

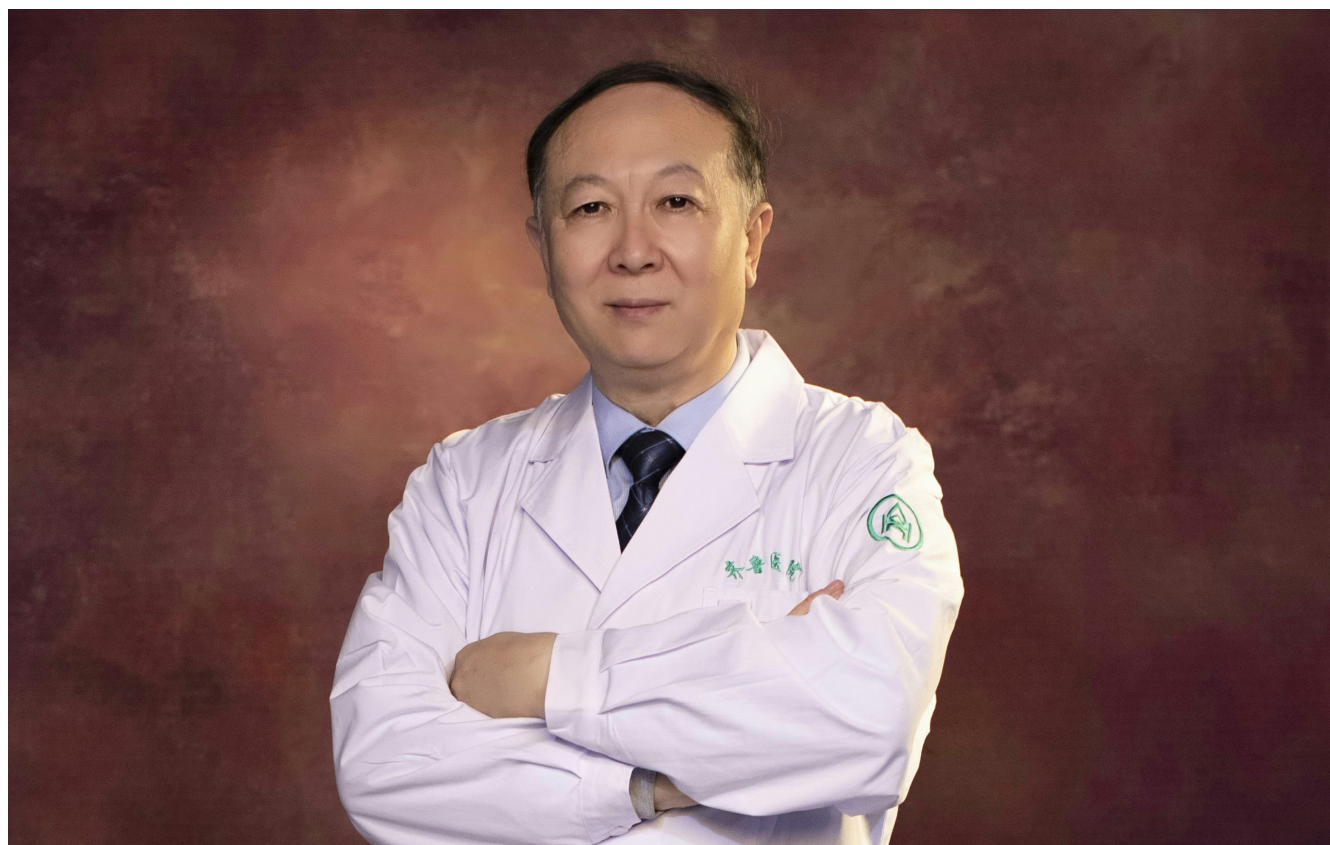
ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2023 年 10 月 8 日 第 31 卷 第 19 期 (Volume 31 Number 19)



19/2023

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

- 797 FXR调控胆汁酸与糖脂代谢改善NAFLD的机制
黄之, 周蓉蓉

基础研究

- 808 尿液NGAL、KIM-1、TFF3联合检测对肝硬化患者急性肾小管坏死的诊断价值
龚艳清, 赵莹, 贾艳会, 李煜, 江勇

临床研究

- 816 利那洛肽联合聚乙二醇方案在慢性便秘患者肠道准备中的前瞻性随机对照研究
吴利敏, 徐昌隆, 夏宣平, 卢光荣

临床实践

- 822 基于超声心动图、全身免疫炎症指数构建急性胰腺炎病情程度的列线图预测模型
沈海萍, 朱书渊

病例报告

- 830 溃疡性结肠炎合并李斯特菌脑膜炎1例
任璐, 刘娜, 刘广阔, 张晓伟

消 息

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

封面故事

本刊编委王凯, 医学博士, 博士后, 主任医师, 博士生导师, 山东大学齐鲁医院肝病科. 山东大学肝病研究所所长, 山东大学齐鲁医院肝病科创建人、学科带头人, 国家感染性疾病临床医学研究中心山东省分中心负责人. 兼任山东省流行病传染病防控和应急处置中医药专家委员会成员, 中华医学会医学病毒学分会委员, 中国医师协会感染科医师分会常务委员等. 长期从事肝病和感染性疾病的医疗、教学和科研工作. 以课题负责人身份承担国家科技重大专项任务、国家重点研发计划、国家自然科学基金等多项课题. 以通讯作者在国内外核心期刊发表论文130余篇, 其中SCI收录106篇. 主编《中西医结合肝胆病治疗学》、《肝胆病学》、《临床肝病治疗学》、《简明临床肝病学》等专著.

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 2023-10-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

共同主编

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

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

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

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

田艳涛, 博士, 教授, 主任医师, 100021, 北京市, 国

家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胰胃外科

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

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

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

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

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

编辑部

王金磊, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

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

Telephone: +1-925-3991568

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

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

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

Telephone: +1-925-3991568

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

制作

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

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、《中文科技期刊数据库(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》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

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

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2023 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.



Contents

Volume 31 Number 19 October 8, 2023

REVIEW

- 797 Mechanism for FXR to regulate bile acid and glycolipid metabolism to improve NAFLD
Huang Z, Zhou RR

BASIC RESEARCH

- 808 Diagnostic value of combined detection of urine NGAL, KIM-1, and TFF3 in acute tubular necrosis associated with cirrhosis
Gong YQ, Zhao Y, Jia YH, Li M, Jiang Y

CLINICAL RESEARCH

- 816 Linaclotide combined with polyethylene glycol regimen for bowel preparation in patients with chronic constipation: A prospective randomized controlled study
Wu LM, Xu CL, Xia XP, Lu GR

CLINICAL PRACTICE

- 822 Development of a nomogram prediction model for severity of acute pancreatitis based on echocardiography parameters and systemic immunoinflammatory index
Shen HP, Zhu SY

CASE REPORT

- 830 Ulcerative colitis complicated with *Listeria* meningitis: A case report
Ren L, Liu N, Liu GK, Zhang XW

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 31 Number 19 October 8, 2023

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Kai Wang, MD, Postdoctoral, Chief Physician, Doctoral Supervisor, Department of Hepatology, Qilu Hospital of Shandong University, No. 107 Wenhua Road, Jinan 250012, Shandong Province, China. wangdoc876@126.com

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, 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 October 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.

FXR调控胆汁酸与糖脂代谢改善NAFLD的机制

黄之, 周蓉蓉

黄之, 周蓉蓉, 中南大学湘雅医院感染病科 湖南省长沙市 410000

黄之, 硕士研究生, 研究方向为肠道菌群在非酒精性脂肪性肝病发病中的作用.

基金项目: 自然科学基金, No. 2020JJ4932.

作者贡献分布: 本综述由黄之完成; 周蓉蓉审校.

通讯作者: 周蓉蓉, 副教授, 副主任医师, 410000, 湖南省长沙市湘雅路87号, 中南大学湘雅医院感染病科病毒性肝炎湖南省重点实验室.
rr-xy1234@csu.edu.cn

收稿日期: 2023-08-04

修回日期: 2023-09-16

接受日期: 2023-09-21

在线出版日期: 2023-10-08

Mechanism for FXR to regulate bile acid and glycolipid metabolism to improve NAFLD

Zhi Huang, Rong-Rong Zhou

Zhi Huang, Rong-Rong Zhou, Department of Infectious Diseases, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410000, Hunan Province, China

Supported by: Provincial Natural Science Foundation, No. 2020JJ4932.

Corresponding author: Rong-Rong Zhou, Associate Professor, Deputy Chief Physician, Hunan Provincial Key Laboratory of Viral Hepatitis, Department of Infectious Diseases, Xiangya Hospital, Central South University, No. 87 Xiangya Road, Changsha 410000, Hunan Province, China. rr-xy1234@csu.edu.cn

Received: 2023-08-04

Revised: 2023-09-16

Accepted: 2023-09-21

Published online: 2023-10-08

Abstract

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the main cause

of chronic liver disease, with liver metabolic disorders as major pathological changes, manifested as abnormal lipid accumulation, liver cell oxidative stress, etc., but its etiology is still unclear. The farnesol X receptor (FXR) is a major bile acid receptor in the "gut-liver axis", via which FXR regulates metabolism and affects the pathophysiological status of various substances through different pathways, thus contributing to the occurrence and development of NAFLD. Therefore, FXR has become a potential therapeutic target for NAFLD. This article reviews the relationship between FXR regulation of bile acid, glucose, and lipid metabolism through the "gut-liver axis" and the occurrence and development of NAFLD, to provide new insights and clues for further research about FXR-based pharmaceutical treatments.

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

Key Words: NAFLD; Bile acid; Glucose/lipid metabolism; Cholesterol; FXR

Citation: Huang Z, Zhou RR. Mechanism for FXR to regulate bile acid and glycolipid metabolism to improve NAFLD. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2023; 31(19): 797-807

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i19/797.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i19.797>

摘要

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是慢性肝病的主要病因,以肝脏代谢紊乱为主要改变,体现为脂质异常蓄积、肝细胞氧化应激等,其病因尚不明确。“肠肝轴”中法尼醇X受体(farnesoid X receptor, FXR)是一种主要的胆汁酸受体,在“肠-肝轴”的基础上,通过不同通路调节体内多种物质代谢和病理生理状态,进而影响NAFLD的发生发展,是一个具有潜力的治疗靶点.本文主要对FXR通过“肠-肝轴”调控体内胆汁酸与糖脂代谢进而改善NAFLD的机制进行综述,以为后续关于FXR靶

点药物的研究提供思路。

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

关键词: 非酒精性脂肪性肝病; 胆汁酸; 糖脂代谢; 胆固醇; 法尼醇X受体

核心提要: 非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)病变机制复杂, 涉及胆汁酸紊乱、胰岛素抵抗、脂质堆积、胆固醇代谢紊乱等多种因素, 而“肠肝轴”中法尼醇X受体则可通过多种机制调控这些物质的代谢稳态, 其效应可对NAFLD起到改善作用。

文献来源: 黄之, 周蓉蓉. FXR调控胆汁酸与糖脂代谢改善NAFLD的机制. 世界华人消化杂志 2023; 31(19): 797–807

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i19/797.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i19.797>

0 引言

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)区别于酒精导致的肝病谱, 是一组以细胞代谢紊乱、脂质在肝脏内过多沉积(>5%)为主要病理特征的慢性疾病, 根据肝脏病变程度及临床症状, NAFLD疾病谱包括非酒精性单纯性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver, NAFL)、非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)、肝硬化, 最终发展为肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)^[1]。据估计, 在2018年, 世界上约有25%左右的人群患有NAFLD; 亚洲地区患病率略高于全球均值, 为27.37%^[2]。我国目前尚无全国性的NAFLD流行病学研究, 但根据各地区的大样本调查, 我国NAFLD的发病率正逐年上升, 较富裕地区如北京、上海等地的发病率甚至达到40%左右^[3]。近年研究揭示, NAFLD与血脂异常、中心性肥胖、代谢综合征(metabolic syndrome, MS)、胰岛素抵抗、2型糖尿病、动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)、遗传易感性、肠道菌群、免疫介导等诸多代谢相关的病理生理学变化密切相关^[4], 因此, 2020年国际专家小组建议将NAFLD更名为代谢相关性脂肪性肝病(metabolic associated fatty liver disease, MAFLD), 并更新了诊断标准, 对NAFLD的后续研究有重要意义^[5]。然而, 相关研究仍有很多谜团待解开, 人们尚未明确其具体起病机制, 亦未完全理解其病程如何进展, 欧洲药品管理局和美国食品药品监督管理局也尚未批准实有疗效的药物。

早期Day和James提出的“二次打击”学说^[6]是阐述NAFLD发病机制的主流理论, 其将胰岛素抵抗为使

动因素导致的肝内脂肪堆积视作NAFLD发病的“第一次打击”, 进而触发的一系列炎症反应、游离自由基的释放、氧化应激等即为“第二次打击”^[7]。随着研究深入, 研究者们愈发重视遗传易感性、表观遗传学、个人生活方式、肠道菌群、脂肪组织激素分泌等因素在NAFLD发生发展中的作用, 进而, “多重打击”学说^[8]逐渐形成, 取代了“二次打击”理论的地位^[9]; 其亦揭示了NAFLD发病机制中的多个关键靶点, 为疾病的诊断和靶向治疗的进一步研究提供了更全面的指导与参考^[10]。

脂肪代谢障碍是NAFLD最直观的病变之一, 而调控肝脏脂肪累积的受体主要有二: 法尼醇X受体(farnesoid X receptor, FXR)和肝X受体(liver X receptor, LXR)^[11]。近年来, FXR作为多种代谢疾病的药物靶点成为了热门研究方向, 大批具有潜在临床应用前景的FXR靶向药物相继出现, 有些已进入临床试验阶段^[12]。FXR可介导多种信号通路, 在NAFLD的发生发展中起到关键作用, 本文就对其调控的胆汁酸和糖、脂质代谢进行综述, 以阐明FXR如何作用于这些代谢通路并进一步对NAFLD起到改善作用。

1 FXR基于“肠-肝轴”调节NAFLD发生发展中参与的多物质代谢

1.1 肠肝循环的胆汁酸-“肠-肝轴”中的关键媒介 在肝脏与肠道通过肠-肝轴的上下沟通中, 胆汁酸(bile acids, BAs)是发挥主要作用的角色。胆固醇在肝脏通过关键酶7 α -羟化酶(cholesterol 7- α -hydroxylase, CYP7A1) [或在替代途径通过27 α -羟化酶(cholesterol 27- α -hydroxylase, CYP27A1)]生成初级胆汁酸, 形成胆汁通过胆道泌入肠道, 介导脂质的消化吸收; 同时, 各种初级胆汁酸又在肠道菌群的催化下生成次级胆汁酸。肠道中这些初级和次级胆汁酸约有5%通过粪便排出体外, 其余的则被重吸收。

胆汁酸在肠道由肠上皮细胞游离面的顶端膜钠依赖性胆汁酸转运蛋白(apical sodium-dependent bile acid transporter, ASBT)吸收入肠上皮细胞, 在回肠胆汁酸结合蛋白(ileal bile acid binding protein, IBABP)的帮助下转运, 再由基底面的异二聚体有机溶质转运蛋白 α/β (organic solute transporters α/β , OST α/β)将胞内胆汁酸送入肠系膜静脉, 从而经门静脉系统重回肝脏。

