白术3种, 干姜4种, 甘草85种。值得注意的是, 谷甾醇(sitosterol)同时存在于附子、干姜和甘草中, 7-甲氧基-2-甲基异黄酮(7-Methoxy-2-methyl isoflavone)在党参和甘草中也均存在。最后从TCMSP及Drugbank数据库中获取上述活性成分的相关靶蛋白质, 经UniProt数据库转换为基因名, 最终获得附子理中丸的药物作用靶点一共254个。

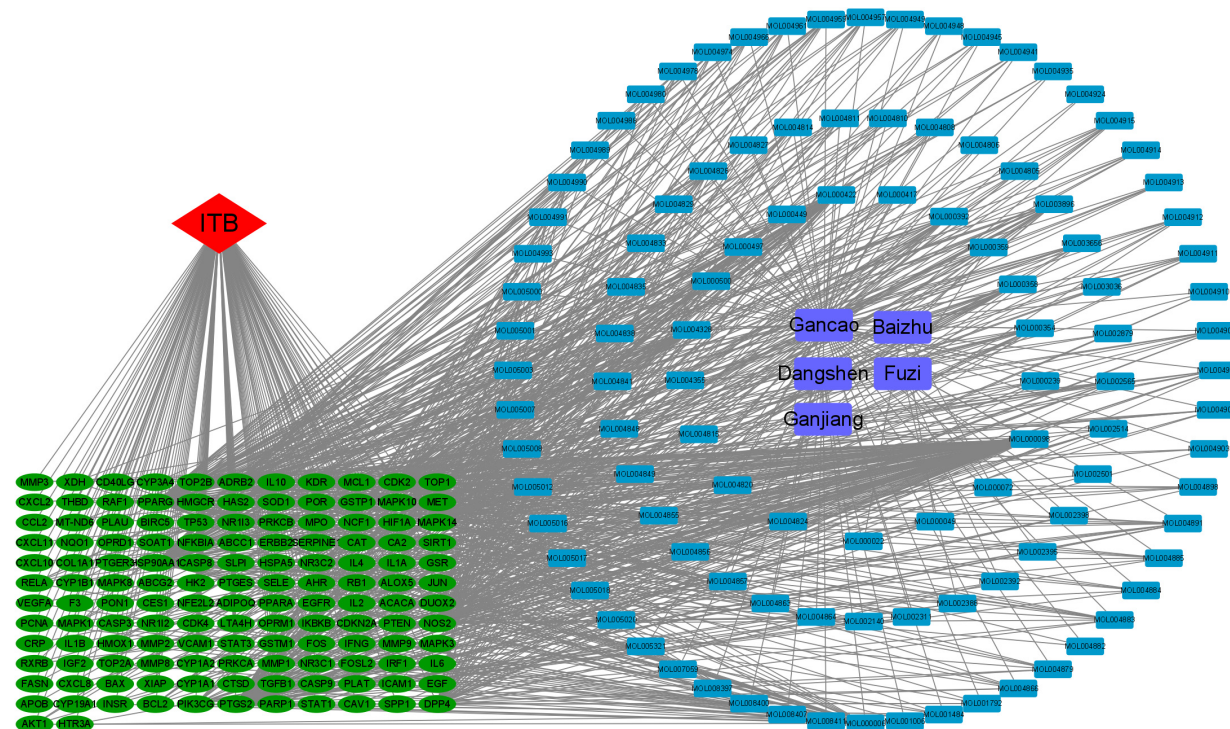
2.2 肠结核相关靶点的获取 从Genecards数据库中以“intestinal tuberculosis”为关键词直接获取肠结核相关疾病靶基因一共2579个。然后利用Venny 2.1.0在线网站取附子理中丸的药物作用靶点与肠结核疾病靶点的重叠部分基因, 如图1所示。最终获得134个重叠基因, 并被视作附子理中丸治疗肠结核的潜在作用靶点。

2.3 “药物-活性成分-靶点-疾病”网络的构建 为了探索附子理中丸的活性成分、肠结核与潜在作用靶点的作用关系, 通过Cytoscape软件进行了“药物-活性成分-靶点-疾病”网络的可视化分析。如图2所示。通过Network



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i11.446 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 1 附子理中丸活性成分与肠结核相关靶点的韦恩图。



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i11.446 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 2 “药物-活性成分-靶点-疾病” 交互网络图。

Analysier计算, 一共有248个节点, 1041条边, 节点平均连接性为8.218, 网络密度为0.017, 说明了附子理中丸各成分对肠结核治疗是一个复杂的联合作用机制。

2.4 PPI网络及核心靶点网络的构建 附子理中丸潜在作用于肠结核的134个靶点构成的PPI网络如图3所示, 去除一个与其他的靶点均为构成联系的基因(MT-ND6), 一共有133个节点, 5334条边。Network Analyser计算得出节点平均连接性、聚类系数和平均节点degree值分别为40.105、0.666、39.8。degree值反映了每个节点在网络中与其他节点的关联程度, 一定程度上代表了节点在整个网络的重要性。图3中, 颜色越红, 大小越大的节点代表节点的degree值越大, 其中degree ≥ 100 的节点有49个。图4A展示了degree值前30的靶点。最后选取degree值前10的靶点作为附子理中丸作用于肠结核的核心靶点, 包括

AKT1、IL-6、TP53、VEGFA、IL1B、JUN、CASP3、PTGS2、PPARG、MAPK3。图4B展示了10个核心靶点的蛋白质互作关系。

2.5 GO和KEGG富集分析 GO和KEGG富集分析用于探索附子理中丸对肠结核的潜在生物学作用机制。以 $P < 0.05$ 为标准筛选出了GO及KEGG分析细胞成分或生物学过程的结果, 并以P值由低到高进行排序。图5分别展示了GO分析中P值前10的BP、CC、MF结果。可以发现生物过程主要包括细胞氧化应激、活性氧调节与异物刺激反应等, 细胞成分主要包括膜筏、膜微域、转录调节复合体等, 分子功能主要包括细胞因子活性、结合细胞因子、结合转录因子等。如图6所示, KEGG富集结果提示了附子理中丸可能作用于肠结核的具体生物学通路。P值前30的KEGG富集分析条目主要涵盖了白细

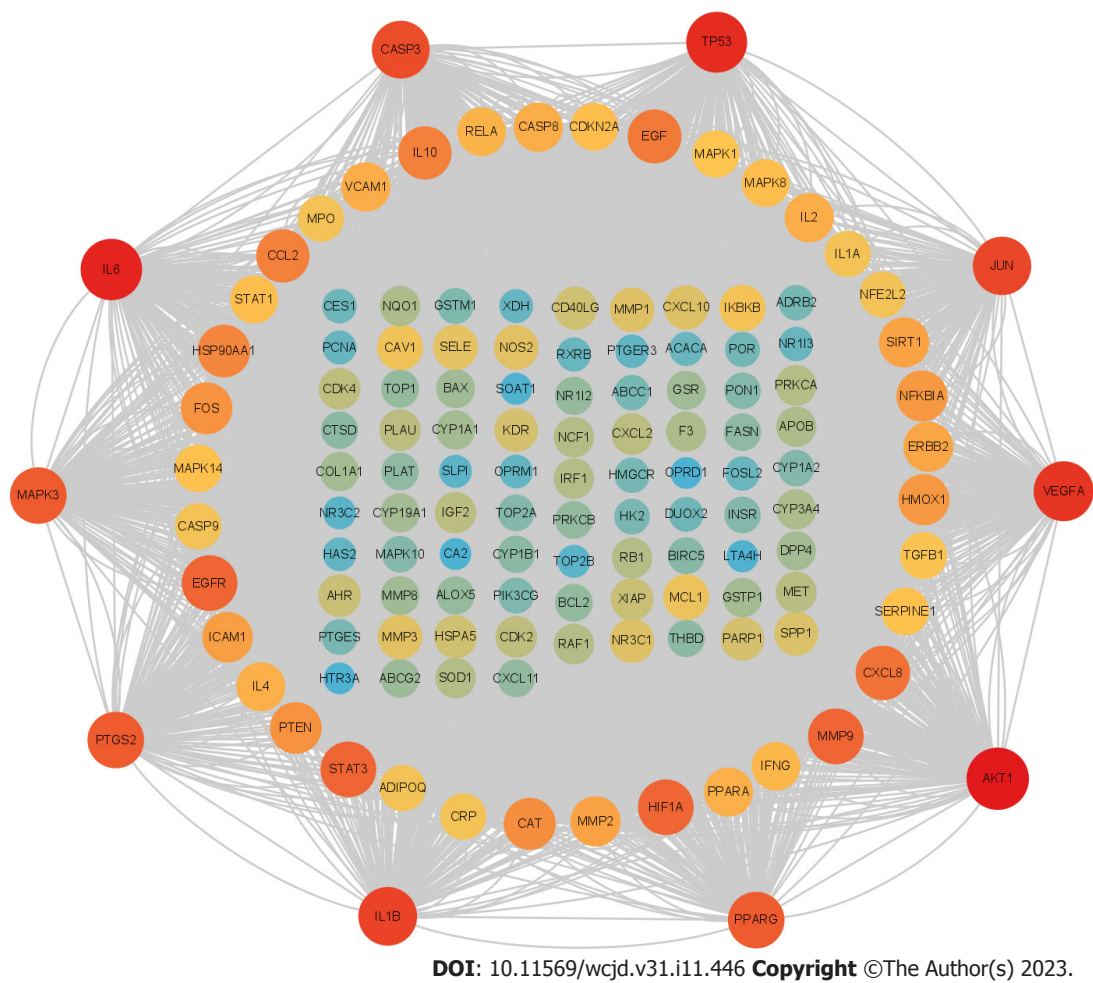


图 3 附子理中丸-肠结核-潜在作用靶点(交集基因)蛋白互作网络.

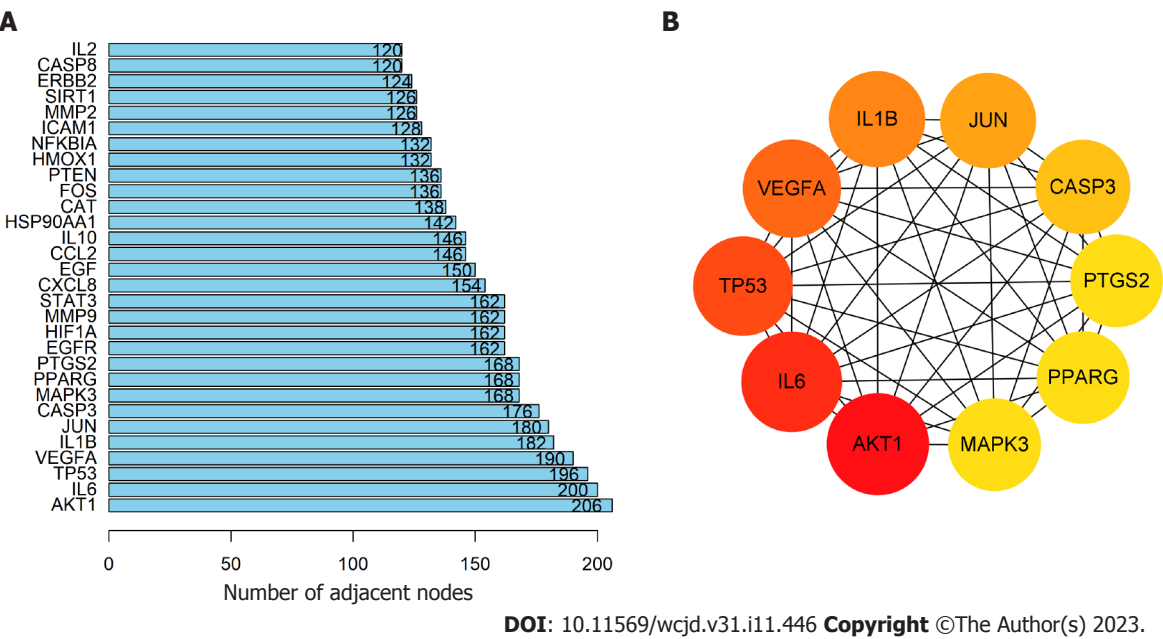
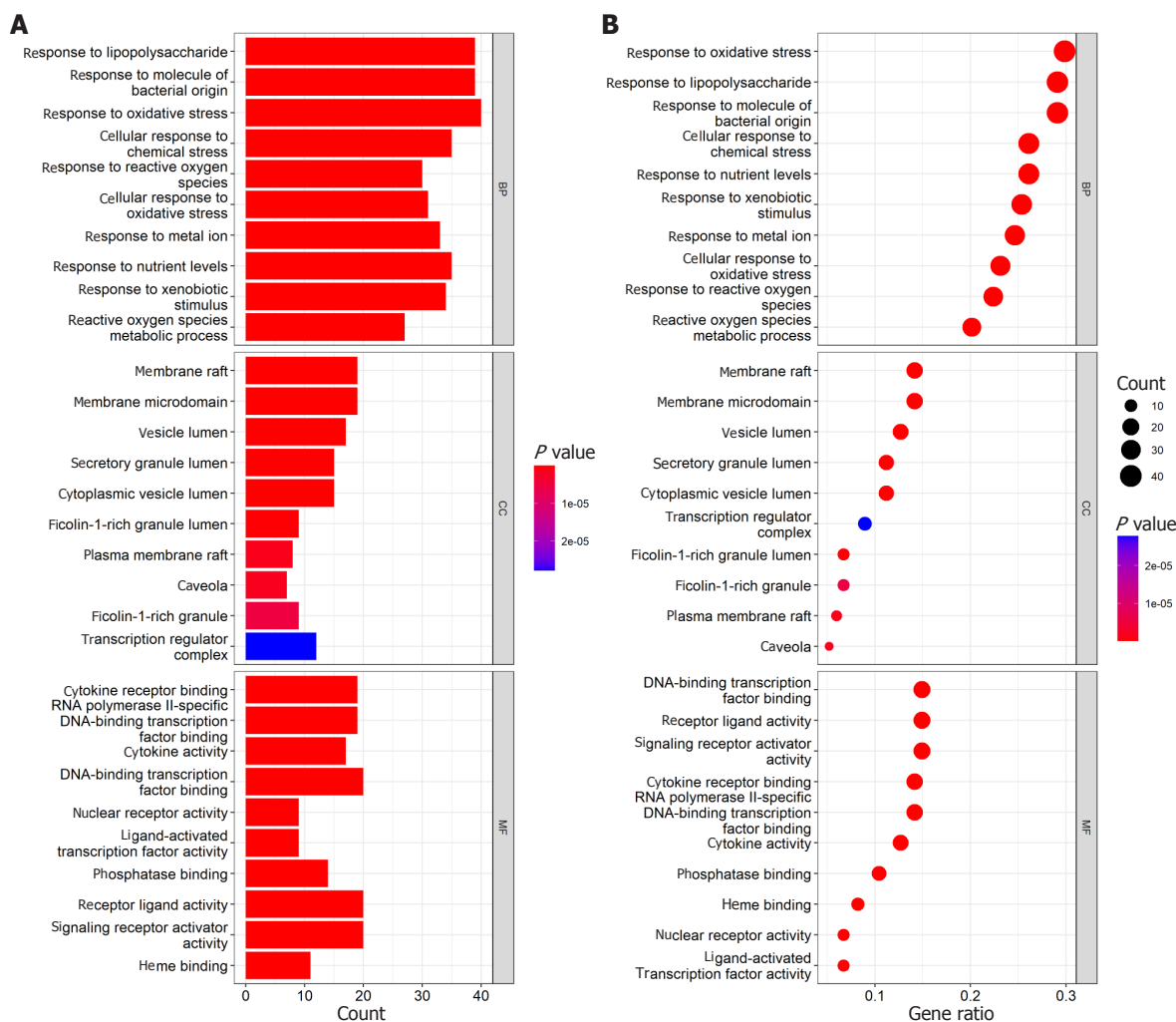


图 4 附子理中丸-肠结核-潜在作用靶点degree值分析. A: Degree值前30的潜在作用靶点; B 核心靶点(degree值前10)的蛋白互作网络图.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i11.446 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 5 GO功能分析. A: 直方图; B: 气泡图. BP: 生物过程; CC: 细胞成分; MF: 分子功能; GO: 基因本体论.

胞介素(interleukin, IL)-17信号通路、氧化应激、TNF信号通路等. 同时, 如图7所示, 通过R 4.1.2软件可视化进一步分析了IL-17信号通路的靶点调节关系, 可以发现IL-17参与了多条CD4+T细胞的细胞因子相关的免疫调节.

3 讨论

中药成分繁多, 药物作用机制复杂, 为了更好提高中药的疾病疗效, 药物的生物学作用机制研究极其重要. 本研究基于网络药理学探索了附子理中丸治疗肠结核的作用机制和生物学过程. 筛选了来源于开放数据库中的药物作用于肠结核的潜在作用靶点. 通过构建PPI网络及拓扑学分析, 明确了10种附子理中丸治疗肠结核的核心靶点, 并分析了靶点间的作用关系. 最后通过GO及KEGG富集分析发现了附子理中丸可能治疗肠结核的多个生物学过程和功能通路, 证明了附子理中丸治疗肠结核是有明确的生物学调控机制.