回到肝血窦的胆汁酸, 经由肝细胞基底膜上钠离子-牛磺胆酸共转运蛋白(Na^+ -Taurocholate Co-transporting Polypeptide, Ntcp)或有机阴离子转运多肽(organic anion transporting polypeptides, OATP)进入肝细胞, 随肝脏新合成的初级胆汁酸一起泌入肠道, 进入下一轮肠肝循环。

肠道菌群的改变会影响胆汁酸代谢, 不同的次级胆

汁酸, 以及各种初级和次级胆汁酸的不同组成比例, 会通过胆汁酸受体对机体、尤其是肝脏产生不同的生物学作用; 而肝脏排出的胆汁酸也可以反过来作用于肠道菌群^[13]。如此, 以不断循环的胆汁酸为媒介, 将肠道菌群和肝脏紧密关联, 形成了肠-肝轴中上下沟通的关系^[14]。

1.2 胆汁酸受体FXR-胆汁酸通过“肠-肝轴”调节诸多通路的作用位点 在肠肝循环过程中, 胆汁酸除了发挥消化吸收作用外, 还体现了信号转导作用。FXR是核受体超家族成员(nuclear receptor subfamily 1, group H, member 4, NR1H4)^[15], 主要分布在肝脏和肠道, 在肾脏、肾上腺和卵巢等组织中也有少量表达。胆汁酸是FXR的天然配体^[16], 在胆汁酸和糖、脂质等物质的代谢过程中发挥了重要作用。FXR与配体结合后, 可作为单体或继续与类视黄醇X受体(retinoid X receptor, RXR)形成异二聚体形式与下游靶基因的FXR反应元件(FXR response element, FXRE)结合, 进而调控各靶基因的表达^[15]。

胆汁酸在肠道与肝脏之间循环, 与表达在肠道和肝脏的FXR结合后, 在肝脏和肠道激活多种的通路, 进而对诸多生理生化环节发挥调控作用。

2 胆汁酸介导FXR改善NAFLD的机制

2.1 FXR调控胆汁酸循环改善NAFLD FXR最典型的作用就是其在肝脏和肠道的多个通路减少胆汁酸合成、促进胆汁酸排泄。加速胆汁酸的肠肝循环, 对胆汁酸代谢实现负反馈调节。主要涉及如下过程。

肝脏中胆汁酸增多时, 肝FXR激活, 启动下游小分子异源二聚体(small heterodimer partner, SHP), 其一, 抑制CYP7A1(替代途径CYP27A1), 降低肝内胆固醇向初级胆汁酸的转化^[17]; 其二, 激活肝细胞中的胆盐输出泵[(bile salt export pump, BSEP), 或称ATP结合盒转运蛋白B11(ATP-binding cassette transporter B11, ABCB11)]并上调其表达, 加快肝细胞内的胆汁酸向胆小管排出^[18]; 其三, 抑制肝细胞基底膜上NTCP的功能, 减少其从门静脉摄取胆汁酸^[18]。此外, 2019年一项研究显示, 肝脏胆汁酸增多激活FXR抑制长链脂酰辅酶A合成酶1(long-chain acyl-CoA synthetase, ACSL1)的表达(见后文2.3.1), 还可通过一些更为复杂的机制减少内源性胆固醇的合成, 从原料上抑制胆汁酸的生成, 而以往的研究则未涉及ACSL参与胆汁酸代谢的证据^[19]。

肠道中胆汁酸增多时, 肠FXR激活, 其一, 诱导成纤维细胞生长因子19[(fibroblast growth factor 19, FGF19); 在啮齿动物为FGF15]的表达与分泌, 通过SHP-CYP7A1(CYP27A1)途径, 抑制胆汁酸合成^[20]; 其二, 下调回肠上皮细胞ASBT的表达, 减少其对肠腔内胆汁酸的摄取; 其三, 促进IBABP的表达, 促进其在肠上皮细胞内

协助ASBT参与胆汁酸的转运; 其四, 增强OST α/β 的表达, 加快肠上皮细胞内胆汁酸向静脉系统排出^[21], 以减弱因过量胆汁酸蓄积对肠上皮细胞产生的毒性作用^[22]。见图1。

除此之外, 还包括抑制肠肝循环中关键的肝脏受体类似物1(liver receptor homolog-1, LRH-1)^[23]等多个环节复杂的作用, 最终达成对“肠-肝轴”中胆汁酸代谢的调节。

当前大量研究证实了NAFLD与胆汁酸代谢之间的关系, 但具体机制及二者的相互作用关系还有待进一步探究。在高脂饮食喂养的NAFLD造模大鼠中, 以及NAFLD患者体内, 都能检测到总胆汁酸浓度升高, 以次级胆汁酸浓度升高尤为显著, 且初级胆汁酸和次级胆汁酸也不再维持原有平衡的比例关系^[24]。在NAFLD患者, 可拮抗FXR的次级胆汁酸-去氧胆酸(deoxycholic acid, DCA)含量增加, 而对FXR有激动作用的初级胆汁酸-鹅去氧胆酸(chenodeoxycholic acid, CDCA)含量相对下降^[24]; 在NASH患者, 血清和尿液中以CDCA为主要的初级胆汁酸和以DCA、UDCA为主要的次级胆汁酸都检测出含量上升, 且与健康受试者相比, 高脂膳食引起的胆汁酸谱变化在NASH患者中更为显著^[25], 这很可能是由于FXR等调控胆汁酸代谢的关键通路功能障碍, 进而引起了胆汁酸稳态失衡。一项研究发现, 在NAFL和NASH患者, 次级胆汁酸含量的减少与肝纤维化的进展及分期存在反变关系^[26], 再结合奥贝胆酸(obeticholic acid, OCA)作为FXR激动剂所具有的抗肝纤维化作用^[27], 这也进一步印证了FXR在NAFLD疾病进展中的重要作用, 也进而使得通过激活FXR来干扰BA合成、促进BA代谢以治疗NAFLD成为可能。

生理浓度的胆汁酸可发挥消化及信号传导作用, 当体内胆汁酸浓度升高时, 则将表现出细胞毒性^[28]。高浓度胆汁酸将激活炎症反应和氧化应激介导的细胞死亡途径^[29], 且在FXR敲除小鼠, 喂食胆汁酸后发生了显著的肝细胞凋亡及肝损伤^[30]。因此, 当FXR激活后, 其在肝脏和肠道内发挥降胆汁酸作用, 从而对抗了NAFLD病变带来的胆汁酸升高, 对MAFLD病变状态起到改善作用。

2.2 FXR改善NAFLD中糖代谢紊乱和胰岛素抵抗 NAFLD的另一大特点是胰岛素抵抗, 即机体对胰岛素敏感性减弱, 体细胞糖代谢功能严重失调, 对糖的摄取减弱, 进而导致3-磷酸甘油的耗竭; 激素敏感性脂肪酶(hormone sensitive lipase, HSL)失去抑制, 为能量代谢的需要, 脂肪组织向血中释放大脂肪酸, 这些脂肪酸在肝内逐渐堆积, 促进肝脏脂肪从头生成的进行, 并诱导脂肪因子和促炎因子的释放, 进而引发NAFLD^[31]。

近80%的NAFLD患者都存在胰岛素抵抗, 这表明在

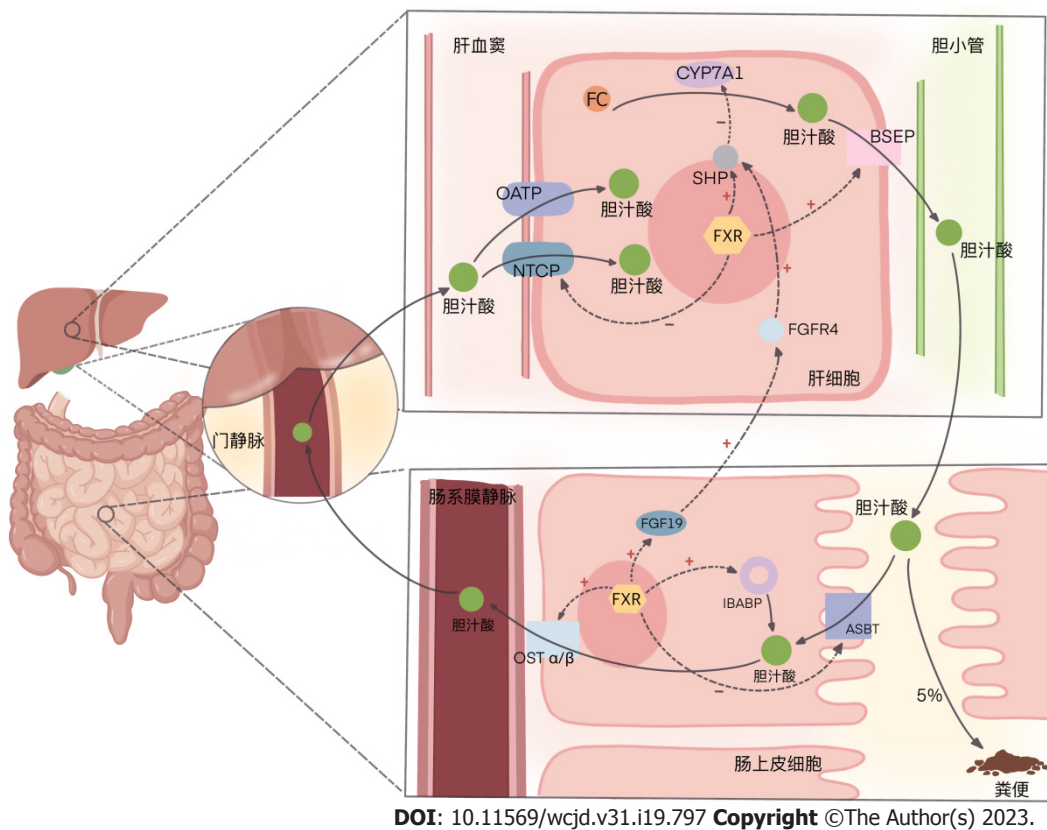


图1 肠肝循环中FXR主导的胆汁酸代谢调节作用. FXR: 法尼醇X受体; SHP: 小分子异源二聚体; FC: 游离胆固醇; BSEP: 胆盐输出泵; IBABP: 回肠胆汁酸结合蛋白; ASBT: 顶端膜钠离子依赖性胆盐转运蛋白; OST α/β : 有机溶质转运蛋白 α/β ; FGF19: 成纤维细胞生长因子19; FGFR4: 成纤维细胞生长因子受体4; CYP7A1: 7 α -羟化酶; CYP27A1: 27 α -羟化酶.

研究NAFLD的治疗方案时, 不仅追求减少肝脏中的脂肪, 更重要的是了解是否存在胰岛素抵抗, 从根本上解决脂肪蓄积. 已有文献表明FXR激动剂能改善NASH患者的胰岛素敏感性^[32].

当前已有大量研究阐述FXR对糖代谢的作用. 研究发现^[33], 糖尿病动物模型中肝脏FXR的表达降低, 而FXR缺陷的小鼠则表现为葡萄糖不耐受及胰岛素抵抗^[34]. 胆汁酸活化FXR后, 其一方面通过SHP途径抑制肝脏糖原生^[35], 另一方面通过FGF19途径促进肝脏糖原合成^[36], 从而降低血糖、改善胰岛素敏感性. FXR基因敲除(FXR^{-/-})小鼠注射表达FXR的腺病毒后, 小鼠血糖明显下降; 2型糖尿病造模的db/db小鼠[瘦素受体(Lepr)基因纯合突变小鼠]在常规饮食喂养后, 血浆中葡萄糖、 β -羟丁酸、甘油三酯、游离脂肪酸、胆固醇等均有明显升高, 但口服FXR激动剂GW4064后, 血浆中上述代谢物的含量则显著下降^[34]. 这些发现证明了FXR在调控血糖水平中的作用.

碳水化合物反应元件结合蛋白(carbohydrate response element binding protein, ChREBP)调控的靶基因主要是肝脏糖酵解和脂质生成过程中各种酶类, 是促使葡萄糖酵解并向脂质转化的关键转录因子之一^[37], 其表达具有促进肝脏脂肪合成的作用. ChREBP基因敲除小

鼠在正常饮食时, 丙酮酸生成减少、糖酵解受到抑制, 肝糖原增多, 肝脏中脂质含量增加; 给予高糖饮食时, 糖酵解和糖异生显著下调, 肝脏中由葡萄糖转化的脂质成分明显减少; 而ob/ob小鼠敲除ChREBP基因后, 小鼠体质量明显下降, 同时胰岛素抵抗、脂肪肝及葡萄糖耐受不良等都得到明显改善^[38]. 使用GW4064(一种FXR激动剂)激活FXR后, 在野生型小鼠或体外培养的肝细胞中可诱导磷酸烯醇式丙酮酸羧化激酶(phosphoenolpyruvate carboxykinase, PEPCK)mRNA的表达, 该酶在糖异生过程中起着重要作用; 但在db/db小鼠, 则在不对葡萄糖转运蛋白2(glucose transporters 2, Glut2)产生影响的情况下抑制了PEPCK的表达和功能, 导致肝细胞糖原合成增加, 进而降低血糖^[34]. 这些研究从另一个角度说明了FXR通过ChREBP等通路对糖代谢的调控作用, 往往对胰岛素抵抗有改善作用, 因而对NAFLD的治疗也是有益的.

Fexaramine(FEX)是当前研究较多的肠道FXR激动剂, 与健康人体餐后胆汁酸释放选择性激活肠道FXR的效应类似. 研究发现FEX激活FXR后, 能够改善饮食引起的肥胖和炎症, 抑制肝脏葡萄糖生成^[32]; 血清中胰高血糖素样肽1、FGF21水平平均增加, 胰岛素抵抗与葡萄糖耐量改善^[39], 对NAFLD等代谢紊乱疾病有显著的改善作用.

2.3 FXR改善NAFLD中甘油三酯和脂肪酸代谢 体内脂质(包括甘油三酯、脂肪酸、胆固醇等物质)代谢的平衡主要由脂质的吸收、生成、氧化、清除等环节共同维持, 这些环节涉及到大量酶促反应, 其中有诸多关键通路受到FXR的调控. FXR^{-/-}小鼠相比野生型小鼠, 可从肠道摄取更多外源性胆固醇, 并可自发形成高脂血症^[40], 表明了FXR在维持脂质代谢平衡中的重要作用.

NAFLD最直接的原因是肝脂质代谢紊乱, 肝细胞发生脂质过氧化, 全肝甘油三酯(triglyceride, TG)异常蓄积^[41]; 并且, 堆积的脂质还会损伤肝细胞的胰岛素信号转导通路, 导致肝细胞的胰岛素抵抗; 这种效应可通过抑制肝细胞的脂质堆积得到改善^[42]. 这表明, 减少肝脏中的脂质蓄积可以作为改善NAFLD的治疗手段, 而FXR作为调控脂质代谢的重要关节点, 也可以借以此成为对抗NAFLD病变的靶点.

2.3.1 FXR激活后抑制脂肪酸和甘油三酯的合成: 研究表明^[43], FXR能通过减少脂肪酸合成和吸收来维持肝脏脂含量, 这对于改善NAFLD肝脂质蓄积有着积极作用. 脂肪酸是人体合成甘油三酯的基本原料, 而体内的脂肪酸则主要有两种来源: 其一, 外源性脂肪酸在胆汁酸的介导下由肠道消化食物吸收而来, 其二, 内源性脂肪酸则利用糖代谢的中间产物乙酰辅酶A合成.

催化脂肪酸合成的酶体系通常称为脂肪酸合酶(fatty acid synthase, FAS)复合体, 主要存在于细胞质中, 在肝、肾、脑、乳腺、脂肪等不同组织均有表达, 以肝中活性最高. 葡萄糖在线粒体内氧化分解产生乙酰辅酶A后, 通过柠檬酸-丙酮酸循环进入胞质, 由乙酰辅酶A羧化酶(acetyl-CoA carboxylase, ACC)转化为丙二酸单酰辅酶A, 继而进入一系列以缩合-加氢-脱水-加氢为基本反应的循环中, 进而合成脂肪酸. FAS体系中, ACC是催化脂肪合成多个步骤中的首个限速酶.

FAS是已知的FXR靶基因, FXR激活后可下调FAS的表达, 以促进脂肪分解过程^[44]. 肝脏内的胆汁酸激活FXR后, 通过SHP(在LXR/RXR/LRH-1的协同下)抑制固醇元件结合蛋白-1c(sterol regulatory element-binding protein-1c, SREBP-1c), 降低脂肪酸合酶体系中关键酶的表达, 如乙酰辅酶A羧化酶(acetyl-CoA carboxylase, ACC), 以及催化饱和脂肪酸转化为不饱和脂肪酸的关键酶硬脂酰辅酶A去饱和酶1(stearoyl-CoA desaturase-1, SCD1)^[45], 降低脂肪酸的合成, 减少了甘油三酯合成的原料. 但这种作用对于FXR来说可能为间接的, 因而, 也可将ACC和SCD1作为独立的靶点开展研究, 针对此两个酶的抑制剂在改善脂质代谢方面或也具有较好前景^[46]. 此外值得一提的是, 研究发现^[47], FXR与LXR、PPAR α (见下文2.3.2)、SREBP-1c、ChREBP之间存在大量相互重叠的结合位

点, 使得其间几种转录因子的激活也会串扰另几种转录因子, 形成了颇为复杂的激活关系网, 这种网络结构可以对物质代谢实现更为精细的调控, 同时, 对其的靶向干预则有可能牵一发而动全身, 更深入的机制还需进一步深入研究去厘清.

脂肪酸需要经过脂酰辅酶A合成酶(acyl-CoA synthase, ACS)活化为脂酰辅酶A, 才能进入各种代谢途径, 如甘油三酯、胆固醇酯、磷脂的合成, 以及脂肪酸 β 氧化等. 长链脂酰辅酶A合成酶(long-chain acyl-CoA synthetase, ACSL)家族的5个成员(ACSL1、3、4、5和6)中, 已知ACSL1可被PPAR α 和SREBP-2激活^[48], ACSL4可被PPAR δ 激活^[49], ACSL5可被PPAR α 激活^[50], 2019年一项研究显示, ACSL1或为胆汁酸激活FXR后的新作用靶点: OCA作用于野生型小鼠激活FXR后可下调ACSL1的表达, 而FXR敲除小鼠中则无此效应; ACSL家族其它亚型也不会受到FXR激活的影响; 这一调控效应与SHP无关, ACSL1启动子中也并无FXR反应元件(FXRE), 因此这一效应或为转录后机制(如mRNA)的作用^[19], 具体仍待进一步研究. FXR将ACSL1抑制后, 脂肪酸活化参与甘油三酯合成的反应就会受阻, 表明了FXR激活对脂质合成的抑制, 起到对抗NAFLD脂质堆积的作用.

然而, 有趣的是, 不仅TG合成需要ACS活化脂肪酸, 脂肪酸的氧化分解同样需要ACS的作用, 而除了FXR通过上述未探明的机制抑制ACSL1(抑制脂肪酸合成)外, FXR还可间接地通过PPAR α 和SREBP促进ACSL家族部分成员酶的表达(促进脂肪酸分解, 见下文2.3.2), 这两种作用似乎是相互矛盾的, 但其整体上对脂质代谢的调控形成的平衡在FXR激活后改善NAFLD病变的作用依然占据重要地位.

2.3.2 FXR激活后促进甘油三酯的分解与氧化: 甘油三酯的分解从脂肪动员起始, 逐步分解为甘油和游离脂肪酸, 后者与血浆中的清蛋白结合, 从脂肪组织运送至全身, 经ACS活化后, 通过关键酶-肉碱脂酰转移酶1(carnitine palmitoyltransferase I, CPT1)即肉碱棕榈酰转移酶1, 介导的限速步骤进入线粒体进行 β 氧化. 包括CPT1^[51]在内的多个参与脂肪酸氧化的酶, 如ACS^[48]、脂酰辅酶A脱氢酶1[即脂酰辅酶A氧化酶1(acyl coenzyme a oxidase 1, ACOX1)]等, 均受到过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR)的调控.

PPAR家族包含三个亚型(α 、 β/δ 、 γ), 是一类配体依赖性的转录调节因子, 当其与配体结合激活后, PPARs与RXR异二聚化, 结合至靶基因特定定位点的PPAR反应元件(PPARE), 启动目的基因的转录^[52]. 脂肪酸是PPAR α 的内源性配体, 当前已有充分证据表明, PPAR α 的激活可以促进脂肪酸的 β 氧化, 其主要涉及PPAR α 对ACSL1的

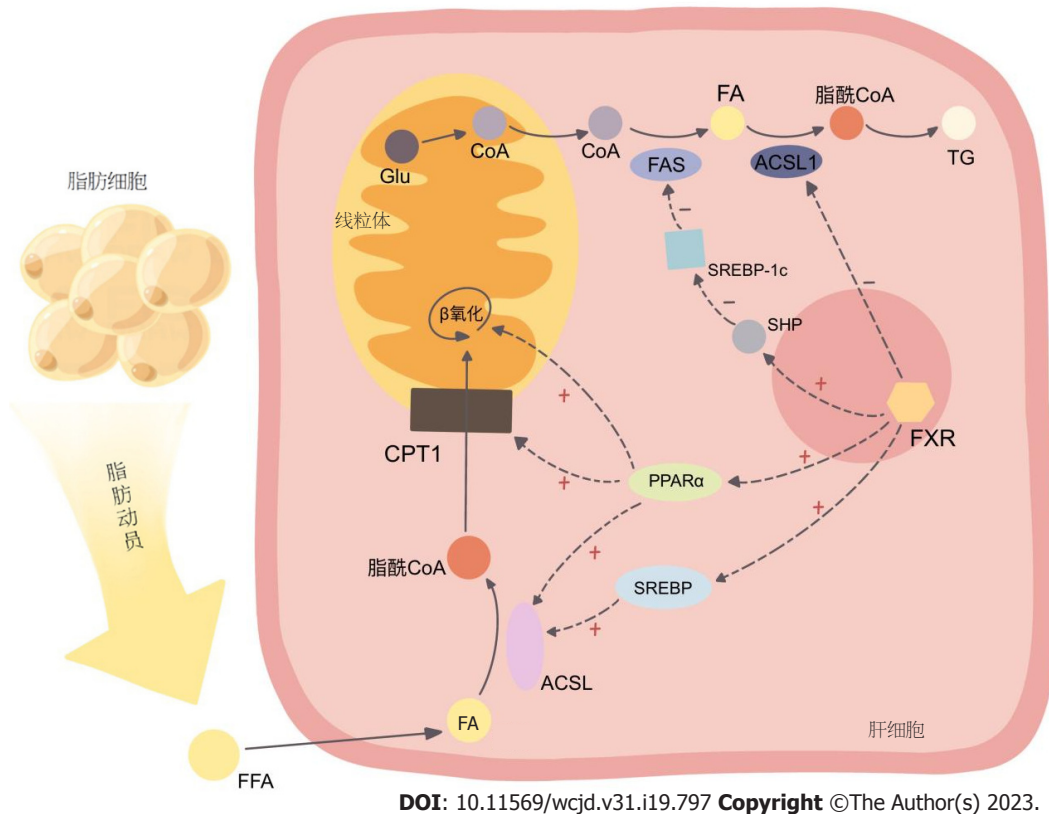


图2 FXR通过多种通路抑制FA与TG的合成、促进FA的氧化分解, 发挥降脂作用. FXR: 法尼醇X受体; SHP: 小分子异源二聚体; FA: 脂肪酸; FFA: 游离脂肪酸; Glu: 葡萄糖; CoA: 辅酶A; TG: 甘油三酯; ACSL: 长链脂酰CoA合成酶; FAS: 脂肪酸合酶; CPT1: 肉碱脂酰转移酶1; SREBP-1c: 固醇元件结合蛋白-1c; PPAR α : 过氧化物酶体增殖物激活受体 α .

上调^[53]. 研究发现, PPAR α ^[54]和PPAR γ ^[55]启动子区的同向/反向重复序列是FXR的直接结合位点, FXR的启动子中也包含PPAR α ^[56], 因而FXR激活后可在转录水平上诱导PPAR α 和PPAR γ 的表达, 进而提高脂肪酸氧化过程中多环节的酶的表达^[57], 间接地促进脂肪酸进入线粒体 β 氧化^[58].

此外, ACSL1的表达也可通过SREBP-2的激活而上调^[59], 先前研究也表明, SREBP-1c也可在糖尿病小鼠促进肝脏ACSL5的表达^[60]; 这两点都是通过促进脂肪酸活化作为脂肪酸氧化前置反应的进行, 以实现对脂肪酸代谢的调控.

另有研究发现, 禁食可诱导肝脏FXR和PPAR γ 共激活因子-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator 1 α , PGC-1 α)的表达, 而后者对于FXR发挥其调控糖、脂、胆汁酸物质代谢功能也有着重要作用. PGC-1 α 可以在cAMP的作用下, 作为协同激活因子^[61]显著地分别诱导FXR和SHP的表达, 这种诱导在PPAR γ 和肝细胞核因子4 α (hepatocyte nuclear factor 4 α , HNF4 α)的存在下作用更强, 且诱导后, 可进一步促进FXR靶基因如IBABP、BSEP等的表达, 亦可通过FXR-SHP途径降低SREBP-1c的表达, 发挥降脂作用^[60]. 见图2.

总的来说, FXR激活后, 可抑制内源性脂肪酸及甘油三酯的合成, 促进脂肪酸的氧化分解, 从而起到改善脂质代谢的作用, 该作用能够对抗NAFLD发生发展中典型的脂质沉积, 对NAFLD机体的病理变化起到改善作用.

2.4 FXR通过多种途径调控胆固醇稳态 新的研究表明, 与NAFLD发生发展相关的因素中, 除了常常讨论的胰岛素抵抗、脂质代谢紊乱等, 肝脏游离胆固醇的聚积和肝脏胆固醇稳态的破坏也是重要的一环^[62]. 其可导致肝Kupffer细胞氧化应激^[63], 通过toll样受体4(TLR4)依赖性信号通路诱导肝脏星状细胞的活化, 促进肝纤维化的发展^[64], 还可在肝细胞内引发内质网应激、线粒体功能障碍, 导致细胞凋亡^[65].

ATP结合盒转运蛋白A1(ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1)在体内广泛分布, 主要介导胞内胆固醇外流; 其也是肝细胞基底膜上重要的游离胆固醇外排蛋白, 低表达会导致肝胆固醇流出受阻, 使NAFLD病情恶化^[66]; 研究发现NAFLD患者肝ABCA1的表达则显著低于正常人^[67], 证实了上述观点; ABCA1过表达则可增加肝内胆固醇的流出, 减少肝内脂质蓄积, 对高脂饮食(high-fat diet, HFD)诱导的NAFLD有改善作用^[68,69]; 他汀类和依折麦布等降脂药也是通过降低肝脏胆固醇

水平从而展现出潜在的对NAFLD防治效果^[70,71]。因而, 对肝脏胆固醇代谢的调节, 也可对NAFLD产生一定的有益作用, 或可成为新的治疗靶点, FXR在调节胆固醇代谢方面的作用也成为了其改善NAFLD并发挥潜在治疗作用的重要一环。

2.4.1 FXR通过多个通路调节肝脏胆固醇向胆汁酸的转化: 胆固醇或经肝生化合成向胆汁酸转化, 或直接经胆道肠道通过粪便排出体外, 此为体内胆固醇的两个主要去路。

如前文所述, FXR的激活可由SHP通路减小胆汁酸池, 并改变胆汁酸的组成-其中一条调控途径是以胆汁酸合成的关键酶, 7 α -羟化酶(CYP7A1)和/或替代途径的27 α -羟化酶(CYP27A1)为靶点的-FXR激活后, 该酶的表达降低, 胆汁酸合成减少; 而胆固醇正是这一系列酶催化生成胆汁酸的合成原料。从这一方面讲, 是减弱了胆固醇向胆汁酸的转化。但是另一方面, 胆汁酸在合成后排入肠道, 又可激活肠道FXR, 进而通过RXR-SR-BI通路, 抑制肝细胞对胆固醇的重摄取。因而, FXR激活后, 可通过多种通路对胆固醇的去向加以调节, 但整体结果是降低肝内胆固醇含量的。

2.4.2 FXR通过上调ABCG5/ABCG8的表达促进肝脏胆固醇排泄: 肝细胞的胆小管面, ATP结合盒转运蛋白G亚家族(ATP-binding cassette, subfamily G, ABCG)的两个半转运蛋白成员ABCG5和ABCG8以异二聚体的形式将肝细胞中的胆固醇泵入胆道^[72], 其功能占据了胆汁胆固醇分泌的70%到90%^[73]。

在肥胖小鼠模型中, 若敲除ABCG5/ABCG8, 会导致胆汁胆固醇排泄减少, 可加剧NAFLD发展^[74]; 而ABCG5/ABCG8过表达, 则能改善肝脏的脂肪变性和胰岛素抵抗, 对NAFLD有改善作用^[75]。ABCG5/ABCG8是肝细胞X受体(LXR) α 和 β 的直接转录靶点^[76], LXR激活可显著提高其表达^[77], 而FXR则可与LXR α 共同作用, 调节肝脏ABCG5/ABCG8的表达-由肠道中胆汁酸含量升高引起的肝脏ABCG5/ABCG8的mRNA水平增加似乎是由FXR介导的, 但具体机制目前尚不清楚^[78]。

2.4.3 FXR与LXR协同诱导SR-BI的表达促进肝对血浆胆固醇的摄取: 通过食物摄入的外源性胆固醇随乳糜微粒(chylomicron, CM)、体内合成的内源性胆固醇随低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL), 经血液运送至除肝以外的全身组织加以利用, 多余的胆固醇则由高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)接收并酯化, 运送回肝脏, 此即胆固醇由体细胞向肝内的逆向转运(reverse cholesterol transport, RCT)。在此运送过程中, HDL中的胆固醇酯(cholesteryl ester, CE)又可在血浆胆固醇酯转运蛋白(cholesteryl ester transfer protein, CETP)的作用下传递至