254个药物作用靶点和2579个疾病相关靶基因筛选的134个重叠基因是附子理中丸治疗肠结核的潜在作用靶点. 最终根据PPI分析的degree值前10的潜在作用靶点, 可被认为是附子理中丸作用于肠结核的核心靶点, 包括AKT1、IL-6、TP53、VEGFA、IL1B、JUN、CASP3、PTGS2、PPARG、MAPK3. 了解其参与的生物学过程对于肠结核治疗作用机制具有重要意义. 作为degree值最高的靶点基因AKT1, 既往研究表明结核分枝杆菌的Rv1987蛋白可通过激活PI3K/AKT1/mTOR信号通路诱导巨噬细胞M2极化从而降低巨噬细胞的杀菌能力^[10]. IL-6、IL1B参与了结核病的机体自身免疫调节^[11-13]. 同时有研究表明IL-6、JUN和TP53与转录因子一起可以调节免疫反应, 其功能主要包括细胞外区域活化和感染过程中的蛋白质结合^[14]. VEGFA被证明与肺外结核细菌传播密切相关. CASP3与细胞凋亡密切相关, 有报道也指出在结核患者血清中CASP3高表达以及参与组织炎症反应的调节^[15,16]. PTGS2又名环氧合酶2, 目前也

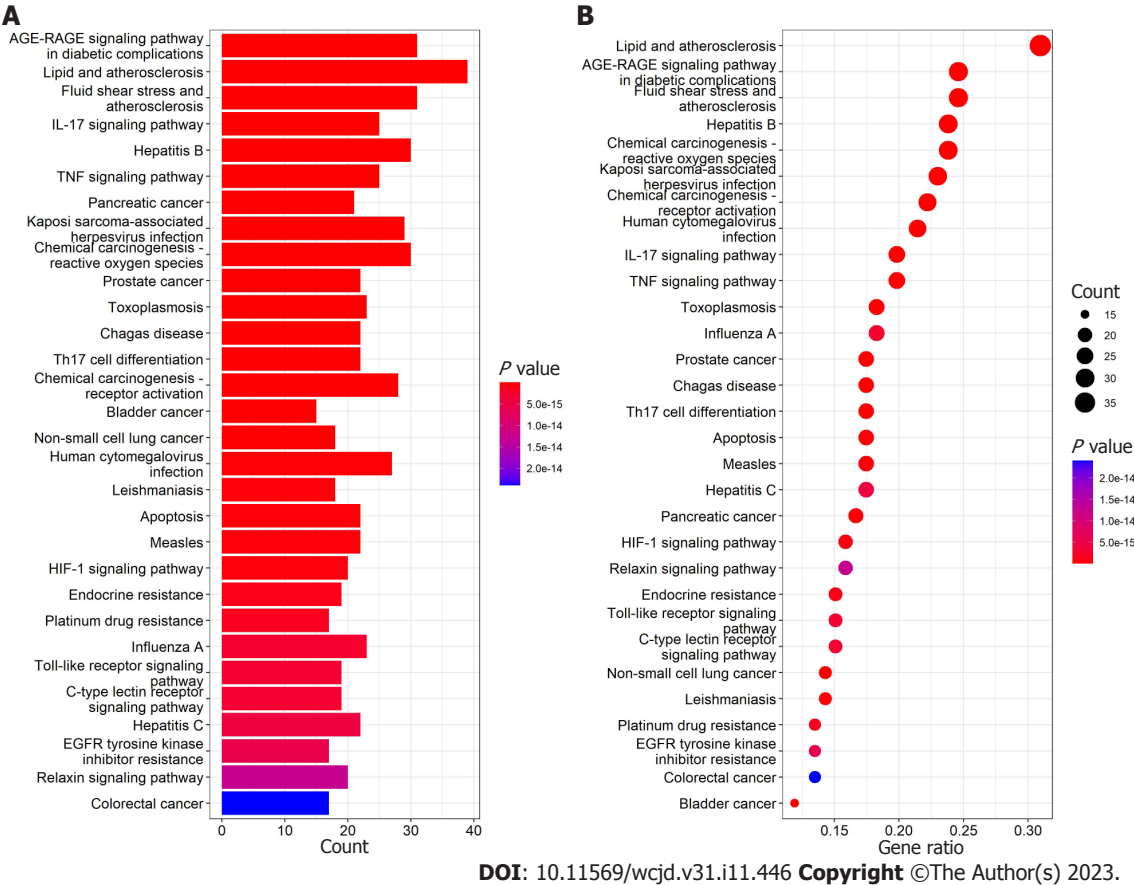


图 6 KEGG富集分析. A: 直方图; B: 气泡图. KEGG: 京都基因和基因组百科全书.

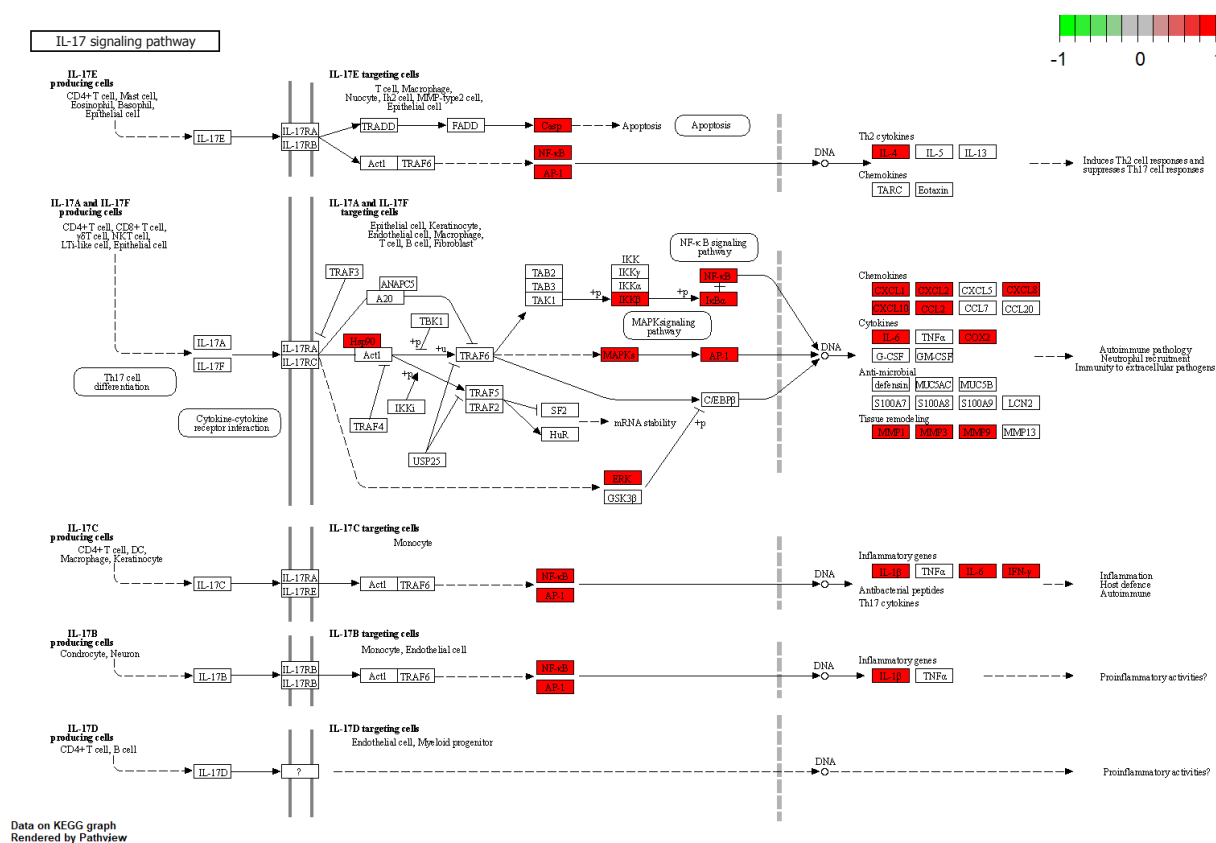
有不少研究报道了辅助环氧合酶2抑制剂治疗结核病效果良好^[17,18], 其中雷公藤甲素被证明能够促进细胞因子IL-6的表达, 但降低了结核感染的巨噬细胞中PTGS2的表达^[19]. 传统的抗结核药物利福平能够减少mRNA和蛋白质水平上对PPARG的诱导^[20]. 同时, 既往的报道亦有指出在由于MAPK1/3信号通路的缺陷, IL17A无法增强自噬从而加重结核感染炎症反应^[21]. 上述结论均说明了从附子理中丸潜在作用靶点筛选出的核心靶点均在肠结核的炎症或免疫调节上有着重要作用, 可以成为未来精准基因治疗的重要研究目标.

在GO和KEGG富集分析探索附子理中丸可能参与肠结核功能调节的通路研究中, 最终发现多个与肠结核治疗相关的生物过程. 其中多条GO分析条目均指出药物参与的生物过程可能与细胞氧化及活性氧相关, 分子功能与细胞因子的免疫调控作用密切相关. 既往的研究也指出活性氧在调控结核病发病机制中起着重要作用. 巨噬细胞激活可产生活性氧直接杀死驻留的细菌^[22]. 也有研究证明了氧化应激参与结核炎症反应调控的作用^[23,24]. KEGG富集分析指出了多条生物学通路, 其中也包括了细胞氧化应激通路, 证实了附子理中丸通过氧化应激通路调节结核炎症反应从而治疗肠

结核的作用. 另外, 也有大量的靶点富集于IL-17信号通路, 以前的研究也证明了IL-17可以增强细胞自噬来控制结核杆菌的炎症反应^[21]. 另外也有相关研究证明了IL-17相关通路与肠粘膜的免疫机制相关^[24]. 在KEGG可视化IL-17相关通路图中也发现了IL-17可以介导CD4+T细胞参与多条信号通路, 联合IL-6、PTGS2等核心靶点发挥免疫调节作用. 所以上述结果均说明了附子理中丸治疗肠结核的作用机制与氧化应激、细胞因子参与的免疫调节相关.

4 结论

综上所述, 本研究基于网络药理学研究了以附子、党参、白术、干姜、甘草为主要成分的附子理中丸治疗肠结核的生物学调控机制. 筛选出了药物潜在治疗作用的靶点, 并通过PPI分析选出了10个核心作用靶点. 既往的研究证明核心靶点均在肠结核的炎症或免疫调节上有着重要作用, 最后通过功能富集分析证明了附子理中丸通过细胞氧化及细胞因子介导的免疫调节发挥了治疗肠结核的作用, 并发现了IL-17信号通路在治疗上的重要价值. 因此本研究证明了附子理中丸在治疗肠结核中具有明确的炎症或免疫功能调控作用, 为日后的进一步



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i11.446 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 7 IL-17信号通路图.红色的基因是本研究涉及到的靶点. IL-17: 白细胞介素17.

临床或基础研究奠定了理论基础。

文章亮点

实验背景

肠结核是一种常见肺外结核病。临床上肠结核的治疗效果不佳,长期使用抗结核化疗药物可引发药物不良反应。随着中医治疗的发展,越来越多的中药方剂在治疗肠结核上展现出了较好的疗效。附子理中丸是一种经典的中药方剂,了解其治疗肠结核的作用机制有利于中医治疗肠结核的发展。

实验动机

探索附子理中丸治疗肠结核的作用机制, 利于临床应用.

实验目标

利用网络药理学研究附子理中丸治疗肠结核的作用机制

实验方法

使用TCMSP及Drugbank数据库获取附子理中丸中有

效成分和作用靶蛋白质。利用Genecards数据库收集肠结核相关的疾病靶点。对肠结核靶点与附子理中丸的活性成分作用靶点取交集,得到重叠的基因靶点,视为药物潜在作用于肠结核的靶点。将筛选出的靶点导入STRING网络平台中,构建蛋白质-蛋白质互作网络,并进行网络拓扑学分析。筛选出的连接度(degree)值前10的靶点可被视作附子理中丸治疗于肠结核的核心靶点。对潜在作用靶点进行京都基因和基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)富集分析和基因本体论(Gene Ontology, GO)分析探索附子理中丸治疗肠结核的潜在生物学机制。

实验结果

本研究共获取了108种药物活性成分, 254个药物作用靶点和2579个疾病相关靶基因。最终筛选出的附子理中丸在肠结核治疗中的10个核心作用靶点, 包括AKT1、IL-6、TP53、VEGFA、IL1B、JUN、CASP3、PTGS2、PPARG、MAPK3。GO分析和KEGG富集分析展示的生物学过程主要包括细胞氧化应激、活性氧调节与异物刺激反应等免疫调节过程, 参与的生物学通路有白细胞介素(interleukin, IL)-17信号通路、氧化应激、TNF信号

通路等。所有的结果均证明附子理中丸治疗肠结核的作用机制均与炎症或免疫调节有关。

实验结论

通过网络药理学综合分析, 发现了附子理中丸在肠结核治疗中发挥作用的10个关键基因, 并在后续分析中发现了附子理中丸通过细胞氧化及细胞因子介导的免疫调节发挥了治疗肠结核的作用, 其中IL-17信号通路、氧化应激通路在未来的研究中值得进一步探索。

展望前景

本研究基于网络药理学分析了附子理中丸治疗肠结核的作用机制, 筛选了药物核心治疗靶点, 提供了附子理中丸治疗肠结核的生物学证据。为未来进一步的细胞学或者动物模型验证药物生物学功能奠定了基础。

5 参考文献

- Glaziou P, Falzon D, Floyd K, Ravigliione M. Global epidemiology of tuberculosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2013; 34: 3-16 [PMID: 23460002 DOI: 10.1055/s-0032-1333467]
- Maulahela H, Simadibrata M, Nelwan EJ, Rahadiani N, Renestein E, Suwanti SWT, Anggraini YW. Recent advances in the diagnosis of intestinal tuberculosis. *BMC Gastroenterol* 2022; 22: 89 [PMID: 35227196 DOI: 10.1186/s12876-022-02171-7]
- Kwakkel G, Kollen BJ, van der Grond J, Prevo AJ. Probability of regaining dexterity in the flaccid upper limb: impact of severity of paresis and time since onset in acute stroke. *Stroke* 2003; 34: 2181-2186 [PMID: 12907818 DOI: 10.1161/01.STR.0000087172.16305.CD]
- Choi EH, Coyle WJ. Gastrointestinal Tuberculosis. *Microbiol Spectr* 2016; 4 [PMID: 28084201 DOI: 10.1128/microbiolspec]
- Gupta A, Pratap Mouli V, Mohta S, Kante B, Kalaivani M, Madhu D, Sahu P, Kumar S, Sharma R, Sahni P, Das P, Gupta SD, Makharia G, Kedia S, Ahuja V. Antitubercular Therapy Given to Differentiate Crohn's Disease From Intestinal Tuberculosis Predisposes to Stricture Formation. *J Crohns Colitis* 2020; 14: 1611-1618 [PMID: 32369567 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjaa091]
- 张晨晨, 余美玲, 谭卫国, 巫株华, 魏文静. 常规抗结核化疗对肠道菌群的影响. *实用医学杂志* 2022; 38: 678-684 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2022.06.006]
- 范伟芳, 尹良胜. 美沙拉嗪联合参苓白术散治疗肠结核的疗效探讨. *中国现代医生* 2019; 57: 26-28+33 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-0959.2019.03.008]
- 高敏. 健脾活血中药联合抗结核化疗方案治疗肠结核疗效及对T淋巴细胞亚群、肠黏膜屏障功能的影响. *现代中西医结合杂志* 2018; 27: 308-311 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2018.03.024]
- 吕瑞萍. 中西医结合治疗肠结核临床疗效观察. *中国社区医师(医学专业)* 2013; 15: 241 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-614x.2013.06.219]
- Sha S, Shi Y, Tang Y, Jia L, Han X, Liu Y, Li X, Ma Y. Mycobacterium tuberculosis Rv1987 protein induces M2 polarization of macrophages through activating the PI3K/Akt1/mTOR signaling pathway. *Immunol Cell Biol* 2021; 99: 570-585 [PMID: 33469941 DOI: 10.1111/imcb.12436]
- Pugazhendhi S, Jayakanthan K, Pulimood AB, Ramakrishna BS. Cytokine gene expression in intestinal tuberculosis and Crohn's disease. *Int J Tuberc Lung Dis* 2013; 17: 662-668 [PMID: 23575333 DOI: 10.5588/ijtld.12.0600]
- Goovaerts O, Jennes W, Massinga-Loembé M, Ceulemans