VLDL, 后者又进而转变为LDL。最后, HDL和LDL中的CE由肝脏B类I型清道夫受体[scavenger receptor class B type I, SR-BI], 也称为高密度脂蛋白受体(high density lipoprotein receptor, HDLR)]和低密度脂蛋白受体(low density lipoprotein receptor, LDLR)介导, 转运入肝细胞。

SR-BI广泛分布于人体众多组织, 但以肝脏中表达最为丰富, 主要存在于肝细胞血窦面和胆小管面^[79]; 肝外主要存在于类固醇合成组织如肾上腺、睾丸、卵巢等, 其负责摄取HDL中的CE, 供肝细胞转化为胆汁酸, 或供上述组织合成类固醇激素。

有研究发现, 上调SR-BI表达可改善NAFLD^[80]。使用FXR激动剂治疗NASH仓鼠模型后, 可观察到仓鼠体重减轻, CYP7A1表达降低, SR-BI表达升高, 同时使得NASH的炎症指标也有所好转^[81]。在FXR缺陷小鼠能观察到SR-BI表达减少、血脂水平升高^[82], 表明了FXR在调节脂代谢、改善NAFLD方面的作用。高脂饮食喂食小鼠后可检测到肝脏SR-BI的mRNA和蛋白水平显著升高^[83], 可能与NAFLD发生发展起到拮抗作用; 但在血脂正常的仓鼠, 则未观察到SR-BI表达的改变^[84], 说明这一机制并不单纯由FXR激活主导。

FXR对SR-BI的调节机制较为复杂, 有研究认为, 与通过SHP-CYP7A1通路抑制胆固醇向胆汁酸的转化类似, FXR同样通过FXR/RXR异二聚体形式诱导SHP表达, 与LRH-1结合, 进而抑制SR-BI的表达; 同时, 在SR-BI的启动子区域并没有发现FXR/RXR的反应元件^[85]; 另一项研究发现, FXR的激活继而增加了HNF4 α 的蛋白质水平, 其可通过小鼠SR-BI启动子区和内含子序列上的HNF4 α 结合位点激活SR-BI的表达^[86]。

更多研究表明, SR-BI表达的调节可能与肝X受体/类视黄醇X受体(LXR/RXR)关系更为密切。在血脂正常的仓鼠, 无论是单独使用FXR激动剂还是LXR激动剂, 都无法提高肝脏SR-BI的基因表达; 而二者联用则可显著提高; 该研究进而发现, FXR可与LXR协同, 促进肝脏SR-BI的转录, 从而诱导其表达、增加肝脏胆固醇外排, 且这种协同作用需在LXR激活状态下由FXR介导^[87]。

此外, SR-BI还接受肝受体同系物-1(LRH-1)、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)、SREBP等的调节, 如HNF4 α 可上调PPAR γ 1和PPAR γ 2, 进而上调SR-BI^[88]; 另外, 受SREBP-2调控的肝脏Niemann-Pick C1样1蛋白(Niemann-Pick C1 like 1, NPC1L1)也对胆固醇代谢有重要作用, 但相关研究并不充足^[89]。这些途径则似乎与FXR无关, 具体机制还有待进一步研究。

3 结论

肥胖和代谢疾病频发的背景下, 国内外的NAFLD发病率

都呈现逐年增高的趋势. NAFLD的治疗策略主要在于改善物质代谢、肝脏炎症、脂肪变性、肝纤维化等方面. 针对NAFLD暂未特效药物获批上市, 现临床上使用的药物大多是减轻症状, 并努力抑制病程进展, 但并未根除病因. FXR是一个非常希望的治疗靶点, 在体内调控着胆汁酸和糖脂相关的重要代谢, 且这些生理生化过程直接或间接地参与了NAFLD的发生与发展. 以FXR为治疗靶点将会是一个行之有效的干预手段. 目前虽然FXR针对性药物层出不穷, 但大都还在临床试验阶段, 要真正应用于临床还需要进行更深入的探索.

4 参考文献

- Pouwels S, Sakran N, Graham Y, Leal A, Pintar T, Yang W, Kassir R, Singhal R, Mahawar K, Ramnarain D. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a review of pathophysiology, clinical management and effects of weight loss. *BMC Endocr Disord* 2022; 22: 63 [PMID: 35287643 DOI: 10.1186/s12902-022-00980-1]
- Younossi Z, Tacke F, Arrese M, Chander Sharma B, Mostafa I, Bugianesi E, Wai-Sun Wong V, Yilmaz Y, George J, Fan J, Vos MB. Global Perspectives on Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Hepatology* 2019; 69: 2672-2682 [PMID: 30179269 DOI: 10.1002/hep.30251]
- 吴挺丰, 廖献花, 钟碧慧. 中国部分地区非酒精性脂肪肝病的流行情况. *临床肝胆病杂志* 2020; 36: 13701373 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2020.06.039]
- Eslam M, Sanyal AJ, George J; International Consensus Panel. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2020; 158: 1999-2014.e1 [PMID: 32044314 DOI: 10.1053/j.gastro.2019.11.312]
- Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M, Zelber-Sagi S, Wai-Sun Wong V, Dufour JF, Schattenberg JM, Kawaguchi T, Arrese M, Valenti L, Shiha G, Tiribelli C, Yki-Järvinen H, Fan JG, Grønbaek H, Yilmaz Y, Cortez-Pinto H, Oliveira CP, Bedossa P, Adams LA, Zheng MH, Fouad Y, Chan WK, Mendez-Sanchez N, Ahn SH, Castera L, Bugianesi E, Ratzin V, George J. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol* 2020; 73: 202-209 [PMID: 32278004 DOI: 10.1016/j.jhep.2020.03.039]
- Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology* 1998; 114: 842-845 [PMID: 9547102 DOI: 10.1016/s0016-5085(98)70599-2]
- 董姝, 刘平, 孙明瑜. 非酒精性脂肪肝病发病机制-“二次打击”学说研究进展. *临床肝胆病杂志* 2012; 28: 551-555
- Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism* 2016; 65: 1038-1048 [PMID: 26823198 DOI: 10.1016/j.metabol.2015.12.012]
- Fang YL, Chen H, Wang CL, Liang L. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescence: From “two hit theory” to “multiple hit model”. *World J Gastroenterol* 2018; 24: 2974-2983 [PMID: 30038464 DOI: 10.3748/wjg.v24.i27.2974]
- 刘勤, 牛春燕. 由“二次打击”到“多重打击”: 发病机制的演变带给非酒精性脂肪性肝病的治疗启示. *世界华人消化杂志* 2019; 27: 1171-1178 [DOI: 10.11569/wjcd.v27.i19.1171]
- Khairmar R, Islam MA, Fleishman J, Kumar S. Shedding light on non-alcoholic fatty liver disease: Pathogenesis, molecular mechanisms, models, and emerging therapeutics. *Life Sci* 2023; 312: 121185 [PMID: 36375569 DOI: 10.1016/j.lfs.2022.121185]
- Wang H, He Q, Wang G, Xu X, Hao H. FXR modulators for enterohepatic and metabolic diseases. *Expert Opin Ther Pat* 2018; 28: 765-782 [PMID: 30259754 DOI: 10.1080/13543776.2018.1527906]
- Zheng X, Huang F, Zhao A, Lei S, Zhang Y, Xie G, Chen T, Qu C, Rajani C, Dong B, Li D, Jia W. Bile acid is a significant host factor shaping the gut microbiome of diet-induced obese mice. *BMC Biol* 2017; 15: 120 [PMID: 29241453 DOI: 10.1186/s12915-017-0462-7]
- 贾昊宇, 杨长青. 胆汁酸在肠-肝轴中的作用. *肝脏* 2018; 23: 574-575 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-1704.2018.07.006]
- Forman BM, Goode E, Chen J, Oro AE, Bradley DJ, Perlmann T, Noonan DJ, Burka LT, McMorris T, Lamph WW, Evans RM, Weinberger C. Identification of a nuclear receptor that is activated by farnesol metabolites. *Cell* 1995; 81: 687-693 [PMID: 7774010 DOI: 10.1016/0092-8674(95)90530-8]
- Parks DJ, Blanchard SG, Bledsoe RK, Chandra G, Consler TG, Kliewer SA, Stimmel JB, Willson TM, Zavacki AM, Moore DD, Lehmann JM. Bile acids: natural ligands for an orphan nuclear receptor. *Science* 1999; 284: 1365-1368 [PMID: 10334993 DOI: 10.1126/science.284.5418.1365]
- Chiang JYL, Ferrell JM. Bile Acid Metabolism in Liver Pathobiology. *Gene Expr* 2018; 18: 71-87 [PMID: 29325602 DOI: 10.3727/105221618X15156018385515]
- Shin DJ, Wang L. Bile Acid-Activated Receptors: A Review on FXR and Other Nuclear Receptors. *Handb Exp Pharmacol* 2019; 256: 51-72 [PMID: 31230143 DOI: 10.1007/164_2019_236]
- Singh AB, Dong B, Xu Y, Zhang Y, Liu J. Identification of a novel function of hepatic long-chain acyl-CoA synthetase-1 (ACSL1) in bile acid synthesis and its regulation by bile acid-activated farnesoid X receptor. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids* 2019; 1864: 358-371 [PMID: 30580099 DOI: 10.1016/j.bbalip.2018.12.012]
- Kir S, Zhang Y, Gerard RD, Kliewer SA, Mangelsdorf DJ. Nuclear receptors HNF4α and LRH-1 cooperate in regulating Cyp7a1 in vivo. *J Biol Chem* 2012; 287: 41334-41341 [PMID: 23038264 DOI: 10.1074/jbc.M112.421834]
- Kim YC, Byun S, Zhang Y, Seok S, Kemper B, Ma J, Kemper JK. Liver ChIP-seq analysis in FGF19-treated mice reveals SHP as a global transcriptional partner of SREBP-2. *Genome Biol* 2015; 16: 268 [PMID: 26634251 DOI: 10.1186/s13059-015-0835-6]
- Shin DJ, Osborne TF. FGF15/FGFR4 integrates growth factor signaling with hepatic bile acid metabolism and insulin action. *J Biol Chem* 2009; 284: 11110-11120 [PMID: 19237543 DOI: 10.1074/jbc.M808747200]
- Moscovitz JE, Kong B, Buckley K, Buckley B, Guo GL, Aleksunes LM. Restoration of enterohepatic bile acid pathways in pregnant mice following short term activation of Fxr by GW4064. *Toxicol Appl Pharmacol* 2016; 310: 60-67 [PMID: 27609522 DOI: 10.1016/j.taap.2016.08.021]
- Jiao N, Baker SS, Chapa-Rodriguez A, Liu W, Nugent CA, Tsompana M, Mastrandrea L, Buck MJ, Baker RD, Genco RJ, Zhu R, Zhu L. Suppressed hepatic bile acid signalling despite elevated production of primary and secondary bile acids in NAFLD. *Gut* 2018; 67: 1881-1891 [PMID: 28774887 DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314307]
- Ferslew BC, Xie G, Johnston CK, Su M, Stewart PW, Jia W, Brouwer KL, Barritt AS 4th. Altered Bile Acid Metabolome in Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 3318-3328 [PMID: 26138654 DOI: 10.1007/s10620-015-3776-8]
- Puri P, Daita K, Joyce A, Mirshahi F, Santhekadur PK, Cazanave S, Luketic VA, Siddiqui MS, Boyett S, Min HK, Kumar DP, Kohli R, Zhou H, Hylemon PB, Contos MJ, Idowu M, Sanyal AJ. The presence and severity of nonalcoholic steatohepatitis is associated with specific changes in circulating bile acids. *Hepatology* 2018; 67: 534-548 [PMID: 28696585 DOI: 10.1002/hep.29359]
- Roy PP, Mahtab MA, Rahim MA, Yesmin SS, Islam SB, Akbar SMF. Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis by Obeticholic