- A, Worodria W, Mayanja-Kizza H, Colebunders R, Kestens L; TB-IRIS Study Group. LPS-binding protein and IL-6 mark paradoxical tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV patients. *PLoS One* 2013; 8: e81856 [PMID: 24312369 DOI: 10.1371/journal.pone.0081856]
- Huang QP, Liao N, Zhao H, Chen ML, Xie ZF. Lack of Association Between the IL1B (-511 and +3954), IL1RN VNTR Polymorphisms and Tuberculosis Risk: A Meta-analysis. *Lung* 2015; 193: 985-992 [PMID: 26330006 DOI: 10.1007/s00408-015-9796-5]
- Yuan G, Bai Y, Zhang Y, Xu G. Data Mining Mycobacterium tuberculosis Pathogenic Gene Transcription Factors and Their Regulatory Network Nodes. *Int J Genomics* 2018; 2018: 3079730 [PMID: 29725597 DOI: 10.1155/2018/3079730]
- Zhang M, Zhou YY, Zhang YL. High Expression of TLR2 in the serum of patients with tuberculosis and lung cancer, and can promote the progression of lung cancer. *Math Biosci Eng* 2019; 17: 1959-1972 [PMID: 32233518 DOI: 10.3934/mbe.2020104]
- Feng Y, Li M, Yangzhong X, Zhang X, Zu A, Hou Y, Li L, Sun S. Pyroptosis in inflammation-related respiratory disease. *J Physiol Biochem* 2022; 78: 721-737 [PMID: 35819638 DOI: 10.1007/s13105-022-00909-1]
- Jøntvedt Jørgensen M, Nore KG, Aass HCD, Layre E, Nigou J, Mortensen R, Tasken K, Kvale D, Jenum S, Tonby K, Dyrhol-Riise AM. Plasma LOX-Products and Monocyte Signaling Is Reduced by Adjunctive Cyclooxygenase-2 Inhibitor in a Phase I Clinical Trial of Tuberculosis Patients. *Front Cell Infect Microbiol* 2021; 11: 669623 [PMID: 34307194 DOI: 10.3389/fcimb.2021.669623]
- Jenum S, Tonby K, Rueegg CS, Rühwald M, Kristiansen MP, Bang P, Olsen IC, Sellæg K, Røstad K, Mustafa T, Taskén K, Kvale D, Mortensen R, Dyrhol-Riise AM. A Phase I/II randomized trial of H56:IC31 vaccination and adjunctive cyclooxygenase-2-inhibitor treatment in tuberculosis patients. *Nat Commun* 2021; 12: 6774 [PMID: 34811370 DOI: 10.1038/s41467-021-27029-6]
- Tamgue O, Chia JE, Brombacher F. Triptolide Modulates the Expression of Inflammation-Associated lncRNA-PACER and lincRNA-p21 in Mycobacterium tuberculosis-Infected Monocyte-Derived Macrophages. *Front Pharmacol* 2021; 12: 618462 [PMID: 33912039 DOI: 10.3389/fphar.2021.618462]
- Gao T, Lai M, Zhu X, Ren S, Yin Y, Wang Z, Liu Z, Zuo Z, Hou Y, Pi J, Chen Y. Rifampicin impairs adipogenesis by suppressing NRF2-ARE activity in mice fed a high-fat diet. *Toxicol Appl Pharmacol* 2021; 413: 115393 [PMID: 33412187 DOI: 10.1016/j.taap.2020.115393]
- Tateosian NL, Pellegrini JM, Amiano NO, Rolandelli A, Casco N, Palmero DJ, Colombo MI, García VE. IL17A augments autophagy in Mycobacterium tuberculosis-infected monocytes from patients with active tuberculosis in association with the severity of the disease. *Autophagy* 2017; 13: 1191-1204 [PMID: 28581888 DOI: 10.1080/15548627.2017.1320636]
- Rauf A, Sohail MF, Sarwar HS, Naveed S, Batool S, Amin U, Ali I, Saleem W, Razzaq S, Rehman M, Shahnaz G. Tuberculosis Resistance and Nanoparticles: Combating the Dual Role of Reactive Oxygen Species in Macrophages for Tuberculosis Management. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst* 2020; 37: 161-182 [PMID: 32865904 DOI: 10.1615/CritRevTherDrugCarrierSyst.2020029870]
- Amaral EP, Vinhaes CL, Oliveira-de-Souza D, Nogueira B, Akrami KM, Andrade BB. The Interplay Between Systemic Inflammation, Oxidative Stress, and Tissue Remodeling in Tuberculosis. *Antioxid Redox Signal* 2021; 34: 471-485 [PMID: 32559410 DOI: 10.1089/ars.2020.8124]
- Yu ZQ, Wang WF, Dai YC, Chen XC, Chen JY. Interleukin-22

receptor 1 is expressed in multinucleated giant cells: A study on intestinal tuberculosis and Crohn's disease. *World J Gastroenterol*

2019; 25: 2473-2488 [PMID: 31171891 DOI: 10.3748/wjg.v25.i20.2473]

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Th1/Th2、TNF- α 、ALB与老年胃癌根治术后肺部感染关系及预测效能

吴伶俐, 汤莉

吴伶俐, 汤莉, 杭州市肿瘤医院检验科 浙江省杭州市 310001

吴伶俐, 本科, 主管技师, 研究方向为医学检验.

作者贡献分布: 吴伶俐负责课题的方案设计、仪器试剂的提供和论文撰写; 汤莉负责课题的实施操作.

通讯作者: 吴伶俐, 本科, 主管技师, 310001, 杭州市上城区严官巷34号, 杭州市肿瘤医院检验科. zaifu02683@163.com

收稿日期: 2023-03-10

修回日期: 2023-04-05

接受日期: 2023-05-18

在线出版日期: 2023-06-08

Relationship of preoperative Th1/Th2 ratio, TNF- α , and ALB with pulmonary infection in elderly patients after radical surgery for gastric cancer and predictive efficacy of a nomogram based on these factors

Ling-Li Wu, Li Tang

Ling-Li Wu, Li Tang, Clinical Laboratory, Hangzhou Cancer Hospital, Hangzhou 310001, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Ling-Li Wu, Undergraduate, Supervising Technician, Clinical Laboratory, Hangzhou Cancer Hospital, No. 34 Yanguan Alley, Shangcheng District, Hangzhou 310001, Zhejiang Province, China. zaifu02683@163.com

Received: 2023-03-10

Revised: 2023-04-05

Accepted: 2023-05-18

Published online: 2023-06-08

Abstract

BACKGROUND

The immune system and the inflammatory response play

an important role in the development of lung infections in the elderly population after radical gastric cancer surgery. Helper T cell 1 (Th1)/helper T cell 2 (Th2) phenotype reflects the dynamic immune homeostasis. Preoperative Th1/Th2 ratio and inflammatory response-related factors may have predictive value for postoperative lung infection.

AIM

To investigate the relationship of Th1/Th2 ratio, tumor necrosis factor- α (TNF- α), and albumin (ALB) with pulmonary infection in elderly patients after radical gastrectomy for gastric cancer and their predictive efficacy for postoperative pulmonary infection.

METHODS

A total of 135 patients with lung infection after radical gastric cancer surgery (infection group) and 135 uninfected patients (control group) admitted to our hospital from April 2020 to June 2022 were included in this study. The general demographic data, surgery-related conditions, combined diseases, and preoperative serum Th1/Th2 ratio, TNF- α , and ALB levels were compared between the two groups. R was used to draw a nomogram for predicting lung infection after radical gastrectomy in elderly patients, and the concordance index (C-index) of the nomogram was obtained to evaluate its prediction ability. The bootstrap method was used to draw the prediction curve, calibration curve, and ideal curve to evaluate the consistency between the nomogram and the actual observation results, and decision curve analysis (DCA) was performed to evaluate the clinical efficacy of the nomogram.

RESULTS

The infection group had longer operative time and postoperative gastric tube indwelling time, higher intraoperative bleeding, and more diabetic patients than the control group ($P < 0.05$). Preoperative Th1/Th2 ratio and

ALB were lower and TNF- α was higher in the infection group than in the control group ($P < 0.05$). Binary logistic regression analysis showed that operative time, intraoperative bleeding, diabetes mellitus, postoperative gastric tube indwelling time, and TNF- α were risk factors for pulmonary infection in elderly patients after radical surgery for gastric cancer, and Th1/Th2 ratio and ALB were protective factors ($P < 0.05$). A nomogram for predicting postoperative pulmonary infection was developed, and its C-index reached 0.985, which was at a high level. External validation showed that the calibration degree of the nomogram was 0.826, and there was good agreement between the model and the actual observation. DCA showed that the nomogram had obvious positive net benefit and possessed good clinical utility in predicting postoperative infection.

CONCLUSION

Preoperative Th1/Th2 ratio, TNF- α , and ALB are associated with pulmonary infection in elderly patients after radical surgery for gastric cancer. The nomogram developed based on baseline correlation data with the above three indicators has good predictive ability and clinical utility, and can be used as a potential tool to predict postoperative infection and guide clinical management in the perioperative period.

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

Key Words: Radical gastric cancer surgery; Albumin; Tumor necrosis factor- α ; Lung infection; Th1/Th2

Citation: Wu LL, Tang L. Relationship of preoperative Th1/Th2 ratio, TNF- α , and ALB with pulmonary infection in elderly patients after radical surgery for gastric cancer and predictive efficacy of a nomogram based on these factors. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2023; 31(11): 456-463

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i11/456.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i11.456>

摘要

背景

老年人群胃癌根治术后易发生肺部感染, 机体免疫系统、炎症反应发挥重要作用。辅助性T细胞1(helper T cells 1, Th1)/辅助性T细胞2(helper T cells 2, Th2)可反映免疫动态平衡状态。术前Th1/Th2及炎症反应相关因子可能对其术后肺部感染有预测价值。

目的

探讨术前Th1/Th2、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白蛋白(albumin, ALB)与老年胃癌根治术后肺部感染关系及预测效能。

方法

选取2020-04/2022-06我院收治的135例老年胃癌根治术后肺部感染患者(感染组)及135例未感染患者(对照

组), 比较两组一般人口学资料、手术相关情况、合并疾病及术前血清Th1/Th2、TNF- α 、ALB水平, 采用二元Logistic回归分析老年胃癌根治术后肺部感染的相关影响因素, 运用R语言绘制预测老年胃癌根治术后肺部感染的列线图模型, 获取列线图的预测风险能力指数(concordance index, C-index)评价其预测能力, 采用Bootstrap法绘制预测曲线、校准曲线、理想曲线评价列线图与实际观测结果的一致性, 绘制决策曲线分析(decision curve analysis, DCA)评价列线图模型的临床效用。

结果

感染组手术时间、术后留置胃管时间长于对照组, 术中出血量高于对照组, 糖尿病患者多于对照组($P < 0.05$); 感染组术前Th1/Th2、ALB低于对照组, TNF- α 高于对照组($P < 0.05$); 二元Logistic回归分析显示, 手术时间、术中出血量、糖尿病、术后留置胃管时间、TNF- α 均是老年胃癌根治术后肺部感染的相关危险因素, Th1/Th2、ALB均是老年胃癌根治术后肺部感染的相关保护因素($P < 0.05$); 构建预测术后肺部感染的列线图模型, 手术时间、术中出血量、术后留置胃管时间、TNF- α 越大, 预测风险越大, Th1/Th2、ALB越大, 预测风险越小, 其预测风险能力指数(C-index)达0.985, 处于较高水平; 外部验证显示, 该列线图校准度为0.826, 模型与实际观测结果有较好的一致性; 绘制DCA曲线显示, 该列线图模型具有明显的正向净收益, 在预测术后肺部感染方面拥有良好的临床效用。

结论

术前Th1/Th2、TNF- α 、ALB均与老年胃癌根治术后肺部感染有关, 基于基线相关资料与以上三指标所构建的模型具有较好的预测能力和临床效用, 可作为预测术后肺部感染的一个潜在方案, 指导临床进行围手术期管理。

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

关键词: 胃癌根治术; 白蛋白; 肿瘤坏死因子- α ; 肺部感染; Th1/Th2

核心提要: 研究中联合术前辅助性T细胞1/辅助性T细胞2、肿瘤坏死因子- α 、白蛋白与基线相关资料, 构建列线图预测模型, 从临床资料、机体免疫、炎症反应多方面对老年胃癌根治术后肺部感染进行预测, 绘制预测曲线、校准曲线、理想曲线、决策曲线评价列线图的临床效用。

文献来源: 吴伶俐, 汤莉. 术前Th1/Th2、TNF- α 、ALB与老年胃癌根治术后肺部感染关系及预测效能. *世界华人消化杂志* 2023; 31(11): 456-

0 引言

胃癌根治术是治疗早期和中期胃癌的有效方法, 由于手术时间较长, 创伤较大, 长时间麻醉引起交感神经-肾上腺髓质轴分泌大量儿茶酚胺, 易对心肺功能产生不良影响, 加之气管插管、拔管、术后留置胃管等侵入性操作, 使术后肺部感染的风险增加, 尤其是伴心肺功能降低、合并多种内科基础疾病、体质下降的老年人群^[1]。资料显示^[2], 胃癌根治术后肺部感染发生率为18.88%, 明显增加治疗难度, 给患者术后康复带来严重威胁, 因此早期预测其风险意义重大^[3,4]。辅助性T细胞1(helper T cells 1, Th1)/辅助性T细胞2(helper T cells 2, Th2)是机体免疫系统重要组成部分, 生理状态保持动态平衡, 当Th1功能减弱, Th2增强时, 可破坏两者平衡, 诱发感染^[5]。肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)是一种炎症介质, 其基因多态性与肺炎易感性息息相关, 在驱动肺部炎症中发挥着关键作用^[6,7]。白蛋白(albumin, ALB)是来源于肝脏的一种蛋白质, 近年来研究发现, 其在卒中后肺部感染患者中降低, 是肺部感染的一个潜在预测因子^[8]。本研究探讨术前Th1/Th2、TNF- α 、ALB与老年胃癌根治术后肺部感染关系及预测效能, 旨在为临床预防感染、加快术后康复等提供参考。

1 材料和方法

1.1 材料 入选标准: (1)符合胃癌诊断标准^[9]; (2)年龄 ≥ 60 岁; (3)无远处转移; (4)无腹主动脉周围明显肿大淋巴结; (5)经我院伦理委员会审批通过, 签署知情同意书。排除标准: (1)术前病理诊断不明确者; (2)身体一般状况不能耐受手术者; (3)伴有其他系统原发性癌症者; (4)术前合并感染者; (5)免疫缺陷者。

按照以上纳排标准选取2020-04/2022-06我院收治的135例老年胃癌根治术后肺部感染患者(感染组)及135例未感染患者(对照组)作为研究对象。肺部感染的诊断参考中华医学会呼吸病学分会感染学组制定的相关标准^[10]。

1.2 方法

1.2.1 资料收集: 采用一般资料调查表收集患者人口学资料(年龄、体质量指数、性别)、肿瘤学信息(病理分期、肿瘤部位、肿瘤最大直径、组织学分型)、合并疾病, 并在术后完善手术相关情况(手术途径、手术方式、消化道重建方式、淋巴结清扫范围、手术时间、术中出血量、淋巴结清扫数目、术后留置胃管时间)

的统计。

1.2.2 主要试剂与仪器: 流式细胞仪(美国BD公司FACSCalibur); 全自动细胞分析仪(日本光电工业株式会社MEK-6318K); 酶标仪(英国DENLEY公司WS050型); TNF- α 试剂盒(美国BD公司)。

1.2.3 检测方法: 于术前采集上臂3 mL静脉抗凝全血标本(用以检测Th1/Th2、ALB)和3 mL静脉血(3500 r/min离心10 min, 分离血清用以检测血清TNF- α)。取抗凝全血标本, 采用流式细胞仪检测Th1/Th2; 取血清标本, 采用双抗体夹心酶联免疫吸附法检测血清TNF- α ; 取抗凝全血标本, 行血常规检测, 记录ALB水平。

统计学处理 采用SPSS 24.0软件, 计数资料用 $n(\%)$ 表示, 以 χ^2 检验, 等级资料采用Ridit检验; 计量资料以(mean $\pm$ SD)表示, 以 t 检验; 采用二元Logistic回归分析老年胃癌根治术后肺部感染的相关影响因素, 运用R语言绘制预测老年胃癌根治术后肺部感染的列线图模型, 获取列线图的预测风险能力指数(concordance index, C-index)评价其预测能力, 采用Bootstrap法绘制预测曲线、校准曲线、理想曲线评价列线图与实际观测结果的一致性, 绘制决策曲线分析(DCA)评价列线图模型的临床效用。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料比较 感染组年龄、体质量指数、性别、病理分期、肿瘤部位、肿瘤最大直径、组织学分型、手术途径、手术方式、消化道重建方式、淋巴结清扫范围、淋巴结清扫数目、高血压、冠心病资料与对照组比较, 差异无统计学意义; 感染组手术时间、术后留置胃管时间长于对照组, 术中出血量高于对照组, 糖尿病患者多于对照组($P < 0.05$)。见表1。

2.2 两组术前Th1/Th2、TNF- α 、ALB比较 感染组术前Th1/Th2、ALB低于对照组, TNF- α 高于对照组($P < 0.05$)。见表2。

2.3 老年胃癌根治术后肺部感染的二元Logistic回归分析 二元Logistic回归分析因变量: 术后肺部感染, 否 = 0, 是 = 1; 自变量: 手术时间、术中出血量、糖尿病、术后留置胃管时间、Th1/Th2、TNF- α 、ALB, 其中手术时间、术中出血量、术后留置胃管时间、Th1/Th2、TNF- α 、ALB为连续变量, 按实际值赋值, 糖尿病: 无 = 0, 有 = 1; 统计结果显示, 手术时间[OR(95%CI): 12.969(1.103-152.489)]、术中出血量[OR(95%CI): 10.399(1.087-99.475)]、糖尿病[OR(95%CI): 12.066(1.925-75.625)]、术后留置胃管时间[OR(95%CI): 12.505(3.184-49.113)]、TNF- α [OR(95%CI): 13.940(2.428-80.029)]均是老年胃癌根治术后肺部感染的相关危险因素, Th1/

表 1 两组基线资料比较

资料	感染组(<i>n</i> = 135)	对照组(<i>n</i> = 135)	<i>t</i> / χ^2 / <i>u</i>	<i>P</i>
年龄(岁)	68.44 $\pm$ 6.50	66.96 $\pm$ 6.01	1.943	0.053
体质量指数(kg/m ²)	23.66 $\pm$ 1.07	23.80 $\pm$ 0.92	1.153	0.250
性别			0.726	0.394
男	70(51.85)	63(46.67)		
女	65(48.15)	72(53.33)		
病理分期			0.202	0.840
I	42(31.11)	38(28.15)		
II	46(34.07)	51(37.78)		
III	47(34.81)	46(34.07)		
肿瘤部位			0.382	0.826
胃上部	31(22.96)	34(25.19)		
胃中部	35(25.93)	37(27.41)		
胃下部	69(51.11)	64(47.41)		
肿瘤最大直径(cm)	3.32 $\pm$ 1.25	3.40 $\pm$ 1.16	0.545	0.586
组织学分型			0.727	0.394
分化型	66(48.89)	73(54.07)		
未分化型	69(51.11)	62(45.93)		
手术途径			0.943	0.331
腹腔镜	109(80.74)	115(85.19)		
开腹	26(19.26)	20(14.81)		
手术方式			0.524	0.770
远端胃大部切除术	61(45.19)	65(48.15)		
近端胃大部切除术	2(1.48)	1(0.74)		
全胃切除术	72(53.33)	69(51.11)		
消化道重建方式			1.009	0.799
毕 I 式	30(22.22)	36(26.67)		
毕 II 式	31(22.96)	29(21.48)		
食管-残胃吻合	2(1.48)	1(0.74)		
Roux-en-Y 吻合	72(53.33)	69(51.11)		
淋巴结清扫范围			0.472	0.790
D ₁	33(24.44)	36(26.67)		
D ₁₊	43(31.85)	38(28.15)		
D ₂	59(43.70)	61(45.19)		
手术时间(min)	240.51 $\pm$ 20.36	195.78 $\pm$ 32.44	13.570	<0.001
术中出血量(mL)	250.47 $\pm$ 35.92	104.36 $\pm$ 28.51	37.019	<0.001
淋巴结清扫数目(枚)	25.48 $\pm$ 3.11	24.96 $\pm$ 3.05	1.387	0.167
合并疾病				
糖尿病	26(19.26)	4(2.96)	18.150	<0.001
高血压	7(5.19)	2(1.48)	1.839	0.175
冠心病	4(2.96)	8(5.93)	1.396	0.238
术后留置胃管时间(d)	5.12 $\pm$ 0.67	3.01 $\pm$ 0.59	27.461	<0.001

Th2[OR (95%CI): 0.337(0.131-0.869)]、ALB[OR (95%CI): 0.484(0.256-0.914)]均是老年胃癌根治术后肺部感染的相关保护因素(*P*<0.05)。见表3。

2.4 老年胃癌根治术后肺部感染的列线图预测模型 基于二元Logistic回归分析筛选出来的相关危险因素(手术时间、术中出血量、糖尿病、术后留置胃管时间、TNF- α)和相关保护因素(Th1/Th2、ALB), 构建预测老年

胃癌根治术后肺部感染的列线图预测模型, 见图1。从该列线图模型可知, 只要获取了患者手术时间、术中出血量、糖尿病、术后留置胃管时间、Th1/Th2、TNF- α 、ALB取值, 可分别从得到其风险评分, 各项取和即为总风险评分, 最终直观得到每例患者对应的感染预测风险, 结果表明, 手术时间、术中出血量、糖尿病、术后留置胃管时间、TNF- α 越大, 预测风险越大, Th1/Th2、ALB

表 2 两组术前Th1/Th2、TNF-α、ALB比较(mean ± SD)

指标	感染组(<i>n</i> = 135)	对照组(<i>n</i> = 135)	<i>t</i>	<i>P</i>
Th1/Th2	2.56 ± 0.47	4.14 ± 0.76	20.544	<0.001
TNF-α(pg/mL)	213.39 ± 50.66	128.57 ± 32.18	16.421	<0.001
ALB(g/L)	32.64 ± 5.09	44.70 ± 5.35	18.976	<0.001

Th1/Th2: 辅助性T细胞1/辅助性T细胞2; TNF-α: 肿瘤坏死因子-α; ALB: 白蛋白.

表 3 老年胃癌根治术后肺部感染的二元Logistic回归分析

影响因素	β	SE	Wald χ^2	OR(95%CI)	<i>P</i>
手术时间	2.563	0.743	11.895	12.969(1.103–152.489)	<0.001
术中出血量	2.342	0.701	11.159	10.399(1.087–99.475)	<0.001
糖尿病	2.490	0.689	13.064	12.066(1.925–75.625)	<0.001
术后留置胃管时间	2.526	0.725	12.140	12.505(3.184–49.113)	<0.001
Th1/Th2	-1.086	0.315	11.897	0.337(0.131–0.869)	<0.001
TNF-α	2.635	0.756	12.146	13.940(2.428–80.029)	<0.001
ALB	-0.726	0.224	10.512	0.484(0.256–0.914)	<0.001

Th1/Th2: 辅助性T细胞1/辅助性T细胞2; TNF-α: 肿瘤坏死因子-α; ALB: 白蛋白.

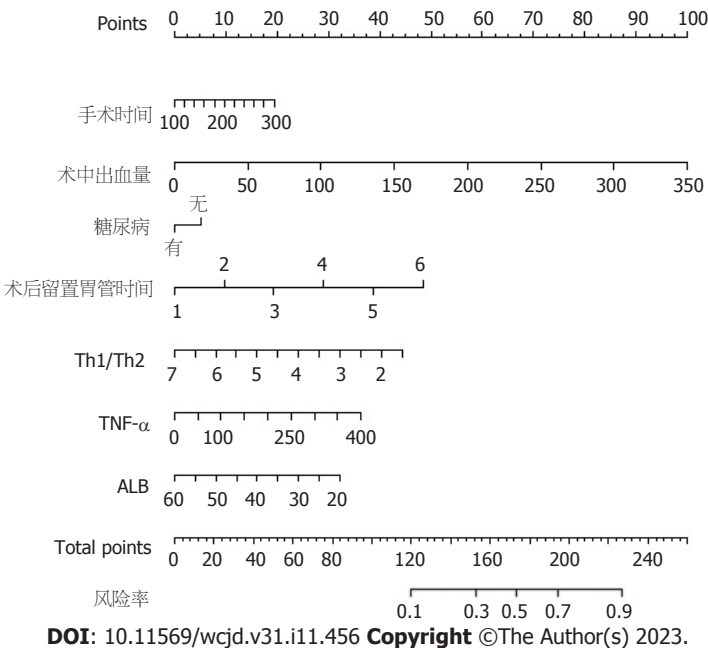


图 1 老年胃癌根治术后肺部感染的列线图预测模型. Th1/Th2: 辅助性T细胞1/辅助性T细胞2; TNF-α: 肿瘤坏死因子-α; ALB: 白蛋白.

越大, 预测风险越小.

2.5 列线图预测模型的检验 对老年胃癌根治术后肺部感染的列线图预测模型进行评价和外部验证, 其预测风险能力指数(concordance index, C-index)达0.985, 处于较高水平; 运用相同中心不同时期270例患者的数据进行外部验证显示, 该列线图校准度为0.826, 预测曲线、校准曲线、理想曲线符合度良好, 模型与实际观测结果有

较好的一致性; 绘制DCA曲线显示, 该列线图模型具有明显的正向净收益, 在预测术后肺部感染方面拥有良好的临床效用, 见图2.

3 讨论

近年来我国感染检出率呈上升趋势, 故加强防控是必要的^[1]. 与年轻人群相比, 老年胃癌根治术后肺部感染风

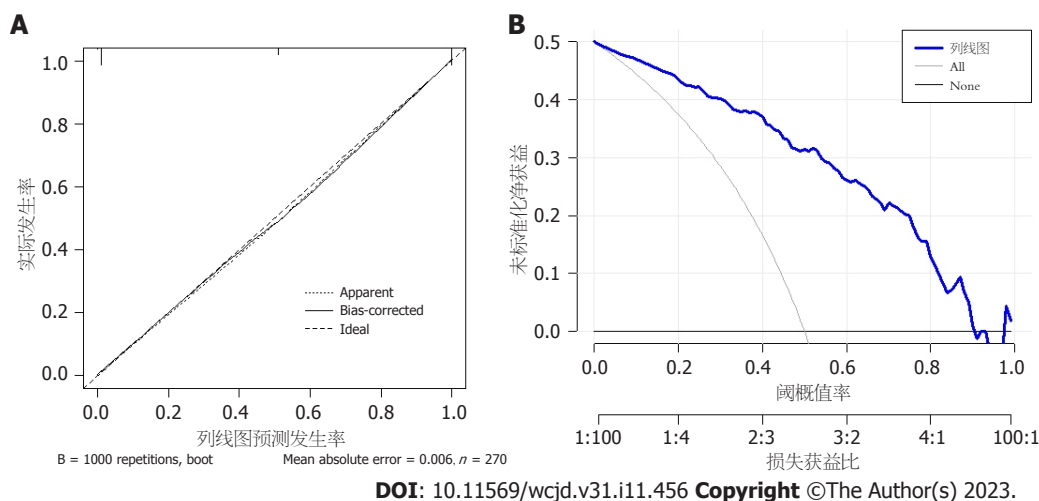


图 2 老年胃癌根治术后肺部感染的列线图预测模型. A: 列线图的外部验证曲线图; B: 列线图模型的DCA曲线图.

险增大^[12]. 本研究针对老年人群进行研究, 结果显示, 感染组手术时间长于对照组, 术中出血量高于对照组, 糖尿病患者多于对照组, 提示以上因素与老年感染有关. 既往报道显示^[13], 手术时间、术中出血量、糖尿病与胃癌根治术后肺部感染有关, 本研究结论与之相似. 且本研究还发现, 术后留置胃管时间亦与老年感染有关, 原因在于留置胃管是一种侵入性操作, 增加了口腔/呼吸道与外界接触, 使病原菌定植风险增加.

机体感染类疾病的发生与免疫系统功能密不可分. Th1、Th2均来源于CD4⁺ T淋巴细胞, 其中Th1主要介导细胞免疫应答, Th2主要功能是促进B细胞激活分化, 介导体液免疫^[14]. 研究发现^[15], Th1/Th2对免疫系统稳态具有积极意义, 若Th1处于优势, 则免疫功能较强, 若Th2处于优势, 则会抑制免疫功能, 促进炎症反应. 本研究结果显示, 感染组术前Th1/Th2低于对照组, 术前Th1/Th2是老年胃癌根治术后肺部感染的相关保护因素. 赵磊等^[16]研究显示, 脑梗死合并肺部感染患者Th1/Th2低于未合并肺部感染患者, 提示Th1/Th2与肺部感染有关. Th1/Th2越大, 预测风险越小, 检测Th1/Th2有助于预测老年胃癌根治术后肺部感染的概率, 若通过检测发现, 患者术前Th1/Th2处于较低水平, 提示其免疫功能减弱, 术后可能发生感染, 应优化手术流程, 通过减少手术时间和术中出血量, 预防性应用抗菌药物, 增强患者营养等方法降低患者感染的风险, 促进病情的好转.

TNF- α 是一种重要的生物活性细胞因子, 主要由单核巨噬细胞分泌, 与TNF- α 野生基因型相比, TNF- α 突变基因型个体不仅肺炎易感性增加, 且发生肺炎后病情更严重^[17]. 高水平TNF- α 可介导肺部炎症反应与炎性损伤^[18,19]. 减少TNF- α , 可通过抑制线粒体分裂和线粒体自噬诱导的肺上皮炎症反应, 抑制肺部感染^[20]. 本研究结

果显示, 感染组术前TNF- α 高于对照组, 是老年胃癌根治术后肺部感染的相关危险因素, 提示TNF- α 是老年胃癌根治术后肺部感染的一个潜在预测因子. 刘欣等报道^[21], TNF- α 在老年肺炎克雷伯菌感染患者中水平升高, 与感染严重程度和预后有关. 一方面TNF- α 与机体T淋巴细胞免疫功能呈负相关, 水平越高, 机体免疫功能越差, 感染风险越高; 另一方面TNF- α 能在基因水平影响肺部感染的发生, 因此检测术前TNF- α 有助于预测术后肺部感染的概率^[22,23].

ALB承担着体内代谢物质运输、维持血液胶体渗透压等作用, 是机体的一个营养学指标. 本研究结果显示, 与未发生感染患者比较, 发生感染患者术前ALB明显降低, 与既往报道结论相似^[24]. 单核细胞进入组织间隙的活化对ALB具有依赖性, 当ALB水平降低, 可使单核细胞活化异常, 出现过早凋亡, 降低巨噬细胞活力, 影响机体免疫功能, 并进一步影响术后肺部感染的概率. 但沈荐等^[25]报道显示, 胃癌根治术后肺部感染与未感染患者ALB水平无明显差异, 即与肺部感染发生无关, 本研究结论与之不同, 其原因除与纳入研究对象的数量有关外, 还可能与纳入患者的肿瘤学信息如分期、分化程度不同等有关, 造成研究对象ALB分布均衡性不同, 从而影响了数据的统计结果, 下一步仍需增加质控措施进行进一步的研究.

在以上研究基础上, 本研究基于二元Logistic回归分析筛选出来的相关因素构建预测术后肺部感染的列线图模型, 其C-index达0.985, 呈现出较高的预测能力, 且经外部数据验证发现, 所构建的模型与实际观测结果一致性良好, 并具有明显的正向净获益, 临床效用良好, 提示本研究所构建的预测模型具有临床实用价值, 可作为预测老年胃癌根治术后肺部感染的一种潜在手段. 若通过

该模型预测发现, 患者术后发生感染的概率较高, 可从围手术期多个环节进行管控, 加强预防意识和预防管理, 反之可按照相关规范常规处理, 从而保证医疗资料的合理分配与使用, 增加患者获益。

4 结论

综上, 术前Th1/Th2、TNF- α 、ALB均与老年胃癌根治术后肺部感染有关, 基于基线相关资料与以上三指标所构建的模型具有较好的预测能力和临床效用, 可作为预测术后肺部感染的一个潜在方案, 指导临床进行围手术期管理。

文章亮点

实验背景

胃癌根治术需将原发病灶完全切除, 对于老年群体, 麻醉用药易引起交感神经敏感、血氧供给减低, 进而损伤心肺功能, 且术中气管插管、拔管可增加外源病菌进入呼吸道、肺部的风险, 加大术后肺部感染概率。术后肺部感染既会降低手术治疗效果, 又加重患者身体负担、经济负担。探寻有效预测术后肺部感染的检测指标对老年胃癌患者预后改善具有积极意义。

实验动机

研究老年胃癌根治术后肺部感染与术前机体免疫状态指标[辅助性T细胞1(helper T cells 1, Th1)/辅助性T细胞2(helper T cells 2, Th2)]、炎症反应指标[肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白蛋白(albumin, ALB)]及患者临床资料的联系, 拟为老年胃癌患者术后肺部感染预测提供新的检测指标及研究方向。

实验目标

本研究主要目标在于探讨术前Th1/Th2、TNF- α 、ALB与老年胃癌根治术后肺部感染关系及预测效能。实现了临床资料、术前Th1/Th2、TNF- α 、ALB的联合预测, 联合预测列线图模型的建立、评价及验证表明术前Th1/Th2、TNF- α 、ALB对术后肺部感染具有重要预测价值。

实验方法

收集患者人口学资料、肿瘤学信息、合并疾病及手术相关情况, 统计术前Th1/Th2、TNF- α 、ALB, 进行Logistic回归分析, 运用R语言绘制列线图模型, 综合上述因素进行老年胃癌根治术后肺部感染预测, 并绘制预测曲线、校准曲线、理想曲线、决策曲线对该列线图模型的临床效用进行评价。

实验结果

手术时间、术中出血量、糖尿病、术后留置胃管时间、TNF- α 、Th1/Th2、ALB均可影响老年胃癌根治术后肺部感染, 基于上述因素构建列线图预测模型, 该模型对老年胃癌根治术后肺部感染的C-index值达0.985, 校准度达0.826, 正向净收益明显。

实验结论

本研究发现老年胃癌患者根治术术前免疫状态、机体炎症反应程度对术后肺部感染具有重要影响, 综合考虑合并疾病、手术相关情况, 基于Logistic回归分析所得的相关影响因素构建列线图模型, 发现此类患者术后肺部感染风险较高, 证实手术时间、术中出血量、糖尿病、术后留置胃管时间对术后肺部感染的影响, 术前针对性调整免疫状态, 抑制炎症反应有利于预防术后肺部感染。

展望前景

研究对象的数量、肿瘤学信息等差异可能影响检测指标分布的均衡性与数据统计结果, 未来需进一步增加质控措施, 提高所纳入研究对象的多样性、均衡性, 证实老年胃癌患者根治术术前免疫功能状态、炎症反应对术后肺部感染的影响。