- Acid: Current Status. *Euroasian J Hepatogastroenterol* 2022; 12: S46-S50 [PMID: 36466097 DOI: 10.5005/jp-journals-10018-1360]
- 28 Zhu S, Yang K, Yang S, Zhang L, Xiong M, Zhang J, Chen B. A high bile acid environment promotes apoptosis and inhibits migration in pancreatic cancer. *Bioengineered* 2022; 13: 6719-6728 [PMID: 35245979 DOI: 10.1080/21655979.2022.2045823]
 - 29 Faubion WA, Guicciardi ME, Miyoshi H, Bronk SF, Roberts PJ, Svingen PA, Kaufmann SH, Gores GJ. Toxic bile salts induce rodent hepatocyte apoptosis via direct activation of Fas. *J Clin Invest* 1999; 103: 137-145 [PMID: 9884343 DOI: 10.1172/JCI4765]
 - 30 Guicciardi ME, Gores GJ. Bile acid-mediated hepatocyte apoptosis and cholestatic liver disease. *Dig Liver Dis* 2002; 34: 387-392 [PMID: 12132783 DOI: 10.1016/s1590-8658(02)80033-0]
 - 31 Smith GI, Shankaran M, Yoshino M, Schweitzer GG, Chondronikola M, Beals JW, Okunade AL, Patterson BW, Nyangau E, Field T, Sirlin CB, Talukdar S, Hellerstein MK, Klein S. Insulin resistance drives hepatic de novo lipogenesis in nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest* 2020; 130: 1453-1460 [PMID: 31805015 DOI: 10.1172/JCI134165]
 - 32 Fang S, Suh JM, Reilly SM, Yu E, Osborn O, Lackey D, Yoshihara E, Perino A, Jacinto S, Lukasheva Y, Atkins AR, Khvat A, Schnabl B, Yu RT, Brenner DA, Coulter S, Liddle C, Schoonjans K, Olefsky JM, Saltiel AR, Downes M, Evans RM. Intestinal FXR agonism promotes adipose tissue browning and reduces obesity and insulin resistance. *Nat Med* 2015; 21: 159-165 [PMID: 25559344 DOI: 10.1038/nm.3760]
 - 33 Zhang Y, Lee FY, Barrera G, Lee H, Vales C, Gonzalez FJ, Willson TM, Edwards PA. Activation of the nuclear receptor FXR improves hyperglycemia and hyperlipidemia in diabetic mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 1006-1011 [PMID: 16410358 DOI: 10.1073/pnas.0506982103]
 - 34 Bellafante E, McIlvride S, Nikolova V, Fan HM, Manna LB, Chambers J, Machirori M, Banerjee A, Murphy K, Martineau M, Schoonjans K, Marschall HU, Jones P, Williamson C. Maternal glucose homeostasis is impaired in mouse models of gestational cholestasis. *Sci Rep* 2020; 10: 11523 [PMID: 32661285 DOI: 10.1038/s41598-020-67968-6]
 - 35 Yamagata K, Daitoku H, Shimamoto Y, Matsuzaki H, Hirota K, Ishida J, Fukamizu A. Bile acids regulate gluconeogenic gene expression via small heterodimer partner-mediated repression of hepatocyte nuclear factor 4 and Foxo1. *J Biol Chem* 2004; 279: 23158-23165 [PMID: 15047713 DOI: 10.1074/jbc.M314322200]
 - 36 Kir S, Beddow SA, Samuel VT, Miller P, Previs SF, Suino-Powell K, Xu HE, Shulman GI, Kliewer SA, Mangelsdorf DJ. FGF19 as a postprandial, insulin-independent activator of hepatic protein and glycogen synthesis. *Science* 2011; 331: 1621-1624 [PMID: 21436455 DOI: 10.1126/science.1198363]
 - 37 冉慧, 苏青. 碳水化合物反应元件结合蛋白在肝脏和脂肪组织中的作用及其调节脂质生成的机制研究进展. *上海医学* 2018; 41: 760-763
 - 38 Iizuka K, Bruick RK, Liang G, Horton JD, Uyeda K. Deficiency of carbohydrate response element-binding protein (ChREBP) reduces lipogenesis as well as glycolysis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 7281-7286 [PMID: 15118080 DOI: 10.1073/pnas.0401516101]
 - 39 Pathak P, Xie C, Nichols RG, Ferrell JM, Boehme S, Krausz KW, Patterson AD, Gonzalez FJ, Chiang JYL. Intestine farnesoid X receptor agonist and the gut microbiota activate G-protein bile acid receptor-1 signaling to improve metabolism. *Hepatology* 2018; 68: 1574-1588 [PMID: 29486523 DOI: 10.1002/hep.29857]
 - 40 Kim KH, Choi S, Zhou Y, Kim EY, Lee JM, Saha PK, Anakk S, Moore DD. Hepatic FXR/SHP axis modulates systemic glucose and fatty acid homeostasis in aged mice. *Hepatology* 2017; 66: 498-509 [PMID: 28378930 DOI: 10.1002/hep.29199]
 - 41 Xiong X, Wang X, Lu Y, Wang E, Zhang Z, Yang J, Zhang H, Li X. Hepatic steatosis exacerbated by endoplasmic reticulum stress-mediated downregulation of FXR in aging mice. *J Hepatol* 2014; 60: 847-854 [PMID: 24333182 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.12.003]
 - 42 张明捷, 陈寒蓓. 转录因子碳水化合物反应元件结合蛋白研究进展. *中国药理学杂志* 2018; 27: 800-805 [DOI: 10.13517/j.cnki.ccm.2018.08.006]
 - 43 Clifford BL, Sedgeman LR, Williams KJ, Morand P, Cheng A, Jarrett KE, Chan AP, Brearley-Sholto MC, Wahlström A, Ashby JW, Barshop W, Wohlschlegel J, Calkin AC, Liu Y, Thorell A, Meikle PJ, Drew BG, Mack JJ, Marschall HU, Tarling EJ, Edwards PA, de Aguiar Vallim TQ. FXR activation protects against NAFLD via bile-acid-dependent reductions in lipid absorption. *Cell Metab* 2021; 33: 1671-1684.e4 [PMID: 34270928 DOI: 10.1016/j.cmet.2021.06.012]
 - 44 Shen LL, Liu H, Peng J, Gan L, Lu L, Zhang Q, Li L, He F, Jiang Y. Effects of farnesoid X receptor on the expression of the fatty acid synthetase and hepatic lipase. *Mol Biol Rep* 2011; 38: 553-559 [PMID: 20373033 DOI: 10.1007/s11033-010-0140-0]
 - 45 Watanabe M, Houten SM, Wang L, Moschetta A, Mangelsdorf DJ, Heyman RA, Moore DD, Auwerx J. Bile acids lower triglyceride levels via a pathway involving FXR, SHP, and SREBP-1c. *J Clin Invest* 2004; 113: 1408-1418 [PMID: 15146238 DOI: 10.1172/JCI21025]
 - 46 Samuel VT, Shulman GI. Nonalcoholic Fatty Liver Disease as a Nexus of Metabolic and Hepatic Diseases. *Cell Metab* 2018; 27: 22-41 [PMID: 28867301 DOI: 10.1016/j.cmet.2017.08.002]
 - 47 Zhou S, You H, Qiu S, Yu D, Bai Y, He J, Cao H, Che Q, Guo J, Su Z. A new perspective on NAFLD: Focusing on the crosstalk between peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPARα) and farnesoid X receptor (FXR). *Biomed Pharmacother* 2022; 154: 113577 [PMID: 35988420 DOI: 10.1016/j.biopha.2022.113577]
 - 48 Suzuki H, Watanabe M, Fujino T, Yamamoto T. Multiple promoters in rat acyl-CoA synthetase gene mediate differential expression of multiple transcripts with 5'-end heterogeneity. *J Biol Chem* 1995; 270: 9676-9682 [PMID: 7721900 DOI: 10.1074/jbc.270.16.9676]
 - 49 Kan CF, Singh AB, Dong B, Shende VR, Liu J. PPARδ activation induces hepatic long-chain acyl-CoA synthetase 4 expression in vivo and in vitro. *Biochim Biophys Acta* 2015; 1851: 577-587 [PMID: 25645621 DOI: 10.1016/j.bbalip.2015.01.008]
 - 50 Janssen AW, Betzel B, Stoope G, Berends FJ, Janssen IM, Peijnenburg AA, Kersten S. The impact of PPARα activation on whole genome gene expression in human precision cut liver slices. *BMC Genomics* 2015; 16: 760 [PMID: 26449539 DOI: 10.1186/s12864-015-1969-3]
 - 51 Pineda Torra I, Claudel T, Duval C, Kosykh V, Fruchart JC, Staels B. Bile acids induce the expression of the human peroxisome proliferator-activated receptor alpha gene via activation of the farnesoid X receptor. *Mol Endocrinol* 2003; 17: 259-272 [PMID: 12554753 DOI: 10.1210/me.2002-0120]
 - 52 Moutaigne D, Butruille L, Staels B. PPAR control of metabolism and cardiovascular functions. *Nat Rev Cardiol* 2021; 18: 809-823 [PMID: 34127848 DOI: 10.1038/s41569-021-00569-6]
 - 53 Burri L, Thoresen GH, Berge RK. The Role of PPARα Activation in Liver and Muscle. *PPAR Res* 2010; 2010 [PMID: 20847941 DOI: 10.1155/2010/542359]
 - 54 Preidis GA, Kim KH, Moore DD. Nutrient-sensing nuclear receptors PPARα and FXR control liver energy balance. *J Clin Invest* 2017; 127: 1193-1201 [PMID: 28287408 DOI: 10.1172/JCI88893]
 - 55 Renga B, Mencarelli A, Migliorati M, Cipriani S, D'Amore C, Distrutti E, Fiorucci S. SHP-dependent and -independent induction of peroxisome proliferator-activated receptor-γ by the bile acid sensor farnesoid X receptor counter-regulates the pro-inflammatory phenotype of liver myofibroblasts. *Inflamm Res* 2011; 60: 577-587 [PMID: 21279417 DOI: 10.1007/s00011-010-0306-1]
 - 56 Zhang Y, Castellani LW, Sinal CJ, Gonzalez FJ, Edwards PA.

- Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator 1alpha (PGC-1alpha) regulates triglyceride metabolism by activation of the nuclear receptor FXR. *Genes Dev* 2004; 18: 157-169 [PMID: 14729567 DOI: 10.1101/gad.1138104]
- 57 Xu S, Jia P, Fang Y, Jin J, Sun Z, Zhou W, Li J, Zhang Y, Wang X, Ren T, Zou Z, Ding X. Nuclear farnesoid X receptor attenuates acute kidney injury through fatty acid oxidation. *Kidney Int* 2022; 101: 987-1002 [PMID: 35227690 DOI: 10.1016/j.kint.2022.01.029]
- 58 Xu J, Li Y, Chen WD, Xu Y, Yin L, Ge X, Jadhav K, Adorini L, Zhang Y. Hepatic carboxylesterase 1 is essential for both normal and farnesoid X receptor-controlled lipid homeostasis. *Hepatology* 2014; 59: 1761-1771 [PMID: 24038130 DOI: 10.1002/hep.26714]
- 59 Singh AB, Kan CF, Dong B, Liu J. SREBP2 Activation Induces Hepatic Long-chain Acyl-CoA Synthetase 1 (ACSL1) Expression in Vivo and in Vitro through a Sterol Regulatory Element (SRE) Motif of the ACSL1 C-promoter. *J Biol Chem* 2016; 291: 5373-5384 [PMID: 26728456 DOI: 10.1074/jbc.M115.696872]
- 60 Achouri Y, Hegarty BD, Allanic D, Bécard D, Hainault I, Ferré P, Foulfelle F. Long chain fatty acyl-CoA synthetase 5 expression is induced by insulin and glucose: involvement of sterol regulatory element-binding protein-1c. *Biochimie* 2005; 87: 1149-1155 [PMID: 16198472 DOI: 10.1016/j.biochi.2005.04.015]
- 61 Puigserver P, Adelmant G, Wu Z, Fan M, Xu J, O'Malley B, Spiegelman BM. Activation of PPARgamma coactivator-1 through transcription factor docking. *Science* 1999; 286: 1368-1371 [PMID: 10558993 DOI: 10.1126/science.286.5443.1368]
- 62 Li H, Yu XH, Ou X, Ouyang XP, Tang CK. Hepatic cholesterol transport and its role in non-alcoholic fatty liver disease and atherosclerosis. *Prog Lipid Res* 2021; 83: 101109 [PMID: 34097928 DOI: 10.1016/j.plipres.2021.101109]
- 63 Kazankov K, Jørgensen SMD, Thomsen KL, Møller HJ, Vilstrup H, George J, Schuppan D, Grønbaek H. The role of macrophages in nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019; 16: 145-159 [PMID: 30482910 DOI: 10.1038/s41575-018-0082-x]
- 64 Teratani T, Tomita K, Suzuki T, Oshikawa T, Yokoyama H, Shimamura K, Tominaga S, Hiroi S, Irie R, Okada Y, Kurihara C, Ebinuma H, Saito H, Hokari R, Sugiyama K, Kanai T, Miura S, Hibi T. A high-cholesterol diet exacerbates liver fibrosis in mice via accumulation of free cholesterol in hepatic stellate cells. *Gastroenterology* 2012; 142: 152-164.e10 [PMID: 21995947 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.09.049]
- 65 Mendez-Sanchez N, Cruz-Ramon VC, Ramirez-Perez OL, Hwang JP, Barranco-Fragoso B, Cordova-Gallardo J. New Aspects of Lipotoxicity in Nonalcoholic Steatohepatitis. *Int J Mol Sci* 2018; 19 [PMID: 30011790 DOI: 10.3390/ijms19072034]
- 66 Chen Y, Chen Y, Zhao L, Chen Y, Mei M, Li Q, Huang A, Varghese Z, Moorhead JF, Ruan XZ. Inflammatory stress exacerbates hepatic cholesterol accumulation via disrupting cellular cholesterol export. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 974-984 [PMID: 22098164 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06986.x]
- 67 Vega-Badillo J, Gutiérrez-Vidal R, Hernández-Pérez HA, Villamil-Ramírez H, León-Mimila P, Sánchez-Muñoz F, Morán-Ramos S, Larrieta-Carrasco E, Fernández-Silva I, Méndez-Sánchez N, Tovar AR, Campos-Pérez F, Villarreal-Molina T, Hernández-Pando R, Aguilar-Salinas CA, Canizales-Quinteros S. Hepatic miR-33a/miR-144 and their target gene ABCA1 are associated with steatohepatitis in morbidly obese subjects. *Liver Int* 2016; 36: 1383-1391 [PMID: 26945479 DOI: 10.1111/liv.13109]
- 68 Jung JH, Kim HS. The inhibitory effect of black soybean on hepatic cholesterol accumulation in high cholesterol and high fat diet-induced non-alcoholic fatty liver disease. *Food Chem Toxicol* 2013; 60: 404-412 [PMID: 23900008 DOI: 10.1016/j.fct.2013.07.048]
- 69 Jeon BH, Lee YH, Yun MR, Kim SH, Lee BW, Kang ES, Lee HC, Cha BS. Increased expression of ATP-binding cassette transporter A1 (ABCA1) as a possible mechanism for the protective effect of cilostazol against hepatic steatosis. *Metabolism* 2015; 64: 1444-1453 [PMID: 26362727 DOI: 10.1016/j.metabol.2015.07.014]
- 70 Averna M. The effect of ezetimibe on NAFLD. *Atheroscler Suppl* 2015; 17: 27-34 [PMID: 25659874 DOI: 10.1016/S1567-5688(15)50007-X]
- 71 Nascimbeni F, Pellegrini E, Lugari S, Mondelli A, Bursi S, Onfiani G, Carubbi F, Leonardo A. Statins and nonalcoholic fatty liver disease in the era of precision medicine: More friends than foes. *Atherosclerosis* 2019; 284: 66-74 [PMID: 30875495 DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.02.028]
- 72 Yu XH, Qian K, Jiang N, Zheng XL, Cayabyab FS, Tang CK. ABCG5/ABCG8 in cholesterol excretion and atherosclerosis. *Clin Chim Acta* 2014; 428: 82-88 [PMID: 24252657 DOI: 10.1016/j.cca.2013.11.010]
- 73 Wang Y, Liu X, Pijut SS, Li J, Horn J, Bradford EM, Leggas M, Barrett TA, Graf GA. The combination of ezetimibe and ursodiol promotes fecal sterol excretion and reveals a G5G8-independent pathway for cholesterol elimination. *J Lipid Res* 2015; 56: 810-820 [PMID: 25635125 DOI: 10.1194/jlr.M053454]
- 74 Su K, Sabeva NS, Liu J, Wang Y, Bhatnagar S, van der Westhuyzen DR, Graf GA. The ABCG5 ABCG8 sterol transporter opposes the development of fatty liver disease and loss of glycemic control independently of phytosterol accumulation. *J Biol Chem* 2012; 287: 28564-28575 [PMID: 22715101 DOI: 10.1074/jbc.M112.360081]
- 75 Su K, Sabeva NS, Wang Y, Liu X, Lester JD, Liu J, Liang S, Graf GA. Acceleration of biliary cholesterol secretion restores glycemic control and alleviates hypertriglyceridemia in obese db/db mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014; 34: 26-33 [PMID: 24202306 DOI: 10.1161/ATVBAHA.113.302355]
- 76 Repa JJ, Berge KE, Pomajzl C, Richardson JA, Hobbs H, Mangelsdorf DJ. Regulation of ATP-binding cassette sterol transporters ABCG5 and ABCG8 by the liver X receptors alpha and beta. *J Biol Chem* 2002; 277: 18793-18800 [PMID: 11901146 DOI: 10.1074/jbc.M109927200]
- 77 Back SS, Kim J, Choi D, Lee ES, Choi SY, Han K. Cooperative transcriptional activation of ATP-binding cassette sterol transporters ABCG5 and ABCG8 genes by nuclear receptors including Liver-X-Receptor. *BMB Rep* 2013; 46: 322-327 [PMID: 23790976 DOI: 10.5483/bmbrep.2013.46.6.246]
- 78 Wang J, Einarsson C, Murphy C, Parini P, Björkhem I, Gåfvels M, Eggertsen G. Studies on LXR- and FXR-mediated effects on cholesterol homeostasis in normal and cholic acid-depleted mice. *J Lipid Res* 2006; 47: 421-430 [PMID: 16264196 DOI: 10.1194/jlr.M500441-JLR200]
- 79 Fruhwürth S, Kovacs WJ, Bittman R, Messner S, Röhr C, Stangl H. Differential basolateral-apical distribution of scavenger receptor, class B, type I in cultured cells and the liver. *Histochem Cell Biol* 2014; 142: 645-655 [PMID: 25059650 DOI: 10.1007/s00418-014-1251-9]
- 80 Xin P, Han H, Gao D, Cui W, Yang X, Ying C, Sun X, Hao L. Alleviative effects of resveratrol on nonalcoholic fatty liver disease are associated with up regulation of hepatic low density lipoprotein receptor and scavenger receptor class B type I gene expressions in rats. *Food Chem Toxicol* 2013; 52: 12-18 [PMID: 23127599 DOI: 10.1016/j.fct.2012.10.026]
- 81 Briand F, Brousseau E, Quinsat M, Burcelin R, Sulpice T. Obeticholic acid raises LDL-cholesterol and reduces HDL-cholesterol in the Diet-Induced NASH (DIN) hamster model. *Eur J Pharmacol* 2018; 818: 449-456 [PMID: 29155143 DOI: 10.1016/j.ejphar.2017.11.021]
- 82 Lambert G, Amar MJ, Guo G, Brewer HB Jr, Gonzalez FJ, Sinal CJ. The farnesoid X-receptor is an essential regulator of cholesterol homeostasis. *J Biol Chem* 2003; 278: 2563-2570 [PMID: 12421815 DOI: 10.1074/jbc.M209525200]
- 83 Gustafsen C, Olsen D, Vilstrup J, Lund S, Reinhardt A, Wellner N,

- Larsen T, Andersen CBF, Weyer K, Li JP, Seeberger PH, Thirup S, Madsen P, Glerup S. Heparan sulfate proteoglycans present PCSK9 to the LDL receptor. *Nat Commun* 2017; 8: 503 [PMID: 28894089 DOI: 10.1038/s41467-017-00568-7]
- 84 Dong B, Young M, Liu X, Singh AB, Liu J. Regulation of lipid metabolism by obeticholic acid in hyperlipidemic hamsters. *J Lipid Res* 2017; 58: 350-363 [PMID: 27940481 DOI: 10.1194/jlr.M070888]
- 85 Malerød L, Sporstøl M, Juvet LK, Mousavi SA, Gjøen T, Berg T, Roos N, Eskild W. Bile acids reduce SR-BI expression in hepatocytes by a pathway involving FXR/RXR, SHP, and LRH-1. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 336: 1096-1105 [PMID: 16168958 DOI: 10.1016/j.bbrc.2005.08.237]
- 86 Zhang Y, Yin L, Anderson J, Ma H, Gonzalez FJ, Willson TM, Edwards PA. Identification of novel pathways that control farnesoid X receptor-mediated hypocholesterolemia. *J Biol Chem* 2010; 285: 3035-3043 [PMID: 19996107 DOI: 10.1074/jbc.M109.083899]
- 87 Dong B, Singh AB, Guo GL, Young M, Liu J. Activation of FXR by obeticholic acid induces hepatic gene expression of SR-BI through a novel mechanism of transcriptional synergy with the nuclear receptor LXR. *Int J Mol Med* 2019; 43: 1927-1938 [PMID: 30896855 DOI: 10.3892/ijmm.2019.4136]
- 88 Zhang Y, Shen C, Ai D, Xie X, Zhu Y. Upregulation of Scavenger Receptor BI by Hepatic Nuclear Factor 4α through a Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ-Dependent Mechanism in Liver. *PPAR Res* 2011; 2011: 164925 [PMID: 22190905 DOI: 10.1155/2011/164925]
- 89 Lee ES, Seo HJ, Back SS, Han SH, Jeong YJ, Lee JW, Choi SY, Han K. Transcriptional regulation of Niemann-Pick C1-like 1 gene by liver receptor homolog-1. *BMB Rep* 2015; 48: 513-518 [PMID: 25739390 DOI: 10.5483/bmbrep.2015.48.9.253]

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)。

尿液NGAL、KIM-1、TFF3联合检测对肝硬化患者急性肾小管坏死的诊断价值

龚艳清, 赵莹, 贾艳会, 李慢, 江勇

龚艳清, 赵莹, 李慢, 江勇, 天津医科大学第二医院消化内科 天津市 300211

贾艳会, 天津市第三中心医院检验科 天津市 300100

龚艳清, 硕士, 主要从事消化系统疾病的临床工作.

作者贡献分布: 此课题由龚艳清、江勇设计; 研究过程由龚艳清、贾艳会操作完成; 数据分析由龚艳清完成; 论文写作由龚艳清、赵莹、李慢、江勇完成.

通讯作者: 江勇, 主任医师, 300211, 天津市河西区平江路23号, 天津医科大学第二医院消化内科. jiangyong-612@163.com

收稿日期: 2023-08-17

修回日期: 2023-09-04

接受日期: 2023-09-18

在线出版日期: 2023-10-08

Diagnostic value of combined detection of urine NGAL, KIM-1, and TFF3 in acute tubular necrosis associated with cirrhosis

Yan-Qing Gong, Ying Zhao, Yan-Hui Jia, Man Li, Yong Jiang

Yan-Qing Gong, Ying Zhao, Man Li, Yong Jiang, Department of Gastroenterology, The Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China

Yan-Hui Jia, Laboratory Department, Tianjin Third Central Hospital, Tianjin 300100, China

Corresponding author: Yong Jiang, Chief Physician, Department of Gastroenterology, The Second Hospital of Tianjin Medical University, No. 23 Pingjiang Road, Hexi District, Tianjin 300211, China. jiangyong-612@163.com

Received: 2023-08-17

Revised: 2023-09-04

Accepted: 2023-09-18

Published online: 2023-10-08

Abstract BACKGROUND

Acute kidney injury (AKI) is a common complication of decompensated cirrhosis with high clinical mortality and poor prognosis, of which acute tubular necrosis (ATN) has the worst prognosis. Timely and accurate identification of ATN is a difficult problem to solve clinically. Previous studies have shown that urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), trefoil factor 3 (TFF3), and kidney injury molecule-1 (KIM-1) have potential value in the differential diagnosis of ATN and other types of AKI in patients with liver cirrhosis, but they still cannot be applied in clinical practice due to the low diagnostic efficacy. It is necessary to further explore whether the combined detection of the indicators can improve their diagnostic efficacy for ATN associated with cirrhosis.

AIM

To analyze the value of urinary NGAL, KIM-1, and TFF3, either alone or in combination, in the differential diagnosis of ATN in patients with cirrhosis complicated with AKI, and explore the cut-off values of urinary NGAL and other indicators in the differential diagnosis of ATN.

METHODS

A total of 190 patients with decompensated cirrhosis were selected, including 108 patients with AKI. They were divided into different subgroups according to the cause of AKI, including 33 cases of prerenal azotemia, 27 cases of acute renal injury with hepatorenal syndrome, and 48 cases of ATN. The value of urinary NGAL, TFF3, and KIM-1, either alone or in combination, in the differential diagnosis of ATN in patients with cirrhosis complicated with AKI was then assessed.

RESULTS

Urinary NGAL was of great value in the differential diagnosis of ATN in patients with cirrhosis complicated with AKI. The area under the curve (AUC) was 0.902; when the diagnostic threshold was 271.8 $\mu\text{g/g Cr}$, the sensitivity was 81.3% and the specificity was 85.0%. The combination of two biomarkers could improve the efficacy of differential diagnosis, with the diagnostic performance of urinary NGAL combined with urinary TFF3 being the best (AUC = 0.933, sensitivity 85.4%, specificity 88.3%).

CONCLUSION

Urinary NGAL, KIM-1, and TFF3 are of great value in differentiating ATN from other types of AKI in patients with cirrhosis. The combined detection of any two of these biomarkers can further improve the diagnostic efficiency, which is worthy of further study and clinical promotion.

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

Key Words: Liver cirrhosis; Acute kidney injury; NGAL; TFF3; KIM-1; Combined detection; Acute tubular necrosis

Citation: Gong YQ, Zhao Y, Jia YH, Li M, Jiang Y. Diagnostic value of combined detection of urine NGAL, KIM-1, and TFF3 in acute tubular necrosis associated with cirrhosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2023; 31(19): 808-815

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i19/808.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i19.808>

摘要

背景

急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是失代偿期肝硬化患者常见的并发症, 临床死亡率高且预后较差, 其中急性肾小管坏死(acute tubular necrosis, ATN)预后最差, 及时准确地识别ATN是临床难以解决的问题, 既往研究显示, 尿液中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL)、三叶因子3(trefoil factor 3, TFF3)及肾损伤因子-1(kidney injury molecule-1, KIM-1)对于肝硬化中ATN与其他类型的AKI有潜在的鉴别诊断价值, 但诊断效能较低, 仍不能进入临床应用, 需进一步探究指标间联合检测能否提升生物标志物对于肝硬化合并ATN的诊断效能。

目的

分析尿NGAL、尿KIM-1、尿TFF3及两两指标间联合检测在肝硬化合并AKI患者中对于ATN的鉴别诊断价值, 同时对尿NGAL等指标对于ATN鉴别诊断的临界值行进一步研究。

方法

选取失代偿期肝硬化患者190例, 其中合并AKI患者108例, 根据AKI病因分成不同亚组, 包括33例肾前性

氮质血症, 27例肝肾综合征急性肾损伤型及48例ATN, 探究尿NGAL、尿TFF3、尿KIM-1及指标间两两联合在肝硬化合并AKI患者中对于ATN的鉴别诊断价值。

结果

尿NGAL对于肝硬化合并AKI患者中ATN的鉴别诊断价值较高, 受试者工作曲线下面积(area under the curve, AUC)是0.902, 诊断临界值为271.8 $\mu\text{g/g Cr}$ 时, 敏感度为81.3%, 特异性为85.0%。指标联合可提高鉴别诊断能力, 其中尿NGAL联合尿TFF3的诊断能力最强 (AUC = 0.933, 敏感度为85.4%, 特异性为88.3%)。

结论

尿NGAL、尿KIM-1、尿TFF3对于鉴别肝硬化合并AKI患者中ATN与其他类型AKI有重要价值, 2项指标间的联合检测可进一步提升诊断效能, 值得进一步研究及临床推广。

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

关键词: 肝硬化; 急性肾损伤; NGAL; TFF3; KIM-1; 联合检测; 急性肾小管坏死

核心提要: 既往研究显示, 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白、三叶因子3及肾损伤因子-1在肝硬化合并急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)患者中对于急性肾小管坏死(acute tubular necrosis, ATN)与其他类型的AKI有潜在的鉴别诊断价值, 本试验对于以上三种尿液中生物标志物对于肝硬化合并AKI人群中ATN的诊断效能及诊断临界值行进一步研究, 并且发现2项不同指标的联合能增加对于ATN的鉴别诊断效能, 改善患者预后, 值得进一步探究及临床推广。

文献来源: 龚艳清, 赵莹, 贾艳会, 李漫, 江勇. 尿液NGAL、KIM-1、TFF3联合检测对肝硬化患者急性肾小管坏死的诊断价值. *世界华人消化杂志* 2023; 31(19): 808-815

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i19/808.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i19.808>

0 引言

急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)在住院的肝硬化患者发病率可达19%-20%, 与患者预后不良相关, 死亡率极高^[1,2], 主要分为肾前性氮质血症(prerenal azotemia, PRA)、肝肾综合征急性肾损伤型(hepatorenal syndrome-AKI, HRS-AKI)和急性肾小管坏死(acute tubular necrosis, ATN)三种类型, 对于不同类型AKI的鉴别尤其对于结构性肾损伤ATN的鉴别仍是选择有效治疗方式及改善预后的重要因素, 也是临床亟待解决的问题, 因为ATN预后最差, 严重的ATN需肾脏代替治疗, 若在疾病早期错

误的判断为PRA及HRS-AKI, 可能错误的选择大量扩容或血管收缩剂的治疗, 对ATN无效, 容易错过治疗时机, 造成不可逆的肾功能损伤, 增加医疗负担提升死亡率, 因此, 早期鉴别ATN对于选择正确的治疗时机和措施十分重要。

然而, 目前尚无鉴别肝硬化患者ATN的无创诊断方法, 现有的无创手段是基于一些尿液生物标志物, 包括尿钠浓度、尿白蛋白(Albumin)或尿钠排泄分数(FeNa)^[3]等, 准确性较低。在国际腹水俱乐部2015年指南(revised consensus recommendations of the International Club of Ascites, ICA2015)^[4]中, AKI仍然是根据血清肌酐的变化来诊断的。然而, 血清肌酐受非肾脏因素的影响, 更不能确定肝硬化AKI的病因, ICA2015指南提出有望探索一些新的生物标记物来解决上述问题。先前的实验研究证实, 尿液中性粒细胞膜脂酶相关脂质运载蛋白(neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL)在鉴别ATN与其他类型AKI中起重要作用^[5], 肾损伤因子-1(kidney injury molecule-1, KIM-1)和三叶因子3(trefoil factor 3, TFF3)已被美国食品和药物管理局和欧洲药品管理局定为高度敏感和特异性的尿液生物标志物, 在临床前研究和临床试验中监测药物性肾损伤^[6], 既往研究表明尿KIM-1和TFF3在肝硬化合并AKI患者中ATN的识别中起重要作用^[7], 但报道较少。本研究旨在探讨尿液中NGAL、KIM-1、TFF3在肝硬化合并急性肾损伤患者急性肾小管坏死中的鉴别诊断价值。

以前对肝硬化AKI患者的这些生物标志物的研究只关注单一标志物的价值。但单一指标的敏感性和特异性较低, 暂时无法进入临床应用。许多研究表明^[8], 两项或两项以上指标的联合检测可以提高诊断的敏感性和特异性。然而, 指标联合对肝硬化患者ATN的诊断价值研究较少。本研究旨在探讨两种生物标志物的结合在ATN与其他类型AKI的鉴别诊断中的价值。报告内容如下。

1 材料和方法

1.1 材料 本试验纳入了2021-05/2023-01连续住院于天津市第三中心医院内科及天津医科大学第二医院的682例肝硬化患者, 根据排除标准排除492例患者, 其中因感染因素排除252例, 其次慢性肾脏病的患者共69例, 再次为无既往资料的62例, 其他有恶性占位的36例, 死亡的39例, 其他原因34例, 最终选取肝硬化失代偿期患者190例, 包括108例AKI患者及82例非AKI患者, AKI患者中包括33例PRA, 27例HRS-AKI及48例ATN。按照ICA2015指南^[4]对肝硬化中AKI及PRA进行诊断, 按照2019年提出的对于ICA2015的补充更新共识^[9]确诊HRS-AKI, AKI的鉴别诊断和治疗依据指南的规范给予治疗, 并个体化调整。