5 参考文献

- Zheng HL, Lin J, Huang CM. [Technical difficulties and countermeasures of digestive tract reconstruction in robotic radical gastrectomy for gastric cancer]. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi* 2022; 25: 392-395 [PMID: 35599393 DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20220304-00083]
- 白静, 巴楠, 张小娟, 刘方, 李宇辉. 胃癌根治术后肺部感染病原菌及危险因素. *中华医院感染学杂志* 2020; 30: 3316-3320 [DOI: 10.11816/cn.ni.2020-200007]
- Ernst CM, Braxton JR, Rodriguez-Orsorio CA, Zagieboylo AP, Li L, Pironti A, Manson AL, Nair AV, Benson M, Cummins K, Clatworthy AE, Earl AM, Cosimi LA, Hung DT. Adaptive evolution of virulence and persistence in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Nat Med* 2020; 26: 705-711 [PMID: 32284589 DOI: 10.1038/s41591-020-0825-4]
- Zhang P, Shi Q, Hu H, Hong B, Wu X, Du X, Akova M, Yu Y. Emergence of ceftazidime/avibactam resistance in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in China. *Clin Microbiol Infect* 2020; 26: 124.e1-124.e4 [PMID: 31494252 DOI: 10.1016/j.cmi.2019.08.020]
- Michels JR, Nazrul MS, Adhikari S, Wilkins D, Pavel AB. Th1, Th2 and Th17 inflammatory pathways synergistically predict cardiometabolic protein expression in serum of COVID-19 patients. *Mol Omics* 2022; 18: 408-416 [PMID: 35284913 DOI: 10.1039/d2mo00055e]
- Pandey P, Karupiah G. Targeting tumour necrosis factor to ameliorate viral pneumonia. *FEBS J* 2022; 289: 883-900 [PMID: 33624419 DOI: 10.1111/febs.15782]
- 蒋焦, 陈大琴. TNF- α 诱导蛋白3基因单核苷酸变异与支原体肺炎易感性及严重程度的相关性研究. *中国国境卫生检疫杂志* 2021; 44: 188-193 [DOI: 10.16408/j.1004-9770]

- 8 Yang X, Wang L, Zheng L, Wu J, Liu J, Hao Z, Zhang S, Wu B, Liu M, Wang D. Serum Albumin as a Potential Predictor of Pneumonia after an Acute Ischemic Stroke. *Curr Neurovasc Res* 2020; 17: 385-393 [PMID: 32407279 DOI: 10.2174/1567202617666200514120641]
- 9 中华医学会肿瘤学分会, 中华医学会杂志社. 中华医学会胃临床诊疗指南(2021版). 中华医学杂志 2022; 102: 1169-1189 [DOI: 10.3760/cmaj.cn112137-20220127-00197]
- 10 中华医学会呼吸病学分会感染学组. 中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南(2018年版). 中华结核和呼吸杂志 2018; 41: 255-280 [DOI: 10.3760/cmaj.jissn.1001-0939]
- 11 杨淮丽, 田静, 袁苑, 杨昀. 普通外科患者术后院内感染的危险因素分析. 中国消毒学杂志 2020; 37: 875-878 [DOI: 10.11726/j.jissn]
- 12 王坤, 张玉盼, 杨亚鹏. 胃癌根治术后手术部位感染的病原学特征及危险因素分析. 实用中西医结合临床 2022; 22: 89-92 [DOI: 10.13638/j.jissn.1671-4040]
- 13 Shibasaki S, Suda K, Nakauchi M, Nakamura K, Kikuchi K, Inaba K, Uyama I. Non-robotic minimally invasive gastrectomy as an independent risk factor for postoperative intra-abdominal infectious complications: A single-center, retrospective and propensity score-matched analysis. *World J Gastroenterol* 2020; 26: 1172-1184 [PMID: 32231421 DOI: 10.3748/wjg.v26.i11.1172]
- 14 Akinosoglou K, Delastic AL, Dimakopoulou V, Marangos M, Gogos C. Elements of Th1/Th2 response and disease severity in COVID-19 patients: A short report. *J Med Virol* 2022; 94: 404-406 [PMID: 34460125 DOI: 10.1002/jmv.27313]
- 15 Howard FHN, Kwan A, Winder N, Mughal A, Collado-Rojas C, Muthana M. Understanding Immune Responses to Viruses-Do Underlying Th1/Th2 Cell Biases Predict Outcome? *Viruses* 2022; 14 [PMID: 35891472 DOI: 10.3390/v14071493]
- 16 赵磊, 薛剑, 王瑜玲, 史学晗, 巩东, 荣萌萌. 脑梗死合并肺部感染病人Th1/Th2、CRP/ALB比值和NLR变化及临床意义. 中西医结合心脑血管病杂志 2021; 19: 1388-1391 [DOI: 10.12102/j.jissn.1672-1349]
- 17 Zhang S, Zhan L, Zhu Y, Sun H, Xu X. Tumor Necrosis Factor Alpha Gene Polymorphisms Increase Susceptibility to Adenovirus Infection in Children and Are Correlated with Severity of Adenovirus-Associated Pneumonia. *Genet Test Mol Biomarkers* 2020; 24: 761-770 [PMID: 33270503 DOI: 10.1089/gtmb.2020.0122]
- 18 Zhang L, Yan H, Wang H, Wang L, Bai B, Ma Y, Tie Y, Xi Z. MicroRNA (miR)-429 Promotes Inflammatory Injury by Targeting Kruppel-like Factor 4 (KLF4) in Neonatal Pneumonia. *Curr Neurovasc Res* 2020; 17: 102-109 [PMID: 32003671 DOI: 10.2174/1567202617666200128143634]
- 19 Jia F, Wang G, Xu J, Long J, Deng F, Jiang W. Role of tumor necrosis factor- α in the mortality of hospitalized patients with severe and critical COVID-19 pneumonia. *Aging (Albany NY)* 2021; 13: 23895-23912 [PMID: 34725309 DOI: 10.18632/aging.203663]
- 20 Chen YC, Sung HC, Chuang TY, Lai TC, Lee TL, Lee CW, Lee IT, Chen YL. Vitamin D(3) decreases TNF- α -induced inflammation in lung epithelial cells through a reduction in mitochondrial fission and mitophagy. *Cell Biol Toxicol* 2022; 38: 427-450 [PMID: 34255241 DOI: 10.1007/s10565-021-09629-6]
- 21 刘欣, 曹雯雯, 白冰. TNF- α 、NLRP3、CRP/ALB与老年碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌感染病情程度的关系及对预后的影响. 实用医学杂志 2021; 37: 3174-3178 [DOI: 10.3969/j.jissn.1006-5725]
- 22 Kotsaki A, Raftogiannis M, Routsi C, Baziaka F, Kotanidou A, Antonopoulou A, Orfanos SE, Katsenos C, Koutoukas P, Plachouras D, Mandragos K, Giamarellos-Bourboulis EJ. Genetic polymorphisms within tumor necrosis factor gene promoter region: a role for susceptibility to ventilator-associated pneumonia. *Cytokine* 2012; 59: 358-363 [PMID: 22609212 DOI: 10.1016/j.cyt.2012.04.040]
- 23 何雯, 毕良学, 王宁玲. 支气管哮喘患儿白介素、TNF- α 与肺功能及免疫功能的关系研究. 临床输血与检验 2020; 22: 638-642 [DOI: 10.3969/j.jissn.1671-2587]
- 24 Qiao YQ, Zheng L, Jia B, Wang WH, Zheng XH, Fan LL, Xie YB, Tian YT. Risk factors for surgical-site infections after radical gastrectomy for gastric cancer: a study in China. *Chin Med J (Engl)* 2020; 133: 1540-1545 [PMID: 32568869 DOI: 10.1097/CM9.0000000000000860]
- 25 沈荐, 李敏哲, 杜燕夫. 影响腹腔镜胃癌根治术后肺部感染的多因素分析. 中国微创外科杂志 2021; 21: 700-704 [DOI: 10.3969/j.jissn.1009-6604]

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》栏目设置

本刊讯 本刊栏目设置包括述评, 基础研究, 临床研究, 文献综述, 研究快报, 临床实践, 病例报告, 会议跟踪. 文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确.

瞬时弹性成像技术对原发性胆汁性肝硬化、自身免疫性肝炎的鉴别及与肝脏纤维化程度、肝功能的相关性研究

张兆辉, 庄轶超, 杨文宪

张兆辉, 金华市中心医院普外科 浙江省金华市 321099

庄轶超, 金华市金东区澧浦镇中心卫生院外科 浙江省金华市 321041

杨文宪, 永康市第一人民医院外一科 浙江省永康市 321300

张兆辉, 本科, 研究方向为普外科.

作者贡献分布: 张兆辉负责课题立项设计和项目实施; 庄轶超资料收集; 杨文宪负责数据统计和后期总结.

通讯作者: 张兆辉, 主治医师, 321099, 浙江省金华市明月街351号, 浙江省金华市中心医院普外科. renjitangshank@163.com

收稿日期: 2023-02-27

修回日期: 2023-04-04

接受日期: 2023-05-24

在线出版日期: 2023-06-08

Correlation of Fibroscan parameter with degree of liver fibrosis and liver function and its value for differential diagnosis of primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis

Zhao-Hui Zhang, Yi-Chao Zhuang, Wen-Xian Yang

Zhao-Hui Zhang, Department of General Surgery, Jinhua Central Hospital, Jinhua 321099, Zhejiang Province, China

Yi-Chao Zhuang, Department of Surgery, Lipu Town Central Health Center, Jindong District, Jinhua 321041, Zhejiang Province, China

Wen-Xian Yang, Department of Surgery, The First People's Hospital of Yongkang, Yongkang 321300, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Zhao-Hui Zhang, Attending Physician, Department of General Surgery, Jinhua Central Hospital, No. 351 Mingyue Street, Jinhua 321099, Zhejiang Province, China. renjitangshank@163.com

Received: 2023-02-27

Revised: 2023-04-04

Accepted: 2023-05-24

Published online: 2023-06-08

Abstract

BACKGROUND

The use of transient elastography for the differential diagnosis of non-alcoholic fatty liver and chronic hepatitis B has been increasing, but little research has been done to differentiate primary biliary cirrhosis from autoimmune hepatitis (AIH) by using this technique.

AIM

To investigate the identification of primary biliary cirrhosis (PBC) and autoimmune hepatitis (AIH) by transient elastography (Fibroscan) and its correlation with the degree of liver fibrosis and liver function.

METHODS

A total of 89 patients with PBC admitted to our hospital from February 2020 to February 2022 were selected as a research group, and 89 patients with AIH treated during the same period were included as a control group. Fibroscan parameter [liver stiffness (LSM value)] and liver function indexes [alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), B cell activating factor (BAFF), and Klotho protein] were calculated, and the correlation of LSM value with the degree of liver fibrosis and liver function indexes was assessed by Spearman correlation analysis. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was performed to assess the value of LSM value and liver function indexes in the differential diagnosis of PBC and AIH.

RESULTS

The LSM value of the study group was significantly higher

than that of the control group ($P < 0.05$). The proportion of patients with stages III and IV liver fibrosis and the levels of serum ALT, AST, and BAFF in the study group were significantly higher than those of the control group, and the level of Klotho protein was significantly lower than that of the control group ($P < 0.05$). LSM values were positively correlated with the degree of liver fibrosis, ALT, AST, and BAFF, and negatively correlated with Klotho protein ($P < 0.05$).

CONCLUSION

LSM value is closely related to the degree of liver fibrosis and liver function, and further studies are needed to explore the value of transient elastography for the differential diagnosis of PBC and AIH.

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

Key Words: Primary biliary cirrhosis; Autoimmune hepatitis; Transient elastography; Liver fibrosis; Liver function

Citation: Zhang ZH, Zhuang YC, Yang WX. Correlation of Fibroscan parameter with degree of liver fibrosis and liver function and its value for differential diagnosis of primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2023; 31(11): 464-469
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i11/464.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i11.464>

摘要

背景

目前瞬时弹性成像技术已逐渐应用非酒精性脂肪肝、慢性乙肝等鉴别诊断,但有关其同时鉴别原发性胆汁性肝硬化和自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)鲜有研究。

目的

探讨瞬时弹性成像技术对原发性胆汁性肝硬化、AIH的鉴别及与肝脏纤维化程度、肝功能的相关性。

方法

选取2020-02/2022-02我院收治的89例原发性胆汁性肝硬化患者作为研究组,同期纳入89例AIH患者作为对照组。统计2组瞬时弹性成像技术参数[肝硬度(liver stiffness measurement, LSM)]、肝功能指标[丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、B细胞激活因子(b cell activating factor, BAFF)、Klotho蛋白], Spearman分析LSM值与肝脏纤维化程度、肝功能指标相关性,绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析LSM值、肝功能指标对原发性胆汁性肝硬化、AIH鉴别诊断价值。

结果

研究组LSM值高于对照组($P < 0.05$);研究组III-IV期所

占比例及血清ALT、AST、BAFF水平高于对照组, Klotho蛋白水平低于对照组($P < 0.05$); LSM值与肝纤维化程度、ALT、AST、BAFF呈正相关,与Klotho蛋白呈负相关($P < 0.05$); ROC显示, LSM值诊断原发性胆汁性肝硬化价值的AUC为0.846(95%CI: 0.785-0.896),高于ALT、AST、BAFF、Klotho蛋白。

结论

瞬时弹性成像技术参数与肝脏纤维化程度、肝功能密切相关,对准确鉴别原发性胆汁性肝硬化和AIH,尚需进一步研究,探索鉴别诊断参数值。

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

关键词: 原发性胆汁性肝硬化; 自身免疫性肝炎; 瞬时弹性成像技术; 肝纤维化; 肝功能

核心提要: 自身免疫性肝炎与原发性胆汁性肝硬化临床表现症状相似,极易混淆。瞬时弹性成像技术具有无创、无痛、快捷等优势,为自身免疫性肝病鉴别诊断及治疗提供一定参考信息。

文献来源: 张兆辉, 庄轶超, 杨文宪. 瞬时弹性成像技术对原发性胆汁性肝硬化、自身免疫性肝炎的鉴别及与肝脏纤维化程度、肝功能的相关性研究. *世界华人消化杂志* 2023; 31(11): 464-469

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i11/464.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i11.464>

0 引言

自身免疫性肝病是由患者自身免疫机制异常所致肝脏损伤病症,涉及自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)、原发性胆汁性肝硬化,两者临床表现症状相似,无特异性,误诊及漏诊可能性大^[1,2]。肝纤维化是肝炎向肝硬化发展的重要环节,早期肝硬化及肝纤维化均具有可逆性,早期识别肝纤维化进程并开展相关治疗尤为重要。肝硬化活检是肝硬化诊断金标准,但其属于侵入性操作,不适用于临床筛查及动态监测^[3]。瞬时弹性成像技术以超声检查为基础,利用低频弹性剪切波测定肝硬度(liver stiffness measurement, LSM),现已广泛应用于慢性乙肝、非酒精性脂肪肝鉴别诊断^[4,5],但有关其同时鉴别原发性胆汁性肝硬化和AIH研究较少,本研究对此展开研究,并分析其与肝脏纤维化程度、肝功能关系,现将结果报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2020-02/2022-02我院收治的89例原发性胆汁性肝硬化患者作为研究组,同期纳入89例AIH患者作为对照组。纳入标准: 对照组符合AIH诊断标准^[6]; 研究

表 1 2组一般资料

组别	例数	性别(男/女)	年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	高血压	糖尿病
研究组	89	40/49	48.16 ± 4.42	19.11 ± 0.65	15(16.85)	18(20.22)
对照组	89	37/52	46.92 ± 5.66	18.89 ± 0.87	10(11.24)	14(15.73)
χ^2/t		0.206	1.629	1.911	1.163	0.610
<i>P</i>		0.650	0.105	0.058	0.281	0.435

BMI: 体质指数.

组符合原发性胆汁性肝硬化诊断标准^[6], 均为初治患者; 患者知晓并签署同意书. 排除标准: 其他肝脏疾病(病毒性肝炎、肝癌); 严重心脑血管疾病; 肥胖; 应用肝损害药物; 输血史; 酗酒史; 肝脏手术史; 其他严重免疫系统疾病(类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、HIV感染等)、其他影响研究结果疾病; 临床资料缺失, 且依从性差. 本研究经医院伦理委员会审核批准.

1.2 方法 瞬时弹性成像技术检查方法: 应用法国爱科森公司FibroScan502瞬时弹性成像扫描仪及M型探头, 受试者取平卧位, M型探头涂抹耦合剂, 自右侧腋前线至腋中线第7、8、9肋间进行扫描, 注意紧贴肋间隙中间部位, 共扫描10次, 取中位数为最终测定结果, 操作成功率 $\geq 60\%$, 四分位间距/中位数 ≤ 0.3 , 以LSM值表示. 上述操作均由2名影像科医师完成, 意见不一致时请教上级医师, 得出统一结论.

肝脏纤维化程度^[7]: 参照肝活检结果, 将肝脏纤维化划分为0期(正常)、I期(汇管区纤维化, 未见纤维间隔)、II期(汇管区纤维化, 少量纤维间隔)、III期(间隔纤维化)、IV期(肝硬化, 假小叶形成)5个等级.

肝功能指标检测: 瞬时弹性成像技术检测后1 wk内采集空腹静脉血2 mL, 离心15 min(2500 r/min), 分离血清, 应用全自动生化分析仪(Olympus AU800)测定丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST), 酶联免疫吸附法测定Klotho蛋白、B细胞激活因子(B-cell activation factor, BAFF). 严格参数试剂盒说明书(上海通蔚实业有限公司)操作.

1.3 观察指标 (1)2组LSM值; (2)2组肝脏纤维化程度及肝功能指标; (3)LSM值与肝脏纤维化程度、肝功能指标关系; (4)LSM值、肝功能指标诊断效能.