ATN的诊断标准: 同前人研究^[10], 结合了临床及实验室数据, 满足以下4个标准中的3个: (1)滤过钠排泄分数(fraction excretion of urine sodium, FeNa)>2%, (2)尿渗透压<400 mOsm/L, (3)尿钠>40 mEq/L, (4)存在休克或使用肾毒性药物。

纳入标准: (1)入院的失代偿期肝硬化病人; (2)签知情同意书, 通过伦理委员会的审核; (3)有3 mo内肌酐的基础资料; (4)年龄大于18岁。

排除标准: (1)有肝肾移植病史或透析治疗病史; (2)晚期慢性肾脏病(肌酐基础值 ≥ 4 mg/dL); (3)恶性肿瘤; (4)感染, 括泌尿系统感染、原肺炎、自发性腹膜炎、肠道感染等; (5)消化性溃疡或炎症性肠病的患者。

1.2 方法 患者资料收集记录: 基础疾病、肝硬化病因、并发症情况、年龄、性别、肝肾功能、凝血常规、Child-Pugh评分, MELD评分等。详见表1。

标本采取与保存: AKI组患者在首次诊断为AKI后的24 h内及第3天, 非AKI组在入院后的24 h内健康体检者在体检当天, 取晨尿10 mL, 标本离心10 min(1000 rpm), 上清液在-80℃冰箱保存。

标本的检测: AKI组用发生AKI后第3天的尿标本检测NGAL, 用发生AKI后24 h内尿标本检测TFF3及KIM-1, NGAL的利用乳胶增强免疫透射比浊法在天津市第三中心医院及天津医科大学第二医院检验科生化室于8200全自动生化分析仪上进行测定。采用ELISA法(R&D Systems, Minneapolis, USA)在天津医科大学第二医院临床检验科免疫科检测尿液中的KIM-1和TFF3。

统计学处理 所用数据通过SPSS 2.0分析。满足或接近正态分布的计量用平均数 $\pm$ 标准差(mean $\pm$ SD)表示, 两组间比较采用 t 检验, 多组间比较采用单因素方差分析, 非正态分布计量用中位数及四分位数表示, 两组间比较采用Wilcoxon秩和检验, 多组间比较采用Kruskal-Wallis秩和检验, 分类变量以例(%)表示, 组间用卡方检验 χ^2 比较, 显著性用^a $P<0.05$ 或^b $P<0.001$ ($P>0.05$ 不注)。如同一表中另有一套 P 值, 则用^c $P<0.05$ 和^d $P<0.001$; 第三套为^e $P<0.05$ 和^f $P<0.001$ 等; 第四套为^g $P<0.05$ 和^h $P<0.001$ 等; 用受试者工作特征(receiver operating characteristic curve, ROC)曲线探究诊断效能、诊断截断值, 曲线下面积(area under the curve, AUC)值越接近1, 诊断价值越高。

2 结果

2.1 ATN组与其他类型AKI组间基本资料及生物标志物水平比较 ATN组与其他类型AKI组患者的年龄平均值、男性比率、基础疾病情况、肝硬化病因情况在两组间差异无统计学意义, ATN组有较差的生化(肝

肾功)指标, 腹水发生率明显高于其他类型AKI组。通过Wilcoxon检验发现尿NGAL、尿KIM-1及尿TFF3在ATN组均高于其他类型AKI组, 两组间差异均具有统计学意义。详见表1。

2.2 不同类型AKI组间生物标志物水平比较 本试验进一步分析不同病因AKI患者中生物标志物表达的情况, 并与未发生AKI的肝硬化患者(非AKI组)及健康体检者进行比较, 通过Kruskal-Wallis秩和检验发现, 尿NGAL、尿TFF3及尿KIM-1在健康体检者及非AKI组中无表达差异, 尿NGAL和尿TFF3在任何类型AKI组中浓度均明显大于非AKI组, 差异均有统计学意义, 但尿KIM-1在PRA及HRS-AKI组患者中表达水平与非AKI组相比, 差异无统计学意义。进一步通过两两成对比较发现, 3个指标在HRS组与PRA组表达差异均无统计学意义, 且部分数值存在重叠, 而两个指标在ATN组中数值明显大于PRA组及HRS组, 差异均有统计学意义, 详见表2。

2.3 生物标志物对于ATN的诊断价值 本试验进一步利用ROC曲线评估生物指标对于肝硬化合并AKI患者中ATN的诊断价值, 探究其诊断截断值, 并与临床现有的常用的评估肾功能指标(FeNa及尿Albumin)进行对比, 3个指标的总诊断效能均高于FeNa及尿Albumin, 诊断价值最高的是尿NGAL, AUC是0.902, 诊断临界值为271.80 $\mu\text{g/g Cr}$ 时, 敏感度为81.3%, 特异性为85.0%。其次, 指标组合可提高鉴别诊断能力, 其中尿NGAL联合尿TFF3的诊断能力最强(AUC = 0.933), 其次是uNGAL联合uKIM-1(AUC = 0.918), 均高于FeNa%及尿白蛋白, 详见表3, ROC曲线图见图1。

3 讨论

AKI是失代偿期肝硬化及慢加急性肝衰竭的常见并发症, 常提示死亡率高且临床预后差, 及时准确地鉴别AKI的类型, 对于指导治疗及改善预后十分重要, 尤其是如何早期识别结构性肾损伤ATN仍然是临床亟待解决的问题, 目前还没有一种广泛应用的无创诊断手段可以单独实现, 前期研究显示, 尿NGAL对于鉴别ATN有一定的临床价值, 但其诊断临界值仍需经过更多研究的验证, 且其诊断效能有限, 不能作为诊断ATN的金标准, 如何进一步提高尿NGAL的临床诊断效能对于疾病的治疗有重大意义。本研究发现, 尿NGAL对于ATN的诊断效能卓越, AUC为0.902。截止值为271.8 $\mu\text{g/g Cr}$ 时, 敏感性为0.813, 特异性为0.85。试验还显示, 其他指标如尿TFF3和尿KIM-1对ATN也具有较高的鉴别诊断价值, 令人兴奋的是其中指标组合可提高鉴别诊断能力, 其中尿NGAL联合尿TFF3的诊断能力最强(AUC = 0.933, 敏感性为0.854, 特异度为0.883)。

Gambino和Piano等^[11]2022年在意大利的单中心研究中证实尿NGAL可以区分ATN(1162 ng/mL)和非ATN(PRA、HRS-AKI和混合型AKI依次为87、111和109 ng/mL), $P < 0.001$), 诊断最佳截断点为220 ng/mL (AUC = 0.854, 灵敏度为89%, 特异性为78%)。另外两项单中心研究也得出了类似的结果, 分别为Huelin^[10]等人2019年在西班牙巴塞罗那对320名肝硬化合并AKI患者的研究, 研究证实发生AKI第3天的尿NGAL对ATN的鉴别诊断效能最佳, 诊断阈值为220 $\mu\text{g/g Cr}$ [AUC = 0.87, (95%CI: 0.78-0.95)]。另一项研究为2021年Allegretti等人^[12]在马萨诸塞州波士顿的研究, 研究显示尿NGAL对ATN的诊断临界值为244 $\mu\text{g/g Cr}$ [AUC = 0.762, (95%CI: 0.682-0.842)]。本试验也表明尿NGAL区分ATN与其他类型的AKI(包括PRA和HRS-AKI)的能力优异, 临界值在271.8 $\mu\text{g/g Cr}$ 时, AUC为0.902, 敏感性为0.813, 特异性为0.85, 与近期的类似研究结果相比非常相似甚至诊断效能更佳, 结果优于以往的研究, 可能是由于总结了前人研究的经验及教训, 将尿NGAL用尿肌酐校正后进行验证, 且选取了发生AKI后的第3天的尿标本进行试验, 同时排除了感染在试验中的干扰^[13], 此外, 试验结果的不同可能与人群不同、样本量过小、检测方法不同相关, 但总而言之, 不同国家、人群及不同检测方法得出试验结果的一致性表明, NGAL在不同国家和不同肝硬化人群中对于ATN具有良好和可靠的诊断性能^[14]。

KIM-1是一种跨膜蛋白, 在正常肾组织中几乎不表达, 但在肾小管损伤时在近曲小管内皮细胞中明显表达, 前期研究证实其作为AKI早期诊断的新型生物标志物具有明显的优势^[15], 而且KIM-1有很强的特异性, 在身体其他器官中很少表达, 同时又具有很高的稳定性, 使其易于在尿液中检测到, 因此其在肾脏中潜在的临床价值值得进一步探究^[16], 既往研究显示, 尿KIM-1在ATN的识别中起重要作用, Belcher等^[17]研究了尿KIM-1对于肝硬化合并AKI中ATN的有一定的鉴别作用, AUC = 0.639, Ariza等^[18]研究发现尿KIM-1在肝硬化合并AKI患者中的ATN的有一定鉴别诊断作用, AUC为0.704, 敏感性为67%, 特异度为74%。本试验中发现尿KIM-1对于ATN的鉴别诊断作用不容忽视, AUC = 0.821, 敏感性及特异度均大于80%, 有潜在的临床价值, 值得进一步研究。

自TFF3被发现以来, 其在临床中可能发挥的作用一直是研究者关注的焦点之一, 大量临床研究结果表明, TFF3在肿瘤的发生及发展中发挥重要意义^[19], 随着人们对TFF3生物学效应的关注, 其在肾脏学领域的应用得到的关注越来越广泛^[20,21], 前期研究表明^[18], TFF3在肝硬化合并AKI中对于ATN有较好的诊断效能, AUC = 0.824, 敏感度为75%, 特异性为81%, 截断点为3040 $\mu\text{g/g Cr}$ 。但

表 1 ATN组与其他类型AKI组间资料对比及生物标志物水平比较

生物标志物	ATN(<i>n</i> = 48)	其他类型AKI(<i>n</i> = 60)	<i>P</i>
年龄(岁)	62 ± 11	63 ± 10	0.060
男性比例(<i>n</i> (%))	27(56.3)	34(56.7)	0.132
合并症(<i>n</i> (%))			
高血压	13(27.1)	18(30.0)	0.842
糖尿病	13(27.1)	19(31.7)	0.810
冠心病	8(16.7)	11(18.3)	0.098
肝硬化病因(<i>n</i> (%))			
病毒性肝炎	22(45.8)	27(45.0)	0.172
酒精性肝病	11(22.9)	12(20.0)	0.145
病毒合并酒精性肝病	5(10.4)	8(13.3)	0.390
非酒精性脂肪性肝病	5(10.4)	6(10.0)	0.270
自身免疫性肝病	4(8.3)	5(8.3)	0.472
其他	1(2.0)	2(3.3)	0.069
肝硬化并发症(<i>n</i> (%))			
腹水	36(75.0)	24(40.0)	0.005
肝性脑病	5(10.4)	10(16.7)	0.155
胃肠道出血	20(41.7)	31(51.7)	0.093
肾脏指标			
肌酐(μmol/L)	214.23 ± 88.07	156.43 ± 39.41	<0.001
尿素氮(mmol/L)	23.81 ± 8.83	18.10 ± 6.09	<0.001
肾小球滤过率(mL/min)	69(60–102)	80(50–94)	0.090
尿钠排泄分数(%)	2.1(0.8–2.5)	0.5(0.3–2.1)	<0.001
尿白蛋白(mg/dL)	73(48–94)	26(23–60)	<0.001
肝脏指标			
白蛋白(g/L)	28.23 ± 4.10	30.02 ± 7.56	0.120
总胆红素(μmol/L)	107.10 ± 53.16	47.32 ± 169.31	0.182
国际标准化比值	1.554 ± 0.52	1.70 ± 0.79	0.352
凝血酶原活动度(%)	41 ± 17.87	58.40 ± 26.40	0.873
Child–Pugh评分	10.72 ± 3.32	9.80 ± 2.54	0.071
钠(mmol/L)	130.12 ± 4.12	130.32 ± 8.21	0.132
MELD评分	30 ± 8.5	25 ± 4.8	<0.001
尿NGAL(ug/g Cr)	371.8(227.8–821.7)	69.4(49.4–196.1)	<0.001
尿KIM-1(ug/g Cr)	1.69(1.23–2.64)	1.02(0.73–1.13)	<0.001
尿TFF3(ug/g Cr)	5421(4585–6338)	2377 (1652–3425)	<0.001

ATN组 vs 其他类型AKI组. 通过取平均值 ± 标准差或中位数(四分位数)的方法得到不同资料或生物标志物的值. ATN: 急性肾小管坏死; AKI: 急性肾损伤; NGAL: 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白; KIM-1: 肾损伤因子-1; TFF3: 三叶因子3.

相关的研究较少, 其升高机制不仅与与肾小管损伤相关, 更可能与炎症及肾小管修复再生相关^[21], 与NGAL及KIM-1的升高机制不尽相同, 值得临床进一步探究. 本研究中, 尿TFF3对于肝硬化合并AKI患者中ATN的鉴别诊断有一定价值, AUC = 0.807, 特异度为85.0%, 敏感度为79.2%. TFF3可能成为AKI新的生物标志物, 其应用及作用机制仍需在多中心前瞻性临床研究中进一步探索.

考虑到单一实验室生物标志物的诊断效果有限, 仍不能作为临床鉴别ATN的金标准, 既往研究显示^[17], 多项指标的联合能提高对于肝硬化合并AKI中ATN的诊断

的准确性, 且考虑到临床医生的检查习惯及医疗成本, 本研究联合两项指标分析对ATN患者的诊断价值. 本试验结果显示, 两项指标联合能进一步提高单个指标对于肝硬化患者中ATN的诊断效能, 其中尿NGAL+尿TFF3诊断效能最高, AUC为0.933, 敏感度为85.4%, 特异度为88.3%, 明显提升了单个指标的诊断效能, 其原因可能为两项指标的升高机制不同, 不同机制的指标间联合可进一步提升诊断效能, 但需更多研究的验证, 且TFF3与肾小管上皮细胞修复相关^[22], 其最佳的检测时限需进一步探究. 总之, TFF3在肝硬化合并AKI患者中的作用值得进

表 2 不同类AKI组间生物标志物水平比较

尿生物标志物	健康(<i>n</i> = 23)	非AKI(<i>n</i> = 82)	PRA(<i>n</i> = 33)	HRS-AKI(<i>n</i> = 27)	ATN(<i>n</i> = 48)
NGAL(ug/g Cr)	19.3(6.6–36.4)	23.4(9.9–40.9)	68.7(50.1–144.2) ^{b,d}	80.0(48.4–212.6) ^{b,d}	371.8(227.8–821.7) ^{b,d,f,h}
KIM-1(ug/g Cr)	0.72(0.13–1.36)	0.67(0.18–1.53)	1.02(0.64–1.10)	1.07(0.83–1.81)	1.69(1.23–2.64) ^{b,d,f,h}
TFF3(ug/g Cr)	323(183–429)	373(189–532)	2592(1794–3368) ^{b,d}	1993(1207–4289) ^{b,d}	5421(4585–6338) ^{b,d,f,h}
尿钠排泄分数%			0.5(0.3–2.1)	0.5(0.4–2.1)	2.1(0.8–2.5) ^{f,g}
白蛋白(mg/dL)			25(22–34)	29(24–89)	73(48–94) ^{e,g}

非AKI组 vs PRA组 vs HRS-AKI组 vs ATN组. 通过取平均值 ± 标准差或中位数(四分位数)的方法得到不同生物标志物的值, ^b*P* < 0.001, 相同指标与健康组比较; ^d*P* < 0.001, 相同指标与非AKI组比较; ^e*P* < 0.05, ^f*P* < 0.001, 相同指标与PRA组比较; ^g*P* < 0.05, ^h*P* < 0.001, 相同指标与HRS组比较. NGAL: 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白; KIM-1: 肾损伤因子-1; TFF3: 三叶因子3; AKI: 急性肾损伤; PRA: 肾前性氮质血症; HRS-AKI: 肝肾综合征急性肾损伤型; ATN: 急性肾小管坏死.