统计学处理 应用SPSS 22.0软件包处理数据, 符合正态分布的计量资料以(mean $\pm$ SD)表示, 组间比较采用独立样本 t 检验, 计数资料以 $n(\%)$ 表示, χ^2 检验, Spearman分析各指标间相关性, 绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线及曲线下面积(area under the curve, AUC)分析各指标诊断效能,

$P<0.05$ 表明差异有统计学意义.

2 结果

2.1 2组一般资料 2组性别、年龄、体质指数、高血压、糖尿病比较, 差异无统计学意义. 见表1.

2.2 2组LSM值 研究组、对照组LSM值分别为(18.85 $\pm$ 5.41)、(13.35 $\pm$ 3.85), 组间比较差异有统计学意义($t=7.814, P<0.001$).

2.3 2组不同肝脏纤维化程度、肝功能指标 研究组III-IV期所占比例高于对照组, 血清ALT、AST、BAFF水平高于对照组, Klotho蛋白水平低于对照组($P<0.05$). 见表2和3.

2.4 LSM值与肝脏纤维化程度、肝功能指标相关性 Spearman相关系数显示, LSM值与肝纤维化程度、ALT、AST、BAFF呈正相关, 与蛋白呈负相关($P<0.05$). 见表4.

2.5 LSM值、肝功能鉴别诊断原发性胆汁性肝硬化、AIH价值 以原发性胆汁性肝硬化为阳性样本, AIH为阴性样本, 绘制ROC曲线, 结果显示, LSM值鉴别诊断原发性胆汁性肝硬化价值的AUC为0.846(95%CI: 0.785-0.896), 高于ALT、AST、BAFF、Klotho蛋白诊断价值. 见表5、图1.

3 讨论

原发性胆汁性肝硬化和AIH病理、病变性质均存在差异, 但两种疾病发病早期症状隐匿, 且临床症状相似, 早期鉴别诊断率低^[8,9]. 肝穿刺活检虽具有良好诊断价值, 但由于其创伤性, 不适用于同一患者重复或多位点检查, 加以针刺方式获取肝组织量少, 无法反映肝脏整体纤维化水平^[10,11]. 探索一种无创方案在自身免疫性肝病治疗及长期随访中存在显著现实意义.

瞬时弹性成像技术是最早经过证明的超声弹性成像技术, 具有便捷、无创等优点, 其原理是通过探头发出瞬时剪切波传递至脏器, 引起肝脏位移. 瞬时弹性成像技术取样容积约为肝脏穿刺活检的100倍, 在肝脏纤维化量化评估方面具有独特优势^[12]. 相关研究表明, 瞬

表 2 2组不同肝纤维化程度 $n(\%)$

组别	例数	I – II 期	III–IV 期
研究组	89	35(39.33)	54(60.67)
对照组	89	47(52.81)	42(47.19)
χ^2		3.256	
P		0.071	

表 3 2组肝功能指标(mean $\pm$ SD)

组别	例数	ALT(U/L)	AST(U/L)	BAFF(pg/mL)	Klotho蛋白(μ g/L)
研究组	89	84.26 $\pm$ 25.21	70.81 $\pm$ 21.21	622.21 $\pm$ 186.63	3.24 $\pm$ 0.97
对照组	89	58.87 $\pm$ 17.68	48.52 $\pm$ 14.72	434.78 $\pm$ 130.35	4.25 $\pm$ 1.21
χ^2		7.780	8.145	7.767	6.144
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

ALT: 丙氨酸氨基转移酶; AST: 谷草转氨酶; BAFF: B细胞激活因子.

表 4 LSM值与肝脏纤维化程度、肝功能指标相关性

项目		肝脏纤维化程度	ALT	AST	BAFF	Klotho蛋白
LSM值	<i>r</i>	0.601	0.613	0.605	0.578	-0.589
	<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.05	<0.05

LSM: 肝硬度; ALT: 丙氨酸氨基转移酶; AST: 谷草转氨酶; BAFF: B细胞激活因子.

表 5 LSM值、肝功能鉴别诊断原发性胆汁性肝硬化、AIH价值

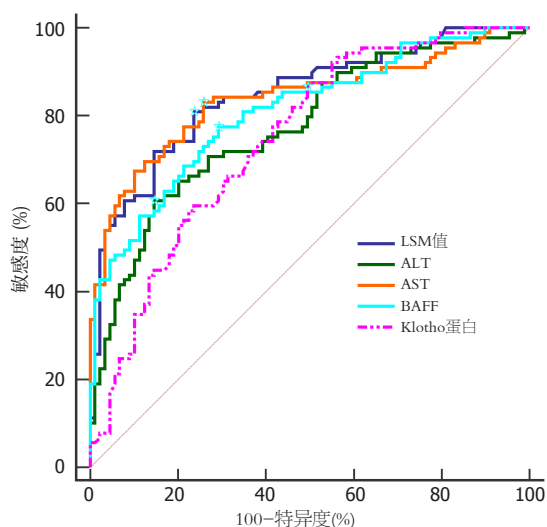
指标	AUC	95%CI	截断值	敏感度(%)	特异度(%)
LSM值	0.846	0.785–0.896	>17.21	80.90	76.40
ALT	0.775	0.706–0.834	>80.26	60.67	85.39
AST	0.839	0.777–0.890	>52.99	83.15	74.16
BAFF	0.809	0.744–0.864	>507.15	77.53	70.79
Klotho蛋白	0.747	0.676–0.809	$\leq$ 4.28	86.52	50.56

LSM: 肝硬度; ALT: 丙氨酸氨基转移酶; AST: 谷草转氨酶; BAFF: B细胞激活因子; AUC: 曲线下面积; AIH: 自身免疫性肝炎.

时弹性成像技术检查期间, 剪切波在肝脏传播速度可反映肝脏内部纤维化程度, 肝脏内硬化程度越高, 剪切波传播速度越快^[13]. 亦有学者指出, 肝脏纤维化程度越高, LSM值越大, 瞬时弹性成像技术诊断准确性越高^[14]. 本研究数据显示, 研究组LSM值高于对照组($P<0.05$), 提示LSM值在鉴别原发性胆汁性肝硬化和AIH中具有一定提示作用. 随着病情进展, AIH逐渐演变为原发性胆汁性肝硬化, 若未积极处理, 可破坏胆管细胞, 引起胆汁淤积、肝细胞大量坏死、部分胆管缺失、纤维增生等一系列病理变化, 最终导致肝脏纤维化, 升高LSM值. 但有学者指出, 瞬时弹性成像技术易受胆管系统炎症、肝脏

水肿影响, 一旦出现肝脏水肿、胆管系统炎症, 均可升高LSM值, 临床实际中应尽可能避免上述因素影响^[15]. 另统计2组肝穿刺活检测得肝纤维化分期显示, 研究组III-IV期所占比例高达60.67%, 明显高于对照组47.19%, 进一步佐证原发性胆汁性肝硬化患者肝脏纤维化相对严重. Spearman相关系数显示, LSM值与肝脏纤维化分期呈显著正相关($r = 0.601$), 与龚航等^[16]研究观点相近, 该结果说明瞬时弹性成像技术参数可客观评价自身免疫性肝病患者肝脏纤维化程度, 在疾病鉴别及病情评估方面凸显明显优势.

本研究数据显示, 研究组血清ALT、AST、BAFF



DOI: 10.11569/wjcd.v31.i11.464 Copyright ©The Author(s) 2023.

图1 LSM值、肝功能鉴别诊断原发性胆汁性肝硬化、AIH价值。LSM: 肝硬度; ALT: 丙氨酸氨基转移酶; AST: 谷草转氨酶; BAFF: B细胞激活因子; AIH: 自身免疫性肝炎。

水平高于对照组, Klotho蛋白水平低于对照组($P<0.05$)。ALT、AST是肝脏主要的生化指标, 其值越高提示肝脏损伤程度越大, 已得到临床学者广泛认可^[17,18]。Klotho蛋白属抗衰老基因, 以往多用于抗衰老及肾脏疾病鉴别诊断, 近年研究发现, Klotho蛋白参与肝脏纤维化过程, 随着肝纤维化程度增加而升高, 可作为肝纤维化敏感检测指标^[19]。BAFF是TNF家族成员之一, 一旦机体耐受状态被打破, 可出现自身反应性B细胞及自身抗体, 加强B细胞体液免疫反应, 升高BAFF值^[20]。相对于AIH患者来说, 原发性胆汁性肝硬化患者肝脏功能损伤相对严重, 故肝功能指标变化尤为明显。相关性显示, LSM值与ALT、AST、BAFF呈正相关, 与Klotho蛋白呈负相关($P<0.05$), 说明LSM值可量化原发性胆汁性肝硬化和AIH患者肝功能损伤程度。绘制ROC曲线显示, LSM值诊断原发性胆汁性肝硬化价值的AUC为0.846, 高于ALT、AST、BAFF、Klotho蛋白, 可见瞬时弹性成像技术检查在原发性胆汁性肝硬化和AIH鉴别诊断中具有一定价值, 可为后续确定治疗方案及预后改善提供有利依据。

4 结论

综上所述, 瞬时弹性成像技术参数与肝脏纤维化程度、肝功能密切相关, 对准确鉴别原发性胆汁性肝硬化和AIH, 尚需进一步研究, 探索鉴别诊断参数值。但本研究仍存在不足, 即单中心、样本量小, 日后需多中心、多渠道选取样本, 提高样本代表性进行更为深入研究证实。

文章亮点

实验背景

我国自身免疫性肝病的发病率远高于欧美国家, 危害性

较大, 其中自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)和原发性胆汁性肝硬化的诊断容易被混淆, 造成误诊, 对患者的及时对症治疗产生影响。

实验动机

原发性胆汁性肝硬化和AIH在发病的早期不仅症状较轻, 而且相似度高, 导致早期诊断正确率低。肝穿刺活检虽准确率高, 但其创伤性造成一定的应用局限性, 因此, 准确率高且无创的诊断技术将更有临床意义。

实验目标

瞬时弹性成像技术多被应用与肝脏相关疾病的诊断, 具有便捷、无创等优点, 本研究对原发性胆汁性肝硬化、AIH的鉴别及与肝脏纤维化程度、肝功能的相关性进行探讨。

实验方法

通过使用瞬时弹性成像技术进行诊断, 并辅以血生化和酶联免疫等血液学检测手段, 对肝纤维化程度和肝功能进行评价, 间接对影响诊断技术的性能进行观察和评价。

实验结果

与对照组相比, 研究组的LSM值、III-IV期所占比例、血清ALT、AST、BAFF水平更高, Klotho蛋白水平更低。LSM值与肝纤维化程度、ALT、AST、BAFF呈正相关, 与蛋白呈负相关。

实验结论

瞬时弹性成像技术在原发性胆汁性肝硬化和AIH鉴别诊断中真确度较高, 临床价值显著, 可为后续确定治疗方

案及预后改善提供有利依据。

展望前景

瞬时弹性成像技术可以较准确鉴别AIH和原发性胆汁性肝硬化,但本研究属于单中心、样本量较小,日后需多中心、增大样本量,为诊断结论提供更准确的数据支持。

5 参考文献

- 徐艳, 于秉楠, 武剑. 自身免疫性肝炎和原发性胆汁性肝硬化患者自身免疫性甲状腺疾病流行率调查. 实用肝脏病杂志 2022; 25: 42-45 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2022.01.011]
- Jiang Y, Xu BH, Rodgers B, Pyrsopoulos N. Characteristics and Inpatient Outcomes of Primary Biliary Cholangitis and Autoimmune Hepatitis Overlap Syndrome. *J Clin Transl Hepatol* 2021; 9: 392-398 [PMID: 34221925 DOI: 10.14218/JCTH.2021.00008]
- 田华, 余强, 游绍莉, 吕飒, 刘树红, 朱冰. 经颈静脉肝穿刺活检在疑难重症肝病诊治中的应用. 临床肝胆病杂志 2021; 37: 2874-2877 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.12.027]
- 张芳容, 王丽萍, 夏佳, 杨晓冬, 高斯媛, 李俊义. FibroScan, APRI 和 FIB-4 监测慢性乙肝患者抗病毒治疗效果. 现代消化及介入诊疗 2020; 25: 948-950 [DOI: 10.3969/j.issn.16722159.2020.07.027]
- Yang A, Nguyen M, Ju I, Brancatisano A, Ryan B, van der Poorten D. Utility of Fibroscan XL to assess the severity of non-alcoholic fatty liver disease in patients undergoing bariatric surgery. *Sci Rep* 2021; 11: 14006 [PMID: 34234198 DOI: 10.1038/s41598-021-93294-6]
- 葛均波, 徐永健. 内科学(8版). 北京: 人民卫生出版社 2013: 412-143
- 季媛媛, 陈艳清, 程琳, 周海东. 凝血酶原时间是慢性乙型肝炎患者肝活检纤维化程度的独立危险因素. 肝脏 2021; 26: 400-402, 406 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-1704.2021.04.016]
- 张玉玲, 周瑾, 董宏伟. 超声点定量弹性成像技术对AIH和PBC患者肝纤维化诊断价值分析. 实用肝脏病杂志 2020; 23: 231-235 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2020.02.021]
- Costa V, Moreira M, Costa R, Fontes J. Primary Biliary Cholangitis Overlap With Autoimmune Hepatitis? A Case Report. *J Med Cases* 2021; 12: 131-133 [PMID: 34434444 DOI: 10.14740/jmc3623]
- 李智, 刘楠, 章海滨, 邹建伟, 李雅谷, 倪才方. 1.5T封闭式超导磁共振引导经皮肝穿刺活检的临床应用. 介入放射学杂志 2021; 30:

- 288-291 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2021.03.015]
- Di Tommaso L, Spadaccini M, Donadon M, Personeni N, Elamin A, Aghemo A, Lleo A. Role of liver biopsy in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2019; 25: 6041-6052 [PMID: 31686761 DOI: 10.3748/wjg.v25.i40.6041]
- Oeda S, Tanaka K, Oshima A, Matsumoto Y, Sueoka E, Takahashi H. Diagnostic Accuracy of FibroScan and Factors Affecting Measurements. *Diagnostics (Basel)* 2020; 10 [PMID: 33198092 DOI: 10.3390/diagnostics10110940]
- 王民, 罗文萍, 张冠华, 赵新颜, 马红, 田瑛, 王宇. FibroTouch, FibroScan及ARFI在原发性胆汁性胆管炎相关肝纤维化中的诊断价值. 临床肝胆病杂志 2021; 37: 817-822 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.04.019]
- 陈维, 徐德翠. Fibroscan检测肝脾硬度预测乙型肝炎病毒相关肝硬化食管胃底静脉曲张的价值. 中西医结合肝病杂志 2021; 31: 645-647 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2021.07.018]
- 栗红江, 胡素玲, 何久胜, 何福亮, 刘震霞. 瞬时弹性成像技术(FibroScan)检测和血miR-21水平与乙型肝炎肝硬化患者肝纤维化程度的关系及对预后的预测. 影像科学与光化学 2020; 38: 956-961 [DOI: 10.7517/issn.1674-0475.200503]
- 龚航, 李良平. FibroScan分别与GPR, APRI, NFS, FIB-4联合应用对慢性乙型肝炎合并非酒精性脂肪性肝病进展期肝纤维化的诊断价值比较. 临床肝胆病杂志 2020; 36: 541-545 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2020.03.014]
- 韩思静, 章阳, 高世娇, 邱博芸, 凡利敏. 血清Cys-C, TBA及血常规指标在乙型肝炎肝硬化失代偿期患者中的应用价值分析. 标记免疫分析与临床 2021; 28: 932-936, 954 [DOI: 10.11748/bjmy.issn.1006-1703.2021.06.008]
- 靳睿, 王晓晓, 王力华, 马慧, 房继莲, 王豪, 饶慧琪, 魏来, 封波. 抗线粒体抗体与原发性胆汁性胆管炎临床血清学和肝硬化指标的相关性. 中华消化杂志 2020; 40: 16-22 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2020.01.004]
- Lee KJ, Jang YO, Cha SK, Kim MY, Park KS, Eom YW, Baik SK. Expression of Fibroblast Growth Factor 21 and β -Klotho Regulates Hepatic Fibrosis through the Nuclear Factor- κ B and c-Jun N-Terminal Kinase Pathways. *Gut Liver* 2018; 12: 449-456 [PMID: 29699061 DOI: 10.5009/gnl17443]
- Thapa M, Tedesco D, Gumber S, Elrod EJ, Han JH, Kitchens WH, Magliocca JF, Adams AB, Grakoui A. Blockade of BAFF Reshapes the Hepatic B Cell Receptor Repertoire and Attenuates Autoantibody Production in Cholestatic Liver Disease. *J Immunol* 2020; 204: 3117-3128 [PMID: 32332110 DOI: 10.4049/jimmunol.1900391]

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》2011年开始不再收取审稿费

本刊讯 为了方便作者来稿, 保证稿件尽快公平、公正的处理, 《世界华人消化杂志》编辑部研究决定, 从2011年开始对所有来稿不再收取审稿费. 审稿周期及发表周期不变。

仑伐替尼联合TACE治疗中晚期肝癌的疗效及对血清Ki-67、PCNA、GP73、GPC-3水平的影响

胡邵宁, 朱书渊, 魏燕斌

胡邵宁, 魏燕斌, 丽水市第二人民医院老年科 浙江省丽水市 323000

朱书渊, 丽水市第二人民医院消化内科 浙江省丽水市 323000

胡邵宁, 主治医师, 研究方向为老年病学.

基金项目: 丽水市本级公益性技术应用研究自筹项目, No. 2021sjzc050.

作者贡献分布: 胡邵宁负责文章立题撰写; 朱书渊负责收集资料素材; 魏燕斌负责数据统计.

通讯作者: 胡邵宁, 主治医师, 323000, 浙江丽水市莲都区联城街道北环路69号, 丽水市第二人民医院老年科. hui4894935083@163.com

收稿日期: 2023-03-11

修回日期: 2023-04-02

接受日期: 2023-05-24

在线出版日期: 2023-06-08

Lenvatinib in combination with transcatheter arterial chemoembolization for treatment of mid-late stage hepatocellular carcinoma: Efficacy and impact on serum Ki-67, PCNA, GP73, and GPC-3 levels

Shao-Ning Hu, Shu-Yuan Zhu, Yan-Bin Wei

Shao-Ning Hu, Yan-Bin Wei, Department of Geriatrics, The Second People's Hospital of Lishui City, Lishui 323000, Zhejiang Province, China

Shu-Yuan Zhu, Department of Gastroenterology, The Second People's Hospital of Lishui City, Lishui 323000, Zhejiang Province, China

Supported by: Lishui Municipal Public Welfare Technology Application Research Project, No. 2021sjzc050.

Corresponding author: Shao-Ning Hu, Attending Physician, Department of Geriatrics, The Second People's Hospital of Lishui City,

No. 69 North Ring Road, Liancheng Street, Liandu District, Lishui 323000, Zhejiang Province, China. hui4894935083@163.com

Received: 2023-03-11

Revised: 2023-04-02

Accepted: 2023-05-24

Published online: 2023-06-08

Abstract BACKGROUND

Most liver cancer patients are diagnosed at mid-late stages, and safe and effective anti-tumor treatment is crucial. Transcatheter arterial chemoembolization (TACE) can control tumor proliferation and invasion, while lenvatinib has anti-angiogenic effects. The combination of the two may have better therapeutic effects on mid-late stage liver cancer.

AIM

To evaluate the efficacy of lenvatinib in combination with TACE in the treatment of mid-late stage hepatocellular carcinoma and explore their effect on the levels of proliferating cell nuclear antigen 67 (Ki-67), proliferating cell nuclear antigen (PCNA), Golgi protein 73 (GP73), and glypicans-3 (GPC-3), which are indicators of tumor cell proliferation, infiltration, and metastasis.

METHODS

One hundred and two patients with mid-late stage hepatocellular carcinoma diagnosed at our hospital from January 2018 to May 2021 were retrospectively selected as study subjects and given different treatment regimens according to the differences in clinicopathological characteristics. The patients were divided into either a control group or an observation group, with 51 cases in each group. The control group was treated with TACE and the observation group was treated with lenvatinib combined with TACE. The disease remission rate, tumour

markers [carbohydrate antigen 199 (CA199) and alpha-fetoprotein (AFP)], liver function indexes [aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), alkaline phosphatase (ALP), and total bilirubin (TBIL)], serum Ki-67, PCNA, GP73, and GPC-3 levels, and adverse effects were compared between the two groups before and after treatment.

RESULTS

The disease remission rate in the observation group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). Serum AFP and CA199 levels decreased significantly in both groups after 2 mo of treatment compared with those before treatment, and the decrease was more significant in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). Serum Ki-67, PCNA, GP73, and GPC-3 were significantly lower in both groups after 2 mo of treatment than those before treatment, and the decrease was more significant in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). After 2 mo of treatment, there was no statistically significant difference in serum ALT, AST, ALP or TBIL levels between the two groups ($P > 0.05$). There was also no significant difference in the adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). At the 12 mo follow-up, there was one case of loss to follow-up in the observation group and two cases in the control group. The 12-mo survival rate of the observation group was significantly higher than that of the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Lenvatinib in combination with TACE for the treatment of mid-late stage hepatocellular carcinoma improves disease remission rates, reduces serum Ki-67, PCNA, GP73, GPC-3, CA199, and AFP levels, reduces tumour malignancy, and improves survival rates without increasing the risk of liver function damage and adverse drug reactions.

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

Key Words: Advanced liver cancer; Renvatinib; Transcatheter arterial chemoembolization; Disease remission rate; Adverse reaction

Citation: Hu SN, Zhu SY, Wei YB. Lenvatinib in combination with transcatheter arterial chemoembolization for treatment of mid-late stage hepatocellular carcinoma: Efficacy and impact on serum Ki-67, PCNA, GP73, and GPC-3 levels. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2023; 31(11): 470-476

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i11/470.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i11.470>

摘要

背景

多数肝癌患者就诊时已进展至中晚期, 安全有效的抗肿瘤治疗方式十分重要。肝动脉化疗栓塞术

(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)可控制肿瘤增殖、侵袭, 仑伐替尼有抗血管生成作用, 二者联合应用可能对中晚期肝癌治疗效果更佳。

目的

探究仑伐替尼联合TACE治疗中晚期肝癌的的疗效及对增殖指标细胞增殖核抗原67(proliferating cell nuclear antigen 67, Ki-67)、增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)、浸润转移指标高尔基体蛋白73(golgi protein 73, GP73)、磷脂酰肌醇蛋白聚糖(glypicans-3, GPC-3)水平的影响。

方法

回顾性选取我院2018-01/2021-05中晚期肝癌患者102例作为研究对象, 根据临床病理特征差异给予不同治疗方案, 并分组, 各51例。对照组采取TACE治疗, 观察组采取仑伐替尼联合TACE治疗。比较两组疾病缓解率、治疗前后肿瘤标志物[糖类抗原199(carbohydrate antigen 199, CA199)、甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)]、肝功能指标[谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)]、血清Ki-67、PCNA、GP73、GPC-3水平及不良反应。

结果

观察组疾病缓解率高于对照组($P < 0.05$); 两组治疗2 mo后血清AFP、CA199水平较治疗前下降, 观察组低于对照组($P < 0.05$); 治疗2 mo后两组血清Ki-67、PCNA、GP73、GPC-3低于治疗前, 观察组低于对照组($P < 0.05$); 治疗2 mo后观察组血清ALT、AST、ALP、TBIL水平与对照组差异无统计学意义; 观察组不良反应与对照组无明显差异; 随访12 mo, 观察组失访1例, 对照组失访2例。观察组12 mo生存率高于对照组($P < 0.05$)。

结论

仑伐替尼联合TACE治疗中晚期肝癌能提高疾病缓解率, 降低血清Ki-67、PCNA、GP73、GPC-3、CA199及AFP水平, 减轻肿瘤恶性程度, 提高生存率, 且不增加肝功能损伤风险与药物不良反应。

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

关键词: 中晚期肝癌; 仑伐替尼; 肝动脉化疗栓塞术; 疾病缓解率; 不良反应

核心提要: 本研究尝试探究仑伐替尼联合肝动脉化疗栓塞术治疗中晚期肝癌的疾病缓解率、不良反应的影响, 发现二者联合能提高中晚期肝癌疾病缓解率, 降低血清Ki-67、增殖细胞核抗原、高尔基体蛋白73、磷脂酰肌

醇蛋白聚糖、肿瘤标志物(糖类抗原199及甲胎蛋白)水平, 提高生存率, 且不增加不良反应。

文献来源: 胡邵宁, 朱书渊, 魏燕斌. 仑伐替尼联合TACE治疗中晚期肝癌的疗效及对血清Ki-67、PCNA、GP73、GPC-3水平的影响. 世界华人消化杂志 2023; 31(11): 470-476

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i11/470.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i11.470>

0 引言

肝癌是临床常见消化道恶性肿瘤, 据统计, 肝癌发病率在所有恶性肿瘤中居于第三位, 死亡率居于第二位, 已成为全球范围内严重的公共卫生问题之一^[1,2]. 早期肝癌无明显临床症状, 多数患者就诊时已进展至中晚期, 丧失最佳手术根治时间^[3]. 近年来, 肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)成为临床治疗中晚期肝癌的主要手段, 可通过阻断肿瘤组织血供控制肿瘤增殖、侵袭, 从而达到抗肿瘤的目的^[4]. 但研究表明^[5,6], TACE术后出现的缺氧缺血现象会促使肿瘤新生血管形成, 增加肿瘤复发风险, 是TACE治疗失败的重要因素. 仑伐替尼属于抗血管生成药物, 可高选择性地结合生长因子受体, 竞争性抑制生长因子与其受体结合, 从而发挥抗肿瘤作用^[7]. 目前关于仑伐替尼联合TACE的应用价值仍缺乏大量循证依据. 为此, 本研究尝试探究仑伐替尼联合TACE治疗中晚期肝癌的疾病缓解率、不良反应的影响. 报告如下.

1 材料和方法

1.1 材料 回顾性选取我院2018-09/2021-08中晚期肝癌患者102例作为研究对象, 按照治疗方案不同分组, 各51例. 两组年龄、性别、肿瘤直径、巴塞罗那分期、肝功能Child-Pugh分级、远处转移、合并门脉癌栓、慢性肝炎等一般资料均衡可比($P>0.05$), 见表1. 本研究经我院伦理委员会审批通过.

(1)纳入标准: 均基于《原发性肝癌诊疗规范(2017年版)》标准经影像学(腹部彩超、肝脏CT等)、病理学(穿刺活检)检查首次确诊为原发性肝癌; 预计生存期 >6 mo; 符合TACE治疗指征; 患者及家属均知情, 自愿签订知情同意书; 治疗前肾功能正常; 临床资料完整; (2)排除标准: 伴有活动性出血者; 合并精神病史、认知异常者; 心脑血管肺等其他重要脏器功能异常者; 存在其他肿瘤者; 凝血功能异常者; 对本研究药物过敏或存在药物禁忌者.

1.2 方法 (1)治疗方法根据临床病理特征制定: 对照组采取TACE治疗, 患者均取仰卧位, 常规消毒铺巾, 局麻, 采用改良Seldinger技术经右股动脉穿刺置管, 在导丝引导下将导管(5F)置入腹腔, 行肝动脉造影, 仔细观察肿瘤

病灶部位、大小及血供等情况, 将洛铂(海南长安国际制药有限公司, 批准文号: 国药准字H20050308, 规格: 10 mg)40 mg、盐酸表柔比星(浙江海正药业股份有限公司, 批准文号: 国药准字H19990279, 规格: 10 mg)40 mg采用明胶海绵辅助栓塞处理. 术后下肢严格制动8 h, 卧床24 h, 密切监测患者生命体征. 观察组在对照组基础上给予仑伐替尼(Eisai GmbH, 批准文号: HJ20200044, 规格: 4 mg), 口服, 体质量 <60 kg者起始剂量为8 mg/次, 1次/d, ≥ 60 kg者起始剂量为12 mg/次, 1次/d, 并根据患者实际情况合理调整剂量, 持续用药2 mo; (2)检测方法: 以化学发光法测定糖类抗原199(carbohydrate antigen 199, CA199)水平, 采用酶联免疫吸附法检测血清甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)、Ki-67、增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)、高尔基体蛋白73(golgi protein 73, GP73)、磷脂酰肌醇蛋白聚糖-3(glypicans-3, GPC-3)水平, 采用日本日立有限公司全自动生化分析仪(型号为7170A)检测血清谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)水平.

1.3 疗效评价标准^[8] 肿瘤病灶消失, 维持时间 >4 wk为完全缓解(complete remission, CR); 肿瘤病灶缩小 $\geq 50\%$, 维持时间 >4 wk为部分缓解(partial remission, PR); 肿瘤病灶缩小 $<50\%$ 或增加 $<25\%$ 为稳定(stable disease, SD); 肿瘤病灶增加 $\geq 25\%$ 为进展(progressive disease, PD). 将CR、PR纳入疾病缓解率.

1.4 观察指标 (1)两组疾病缓解率; (2)两组治疗前、治疗2 mo后肿瘤标志物血清AFP、CA199水平; (3)两组治疗前、治疗2 mo后肿瘤恶性程度指标血清Ki-67、PCNA、GP73、GPC-3水平; (4)两组治疗前、治疗2 mo后血清ALT、AST水平; (5)两组不良反应; (6)两组生存预后, 随访12 mo统计对比两组生存率.

统计学处理 采用统计学软件SPSS 22.0处理数据, 计量资料均确认具备方差齐性且近似服从正态分布, 以mean $\pm$ SD描述, 组间比较采用独立样本 t 检验; 计数资料用 $n(\%)$ 表示, χ^2 检验. $P<0.05$ 表明差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组疾病缓解率 观察组疾病缓解率高于对照组($P<0.05$), 见表2.

2.2 两组肿瘤标志物 两组治疗前血清AFP、CA199水平差异无统计学意义; 两组治疗2 mo后血清AFP、CA199水平较治疗前下降, 观察组低于对照组($P<0.05$), 见表3.

2.3 两组血清Ki-67、PCNA、GP73、GPC-3水平 两组治疗前血清Ki-67、PCNA、GP73、GPC-3差异无统计

表 1 两组一般资料比较

资料	观察组(<i>n</i> = 51)	对照组(<i>n</i> = 51)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
性别			0.382	0.537
男	31(60.78)	34(66.67)		
女	20(39.22)	17(33.33)		
年龄(岁)	57.13 ± 6.65	58.02 ± 7.14	0.651	0.516
肿瘤直径(cm)	6.28 ± 0.61	6.19 ± 0.57	0.770	0.443
BCLC分期			0.158	0.691
B期	22(43.14)	24(47.06)		
C期	29(56.86)	27(52.94)		
肝功能Child-Pugh分级			0.166	0.685
A级	30(58.82)	32(62.75)		
B级	21(41.18)	19(37.25)		
远处转移	12(23.53)	10(12.61)	0.232	0.630
合并门脉癌栓	8(15.69)	5(9.80)	0.793	0.373
合并慢性肝炎	10(19.61)	11(21.57)	0.060	0.807

BCLC分期: 巴塞罗那分期.

表 2 两组疾病缓解率比较 $n(\%)$

组别	例数	CR	PR	SD	PD	疾病缓解率
观察组	51	1(1.96)	36(70.59)	9(17.65)	5(9.80)	37(72.55)
对照组	51	0(0.00)	27(52.94)	15(29.41)	9(17.65)	27(52.94)
χ^2						4.194
<i>P</i>						0.041

CR: 完全缓解; PR: 部分缓解; SD: 稳定; PD: 进展.

表 3 两组治疗前后肿瘤标志物比较(mean ± SD)

组别	例数	AFP(ng/mL)		CA199(U/mL)	
		治疗前	治疗2 mo后	治疗前	治疗2 mo后
观察组	51	51.38 ± 6.71	22.38 ± 5.12 ^a	57.96 ± 5.36	22.45 ± 4.13 ^a
对照组	51	50.96 ± 7.55	30.25 ± 6.64 ^a	59.18 ± 6.62	31.16 ± 5.32 ^a
<i>t</i>		0.297	6.703	1.023	9.236
<i>P</i>		0.767	<0.001	0.309	<0.001

^a*P* < 0.05, 与同组治疗前比较. AFP: 甲胎蛋白; CA199: 糖类抗原199.

学意义; 治疗2 mo后两组血清Ki-67、PCNA、GP73、GPC-3低于治疗前, 观察组低于对照组(*P* < 0.05), 见表4、图1.

2.4 两组肝功能指标 两组治疗前、治疗2 mo后血清ALT、AST、ALP、TBIL水平差异无统计学意义, 见表5.

2.5 两组不良反应 观察组不良反应与对照组无明显差异, 见表6.

2.6 两组生存预后 随访12 mo, 观察组失访1例, 对照组

失访2例. 观察组12 mo生存率为86.00%(43/50)高于对照组69.39%(34/49)($\chi^2 = 3.951, P = 0.047$).

3 讨论

肝癌具有发病率高、并发症多、预后差、死亡率高等特点, 相关资料显示, 我国每年约有11万人死于肝癌, 占全球范围内肝癌死亡人数的45%左右, 严重威胁我国居民生命健康及生存质量, 防治形势极为严峻^[9,10]. 因此, 积极探索较为可靠、安全的治疗方案成为临床重要研究

表 4 两组治疗前后血清Ki-67、PCNA、GP73、GPC-3水平比较(mean ± SD)

时间	组别	例数	Ki-67(pg/mL)	PCNA(pg/mL)	GP73(μg/L)	GPC-3(μg/L)
治疗前	观察组	51	53.16 ± 13.79	452.38 ± 28.15	220.78 ± 23.34	19.15 ± 2.89
	对照组	51	51.72 ± 10.56	448.19 ± 30.07	216.59 ± 21.52	18.68 ± 3.04
	<i>t</i>		0.592	0.727	0.943	0.800
	<i>P</i>		0.555	0.469	0.348	0.426
治疗2 mo后	观察组	51	18.51 ± 7.10 ^a	357.22 ± 23.34 ^a	112.36 ± 18.76 ^a	10.10 ± 1.47 ^a
	对照组	51	24.39 ± 8.32 ^a	392.05 ± 26.17 ^a	138.77 ± 15.32 ^a	13.24 ± 1.68 ^a
	<i>t</i>		3.839	7.093	7.787	10.045
	<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

^a*P*<0.05, 与同组治疗前比较。Ki-67: 细胞增殖核抗原67; PCNA: 增殖细胞核抗原; GP73: 浸润转移指标高尔基体蛋白73; GPC-3: 磷脂酰肌醇蛋白聚糖。

表 5 两组治疗前后肝功能指标比较(mean ± SD)

组别	例数	ALT(U/L)		AST(U/L)		ALP(U/L)		TBIL(μmol/L)	
		治疗前	治疗2 mo后	治疗前	治疗2 mo后	治疗前	治疗2 mo后	治疗前	治疗2 mo后
观察组	51	62.17 ± 7.23	58.73 ± 7.37	64.59 ± 8.81	60.55 ± 8.34	115.72 ± 28.64	96.27 ± 13.52	58.13 ± 13.39	46.52 ± 11.47
对照组	51	61.09 ± 6.67	60.94 ± 8.09	65.03 ± 7.56	63.71 ± 7.92	113.94 ± 27.72	95.82 ± 14.33	60.22 ± 15.48	44.89 ± 12.35
<i>t</i>		0.784	1.442	0.271	1.627	0.319	0.163	0.729	0.691
<i>P</i>		0.425	0.152	0.787	0.107	0.750	0.871	0.468	0.491

ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; ALP: 碱性磷酸酶; TBIL: 总胆红素。

表 6 两组不良反应比较*n*(%)

组别	例数	恶心呕吐	便秘	食欲下降	肾功能异常
观察组	51	13(25.49)	15(29.41)	14(27.45)	8(15.69)
对照组	51	11(21.57)	10(19.61)	16(31.37)	11(21.57)
χ^2		0.218	1.325	0.189	0.582
<i>P</i>		0.641	0.250	0.664	0.446

方向。

TACE是临床治疗中晚期肝癌的一线治疗方法,对于无法进行手术切除治疗的中晚期肝癌患者而言,TACE可通过阻断肿瘤病灶血供达到控制肿瘤病情进展、延长生存期的目的^[11]。且相关研究表明^[12],TACE可上调Fas在肝癌细胞中的表达,抑制Bcl-xl表达,从而加快肝癌细胞凋亡,缩小肿瘤病灶。但临床实践显示,晚期肝癌患者经TACE治疗后仅少部分肿瘤病灶完全坏死,多数肿瘤细胞膜内外均可见存活的肿瘤细胞,加之其在控制肿瘤新生血管方面作用欠佳,导致术后肿瘤复发风险高,需进行重复治疗,极易损伤肝功能^[13]。Makker等^[14]报道证实,仑伐替尼用于晚期子宫内膜癌具有良好治疗效果。为此,本研究尝试在TACE基础上给予仑伐替尼治疗中晚期肝癌患者,结果显示,观察组疾病缓解率显著高于对照组,说明仑伐替尼联合TACE能显著提高治疗效果。

仑伐替尼属于新型靶向药物,作为一种多靶点受体酪氨酸激酶抑制剂,对肿瘤血管生成相关通路具有控制作用,其主要作用靶点包括cKIT、成纤维细胞生长因子受体1-4、血管内皮生长因子受体1-3等,可经由以上靶点抑制肿瘤血管生成,还可阻滞肿瘤细胞分裂、增殖,从而加快肿瘤细胞坏死、凋亡,达到抗肿瘤的目的,有利于延长患者生存期^[15,16]。AFP、CA199是临床常见肿瘤标志物,可有效反映肿瘤发生发展情况^[17]。Ki-67、PCNA、GP73、GPC-3作为细胞增殖相关,可通过调节生长因子与受体之间的相互作用,蛋白酶、胞外基质等结合,影响信号传递,对细胞生长、分化、肿瘤形成、转移发挥重要作用^[18,19]。本研究发现,与TACE单独治疗相比,仑伐替尼联合TACE治疗中晚期肝癌患者能显著降低血清AFP、CA199、Ki-67、PCNA、GP73、GPC-3水平,提示两者联合在控制肿瘤进展、抑制肿瘤细胞生长方面

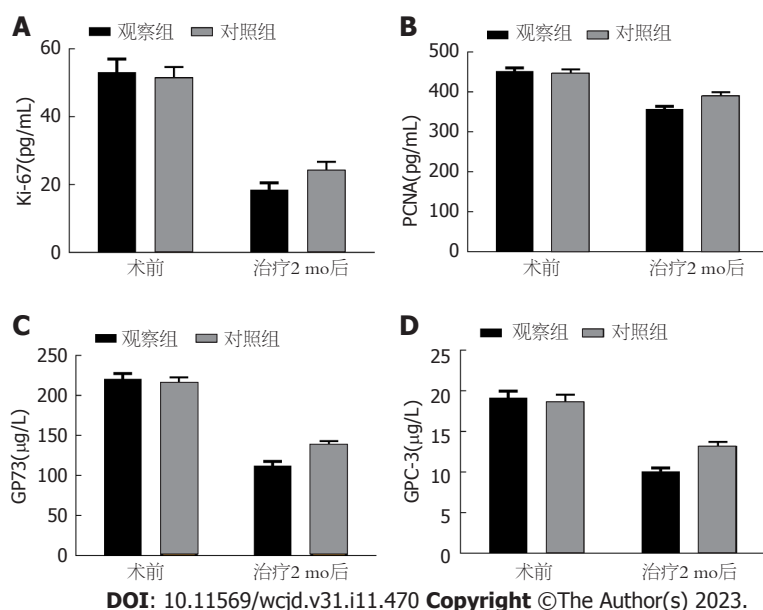


图1 两组术前、治疗2 mo后Ki-67、PCNA、GP73、GPC-3比较。A: 两组术前、治疗2 mo后Ki-67比较; B: 两组术前、治疗2 mo后PCNA比较; C: 两组术前、治疗2 mo后GP73比较; D: 两组术前、治疗2 mo后GPC-3比较。Ki-67: 细胞增殖核抗原67; PCNA: 增殖细胞核抗原; GP73: 浸润转移指标高尔基体蛋白73; GPC-3: 磷脂酰肌醇蛋白聚糖。

具有明显优势。分析原因, TACE能有效阻断病灶血流, 在此基础上, 仑伐替尼可有效抑制肿瘤新生血管生成, 控制肿瘤病灶侧支循环, 弥补TACE的局限性, 使得对肿瘤病灶血供的切断作用更为彻底有效, 从而致使肿瘤细胞无法增殖、侵袭, 进而明显降低肿瘤标志物水平^[20,21]。故仑伐替尼联合TACE在临床应用中具有较为突出的优势。本研究结果还显示, 两者联合能够显著提高生存率, 与联合治疗时疗效增强有关。

此外, 除保障治疗效果外, 用药安全性亦是需要关注的重要因素^[22,23]。本研究结果显示, 治疗2 mo后, 两组血清ALT、AST、ALP、TBIL水平及不良发生率差异无统计学意义, 说明仑伐替尼联合TACE治疗不会增加肝功能损伤风险及药物不良反应。但本研究中, 观察组胃肠道反应发生率高达29.41%, 提示临床在实际应用仑伐替尼中应重点关注胃肠道反应发生情况, 并及时采取对症处理措施, 控制胃肠道症状, 或视具体情况停药。需要注意的是, 若在服用仑伐替尼过程中患者出现动脉血栓栓塞, 则应永久停用仑伐替尼。本研究局限性在于, 纳入样本少、随访时间短, 可能造成数据偏移, 需扩大样本量、延长随访时间, 以获取更为全面的数据支持。

4 结论

综上所述, 仑伐替尼联合TACE治疗中晚期肝癌能提高疾病缓解率, 降低血清Ki-67、PCNA、GP73、GPC-3、CA199及AFP水平, 减轻肿瘤恶性程度, 提高生存率, 且不增加肝功能损伤风险与药物不良反应。

文章亮点

实验背景

肝癌是全球最常见的恶性肿瘤之一, 病死率较高, 肝切除治疗后5年总存活率约50%, 但临床实际工作中仅10%-30%患者符合切除术指征。目前中晚期肝癌多采用放化疗、免疫治疗、靶向药物治疗等, 但单一方法疗效不理想。本研究联合化疗、药物治疗, 旨在提高临床疗效。

实验动机

探究仑伐替尼联合肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)治疗中晚期肝癌的疗效, 拟分析该联合治疗方案对增殖指标Ki-67、增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)、高尔基体蛋白73(golgi protein 73, GP73)、磷脂酰肌醇蛋白聚糖(glypicans-3, GPC-3)水平的影响, 从肿瘤增殖、浸润、转移方面观察对中晚期肝癌的治疗效果, 为临床治疗提供新思路。

实验目标

观察仑伐替尼、TACE联合应用对中晚期肝癌肿瘤标志物、血清Ki-67、PCNA、GP73、GPC-3水平的影响, 发现该方案可有效降低上述指标水平, 在常规肿瘤标志物以外发现了抗肿瘤过程中的新型标志物。

实验方法

研究中以治疗方案不同进行分组, 检测两组肿瘤标志

物、肝功能及相关血清指标, 随访12 mo观察治疗后生存率, 创新性探究仑伐替尼联合TACE用于中晚期肝癌的影响。

实验结果

研究表明仑伐替尼、TACE联合治疗能提高中晚期肝癌疾病缓解率, 在不增加肝功能损伤及不良反应的前提下, 可有效调节病情进展过程中相关因子(AFP、CA199、Ki-67、PCNA、GP73、GPC-3)的异常表达; 对临床延长患者生存期具有重要指导意义。

实验结论

研究在现有化疗、药物抗肿瘤的中晚期肝癌治疗方法基础上, 进行仑伐替尼、TACE联合的应用, 发现二者联合应用的效果优于单独化疗疗效, 为中晚期肝癌治疗提供了新思路, 从消杀恶性肿瘤细胞、一致肿瘤血管生成两个方面发挥协同作用, 可能对未来临床抗肿瘤工作具有一定指导作用。

展望前景

未来进一步研究可吸取经验, 多渠道纳入病例, 进行大样本量研究, 病延长随访时间, 观察远期预后, 进一步证实抗血管药物与化疗联合方案的抗肿瘤效果。

5 参考文献

- 1 黄昕, 江亮, 何海燕, 梁卫明. 仑伐替尼联合洛铂、吡柔比星经TACE治疗不可切除肝癌患者的疗效评价. 江西医药 2020; 55: 1657-1659 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-2238.2020.11.036]
- 2 Yang WS, Zeng XF, Liu ZN, Zhao QH, Tan YT, Gao J, Li HL, Xiang YB. Diet and liver cancer risk: a narrative review of epidemiological evidence. *Br J Nutr* 2020; 124: 330-340 [PMID: 32234090 DOI: 10.1017/S0007114520001208]
- 3 朱泽民, 谢智钦, 赵志坚, 刘智勇, 易波, 唐才喜. 阿帕替尼联合经导管肝动脉化疗栓塞治疗中晚期肝癌疗效及安全性的Meta分析. 中国普通外科杂志 2019; 28: 798-808 [DOI: 10.7659/j.issn.1005-6947.2019.07.005]
- 4 寸江平, 姜永能, 宗璇, 万程, 范宏杰, 蔡顺然. CalliSpheres微球联合空白微球TACE治疗中晚期肝癌的近期疗效及安全性研究. 介入放射学杂志 2019; 28: 237-241 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2019.03.007]
- 5 段瑞芳, 杨道坤, 魏帅. TACE联合阿帕替尼治疗中晚期肝癌临床疗效与安全性的meta分析. 肝脏 2021; 26: 55-59 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-1704.2021.01.018]
- 6 Liu K, Zhou C, Lv W, Cheng D, Lu D, Zhang Z, Xiao J, Zhang X, Fang W. Factors to transcatheter arterial chemoembolization Liver Cancer stage C. *Minim Invasive Ther Allied Technol* 2020; 29: 49-55 [PMID: 30849260 DOI: 10.1080/13645706.2019.1575241]
- 7 袁冰, 张金龙, 王茂强, 王燕, 阎洁羽, 袁凯, 王修琪. TACE后应用仑伐替尼联合PD-1单抗治疗肝癌腹膜后淋巴结转移瘤一例. 中华转移性肿瘤杂志 2019; 2: 40-41 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-5400.2019.04.008]
- 8 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局. 原发性肝

- 癌诊疗规范(2017年版). 中华肝脏病杂志 2017; 25: 886-895 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2017.12.002]
- 9 陈志南. 经皮射频消融术与肝切除术对原发性单发肝细胞小肝癌的疗效分析. 郑州大学 2019
- 10 蔡业冰, 任家俊, 郝凤节, 叶枫, 杨宇尘, 龚笑勇, 马迪, 王俊青, 陈拥军. 人类假基因在以肝癌为主的肿瘤中的作用及研究进展. 诊断学理论与实践 2019; 18: 590-594 [DOI: 10.16150/j.1671-2870.2019.05.022]
- 11 Habibollahi P, Shamchi SP, Tondon R, Ecker BL, Gade TP, Hunt S, Soulen MC, Furth EE, Levine MH, Nadolski G. Combination of Neoadjuvant Transcatheter Arterial Chemoembolization and Orthotopic Liver Transplantation for the Treatment of Cirrhotomimetic Hepatocellular Carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2018; 29: 237-243 [PMID: 29221923 DOI: 10.1016/j.jvir.2017.09.008]
- 12 邢燕来, 王晓磊. 射频消融技术联合TACE诱导肝癌细胞凋亡的机制. 肝脏 2019; 24: 525-527 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-1704.2019.05.015]
- 13 胡鸿, 廖运国, 魏欣, 唐梓瑜, 邓丹, 蒲嘉骐, 钟立明. 125I粒子植入或3DCRT联合TACE治疗晚期原发性肝癌患者临床疗效对比研究. 实用肝脏病杂志 2020; 23: 268-271 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2020.02.030]
- 14 Makker V, Taylor MH, Aghajanian C, Oaknin A, Mier J, Cohn AL, Romeo M, Bratos R, Brose MS, DiSimone C, Messing M, Stepan DE, Dutcus CE, Wu J, Schmidt EV, Orlowski R, Sachdev P, Shumaker R, Casado Herraez A. Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Patients With Advanced Endometrial Cancer. *J Clin Oncol* 2020; 38: 2981-2992 [PMID: 32167863 DOI: 10.1200/JCO.19.02627]
- 15 Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F, Baron A, Park JW, Han G, Jassem J, Blanc JF, Vogel A, Komov D, Evans TRJ, Lopez C, Dutcus C, Guo M, Saito K, Kraljevic S, Tamai T, Ren M, Cheng AL. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2018; 391: 1163-1173 [PMID: 29433850 DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30207-1]
- 16 滕颖, 丁晓燕, 李文东, 陈京龙. 程序性细胞死亡受体1抑制剂联合仑伐替尼治疗晚期原发性肝癌的效果及不良反应. 临床肝胆病杂志 2021; 37: 606-610 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.03.020]
- 17 黎增辉. 血清AFP-L3%、CA125、CA199和IL-6变化与乙肝后肝硬化和癌变的相关性研究. 临床输血与检验 2019; 21: 535-539 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-2587.2019.05.026]
- 18 郭谨鸿, 吴晓凤, 钟崇, 陈湘宾. 软坚四逆散配合肝动脉化疗栓塞术治疗原发性肝癌患者T淋巴细胞亚群、GP-73及GPC-3水平的影响. 广州中医药大学学报 2022; 39: 19-24 [DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2022.01.004]
- 19 周鉴基, 王山, 王太洪. ADPGK-AS1调控miR-1301-3p基因表达影响胃癌细胞增殖和凋亡的机制研究. 河北医药 2021; 43: 1285-1290 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2021.09.001]
- 20 党之俊, 温树伟, 赵玉山, 南志宇. CalliSpheres载药栓塞微球联合仑伐替尼治疗原发性肝癌的效果及安全性分析. 中国临床实用医学 2021; 12: 43-46 [DOI: 10.3760/cma.j.cn115570-20210125.00245]
- 21 Zhao Y, Zhang YN, Wang KT, Chen L. Lenvatinib for hepatocellular carcinoma: From preclinical mechanisms to anticancer therapy. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer* 2020; 1874: 188391 [PMID: 32659252 DOI: 10.1016/j.bbcan.2020.188391]
- 22 王洪云. 甲磺酸仑伐替尼联合TACE治疗中晚期原发性肝癌的临床效果及安全性分析. 中国医学创新 2020; 17: 6-9 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-4985.2020.31.002]
- 23 袁冰, 王燕, 张金龙, 阎洁羽, 袁凯, 王修琪, 付金鑫, 段峰, 王茂强. 仑伐替尼治疗经肝动脉化疗栓塞术无效的中晚期肝细胞癌患者的临床观察. 中华医学杂志 2020; 100: 833-836 [DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20190818-01832]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



1 投稿总则

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

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

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

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

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

1.6 出版 《世界华人消化杂志》由Baishideng Publishing Group (BPG)编辑和出版. BPG联系地址如下:

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

E-mail: wcjd@wjgnet.com

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

<https://www.wjgnet.com>

Telephone: +1-925-3991568

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

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

E-mail: wcjd@wjgnet.com

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

<https://www.wjgnet.com>

1.8 编辑部 《世界华人消化杂志》编辑部主任王金磊, 联系地址如下:

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

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

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

<http://www.wjgnet.com>

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

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

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

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

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

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

2 手稿要求

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

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

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

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

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

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

2.5 统计学符号 统计学符号包括: (1)*t*检验用小写*t*; (2)*F*检验用英文大写*F*; (3)卡方检验用希文小写 χ^2 ; (4)样本的相关系数用英文小写*r*; (5)自由度用希文小写*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