表 3 诊断ATN的ROC曲线

生物标志物	AUC	<i>P</i>	截断点	特异度	敏感性	约登
尿NGAL(ug/g Cr)	0.902	<0.001	217.8	85.0%	81.3%	0.663
尿KIM-1(ug/g Cr)	0.821	<0.001	1.19	81.7%	81.3%	0.630
尿TFF3(ug/g Cr)	0.807	<0.001	4428	85.0%	79.2%	0.642
尿NGAL+尿TFF3	0.933	<0.001		88.3%	85.4%	0.737
尿NGAL+尿KIM-1	0.918	<0.001		85.0%	85.4%	0.704
尿KIM-1+尿TFF3	0.810	<0.001		80.0%	85.4%	0.654
尿钠排泄分数(%)	0.708	<0.001	1.05	65.0%	75.0%	0.400
尿白蛋白(mg/dL)	0.756	<0.001	38.5	73.3%	87.5%	0.608

ATN: 急性肾小管坏死; ROC: 受试者工作特征曲线; NGAL: 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白; KIM-1: 肾损伤因子-1; TFF3: 三叶因子3; AUC: 曲线下面积.

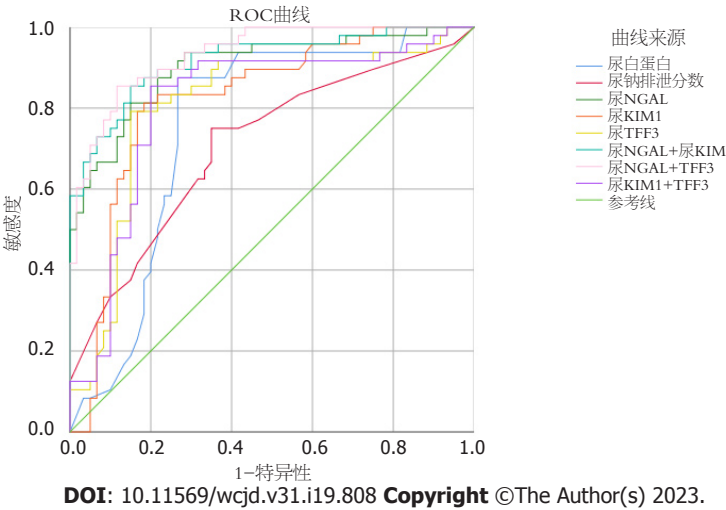


图 1 生物标志物的ROC曲线图. 尿NGAL: 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白, AUC: 曲线下面积 = 0.902; 尿KIM-1: 肾损伤因子-1, AUC = 0.821; 尿TFF3: 三叶因子3, AUC = 0.807; 尿NGAL+尿KIM-1, AUC = 0.918; 尿NGAL+尿TFF3, AUC = 0.933; 尿KIM-1+尿TFF3, AUC = 0.810; 尿白蛋白, AUC = 0.756; 尿钠排泄分数, AUC = 0.708. ROC曲线: 受试者工作特征曲线; NGAL: 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白; KIM-1: 肾损伤因子-1; TFF3: 三叶因子3; AUC: 曲线下面积.

一步研究.

本实验的创新之处在于: 采用不同指标的联合检测

进行联合检测, 不同于以往研究中单纯血液或尿液中指标

的检测, 进一步提升现在指标的诊断效能. 本实验的

局限性在于样本量过小, 且以血清肌酐等现有临床指标作为参考和诊断标准导致统计结果存在偏差。

近年来, 新型肾脏标志物在肝硬化合并AKI患者的诊断、鉴别诊断、预后及治疗应答预测方面显示出广阔的前景。大量研究证实, 尿NGAL、尿KIM-1及尿TFF3等生物标志物能有效区分肝硬化人群中ATN与其他类型AKI, 其中尿NGAL研究最多且证实能进入临床应用的希望最大, 但尽管取得了一些成果, 仍需多中心、大样本的临床试验, 此外, 两项指标或多项指标联合检测对于肝硬化人群中ATN鉴别诊断的潜在价值不容忽视, 有待进一步研究。总之, 新的肾脏生物标志物有望成为肝硬化患者中对于不同类型AKI, 尤其对于结构性肾损伤的鉴别手段, 对于改善疾病预后及节约医疗成本有望起到重要作用。

4 结论

总之, 亟需新的生物标记物用于肝硬化AKI的诊断及鉴别诊断, 尿NGAL、TFF3、KIM-1及指标间联合对于鉴别肝硬化中ATN与其他类型AKI有重要的临床价值, 值得进一步研究及临床推广。

文章亮点

实验背景

急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是失代偿期肝硬化常见的并发症, 预后较差且死亡率高, 临床上早期识别结构性肾损伤急性肾小管坏死(acute tubular necrosis, ATN)对于治疗方案的选择及改善预后十分重要, 前期研究显示, 尿液中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL)对于鉴别ATN有良好的效能, 但其诊断临界值仍需经过更多研究的验证, 此外, 三叶因子3(trefoil factor 3, TFF3)及肾损伤因子-1(kidney injury molecule-1, KIM-1)是近年来在肝硬化合并AKI中较为关注的生物标志物, 对于ATN与其他类型的AKI也有潜在的鉴别诊断价值, 本试验进一步探究上述生物标志物及两项指标联合检测在肝硬化合并AKI患者中对于ATN的鉴别诊断效能。

实验动机

本试验在多项国内外研究的基础上, 探讨NGAL、TFF3、KIM-1及指标间两两联合检测成为早期鉴别肝硬化合并AKI患者中ATN生物标志物。

实验目标

探讨NGAL、KIM-1、TFF3及2项指标间联合检测在肝硬化合并AKI患者中对于ATN的鉴别诊断价值, 为临床

的早期诊断及治疗探究新型指标, 改善患者预后。

实验方法

选取失代偿期肝硬化患者190例, 其中合并AKI患者108例, 根据AKI病因分成不同亚组, 包括33例肾前性氮质血症, 27例肝肾综合征急性肾损伤型及48例ATN, 探讨血尿NGAL、TFF3、KIM-1及指标间联合检测对于ATN的鉴别作用。

实验结果

尿NGAL对于肝硬化合并AKI患者中ATN的鉴别诊断价值较高, 受试者工作曲线下面积(area under the curve, AUC)是0.902, 诊断临界值为271.8 ng/mL时, 敏感度为81.3%, 特异性为85.0%。指标组合可提高鉴别诊断能力, 其中尿NGAL联合尿TFF3的诊断能力最强(AUC = 0.933, 敏感度为85.4%, 特异性为88.3%)。

实验结论

本试验发现NGAL对于鉴别肝硬化合并AKI患者中ATN与其他类型AKI也有重要价值, 且指标间联合检测可提高诊断能力, 为临床的诊治提供新的思路。

展望前景

本试验的为单中心研究, 样本量偏小, 且以血肌酐而非肾脏穿刺作为AKI的诊断标准, 存在与实际情况相悖的可能, 存在明显局限性, 未来需进一步增加样本量, 多中心研究, 探究生物标志物及指标间联合在临床中的应用价值。

5 参考文献

- Desai AP, Knapp SM, Orman ES, Ghabril MS, Nephew LD, Anderson M, Ginès P, Chalasani NP, Patidar KR. Changing epidemiology and outcomes of acute kidney injury in hospitalized patients with cirrhosis - a US population-based study. *J Hepatol* 2020; 73: 1092-1099 [PMID: 32387698 DOI: 10.1016/j.jhep.2020.04.043]
- Francoz C. Acute kidney injury in cirrhosis: An immediate threat but also a ticking time bomb. *J Hepatol* 2020; 72: 1043-1045 [PMID: 32197803 DOI: 10.1016/j.jhep.2020.02.015]
- Gowda YHS, Jagtap N, Karyampudi A, Rao NP, Deepika G, Sharma M, Gupta R, Tandan M, Ramchandani M, John P, Kulkarni A, Kumar P, Bhaware B, Turpati MV, Reddy DN. Fractional Excretion of Sodium and Urea in Differentiating Acute Kidney Injury Phenotypes in Decompensated Cirrhosis. *J Clin Exp Hepatol* 2022; 12: 899-907 [PMID: 35677524 DOI: 10.1016/j.jceh.2021.09.019]
- Angeli P, Gines P, Wong F, Bernardi M, Boyer TD, Gerbes A, Moreau R, Jalan R, Sarin SK, Piano S, Moore K, Lee SS, Durand F, Salerno F, Caraceni P, Kim WR, Arroyo V, Garcia-Tsao G; International Club of Ascites. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *Gut* 2015; 64: 531-537 [PMID: 25631669 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308874]
- Allegretti AS. NGAL in AKI and cirrhosis-Ready for prime time? *Hepatology* 2023; 77: 1472-1474 [PMID: 36169601 DOI: 10.1002/hep.32807]

- 6 Griffin BR, Faubel S, Edelstein CL. Biomarkers of Drug-Induced Kidney Toxicity. *Ther Drug Monit* 2019; 41: 213-226 [PMID: 30883514 DOI: 10.1097/FTD.0000000000000589]
- 7 Lee HA, Seo YS. Current knowledge about biomarkers of acute kidney injury in liver cirrhosis. *Clin Mol Hepatol* 2022; 28: 31-46 [PMID: 34333958 DOI: 10.3350/cmh.2021.0148]
- 8 Lei L, Li LP, Zeng Z, Mu JX, Yang X, Zhou C, Wang ZL, Zhang H. Value of urinary KIM-1 and NGAL combined with serum Cys C for predicting acute kidney injury secondary to decompensated cirrhosis. *Sci Rep* 2018; 8: 7962 [PMID: 29784944 DOI: 10.1038/s41598-018-26226-6]
- 9 Angeli P, Garcia-Tsao G, Nadim MK, Parikh CR. News in pathophysiology, definition and classification of hepatorenal syndrome: A step beyond the International Club of Ascites (ICA) consensus document. *J Hepatol* 2019; 71: 811-822 [PMID: 31302175 DOI: 10.1016/j.jhep.2019.07.002]
- 10 Huelin P, Solà E, Elia C, Solé C, Risso A, Moreira R, Carol M, Fabrellas N, Bassegoda O, Juanola A, de Prada G, Albertos S, Piano S, Graupera I, Ariza X, Napoleone L, Pose E, Filella X, Morales-Ruiz M, Rios J, Fernández J, Jiménez W, Poch E, Torres F, Ginès P. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin for Assessment of Acute Kidney Injury in Cirrhosis: A Prospective Study. *Hepatology* 2019; 70: 319-333 [PMID: 30810244 DOI: 10.1002/hep.30592]
- 11 Gambino C, Piano S, Stenico M, Tonon M, Brocca A, Calvino V, Incicco S, Zeni N, Gagliardi R, Cosma C, Zaninotto M, Burra P, Cillo U, Basso D, Angeli P. Diagnostic and prognostic performance of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients with cirrhosis and acute kidney injury. *Hepatology* 2023; 77: 1630-1638 [PMID: 36125403 DOI: 10.1002/hep.32799]
- 12 Allegretti AS, Parada XV, Endres P, Zhao S, Krinsky S, St Hillien SA, Kalim S, Nigwekar SU, Flood JG, Nixon A, Simonetto DA, Juncos LA, Karakala N, Wadei HM, Regner KR, Belcher JM, Nadim MK, Garcia-Tsao G, Velez JCQ, Parikh SM, Chung RT; HRS-HARMONY study investigators. Urinary NGAL as a Diagnostic and Prognostic Marker for Acute Kidney Injury in Cirrhosis: A Prospective Study. *Clin Transl Gastroenterol* 2021; 12: e00359 [PMID: 33979307 DOI: 10.14309/ctg.0000000000000359]
- 13 Xu MJ, Feng D, Wu H, Wang H, Chan Y, Kolls J, Borregaard N, Porse B, Berger T, Mak TW, Cowland JB, Kong X, Gao B. Liver is the major source of elevated serum lipocalin-2 levels after bacterial infection or partial hepatectomy: a critical role for IL-6/STAT3. *Hepatology* 2015; 61: 692-702 [PMID: 25234944 DOI: 10.1002/hep.27447]
- 14 Allegretti AS, Solà E, Ginès P. Clinical Application of Kidney Biomarkers in Cirrhosis. *Am J Kidney Dis* 2020; 76: 710-719 [PMID: 32622560 DOI: 10.1053/j.ajkd.2020.03.016]
- 15 Xiao Z, Huang Q, Yang Y, Liu M, Chen Q, Huang J, Xiang Y, Long X, Zhao T, Wang X, Zhu X, Tu S, Ai K. Emerging early diagnostic methods for acute kidney injury. *Theranostics* 2022; 12: 2963-2986 [PMID: 35401836 DOI: 10.7150/thno.71064]
- 16 Zou C, Wang C, Lu L. Advances in the study of subclinical AKI biomarkers. *Front Physiol* 2022; 13: 960059 [PMID: 36091391]
- 17 Belcher JM, Sanyal AJ, Peixoto AJ, Perazella MA, Lim J, Thiessen-Philbrook H, Ansari N, Coca SG, Garcia-Tsao G, Parikh CR; TRIBE-AKI Consortium. Kidney biomarkers and differential diagnosis of patients with cirrhosis and acute kidney injury. *Hepatology* 2014; 60: 622-632 [PMID: 24375576 DOI: 10.1002/hep.26980]
- 18 Ariza X, Solà E, Elia C, Barreto R, Moreira R, Morales-Ruiz M, Graupera I, Rodríguez E, Huelin P, Solé C, Fernández J, Jiménez W, Arroyo V, Ginès P. Analysis of a urinary biomarker panel for clinical outcomes assessment in cirrhosis. *PLoS One* 2015; 10: e0128145 [PMID: 26042740 DOI: 10.1371/journal.pone.0128145]
- 19 周秀枝, 刘萍, 郭海荣, 裴志龙, 张丽娜. 三叶因子3在肿瘤中的研究进展. *中西医结合心血管病杂志* 2018; 6: 19
- 20 Anand S, Bajpai M, Khanna T, Kumar A. Urinary biomarkers as point-of-care tests for predicting progressive deterioration of kidney function in congenital anomalies of kidney and urinary tract: trefoil family factors (TFFs) as the emerging biomarkers. *Pediatr Nephrol* 2021; 36: 1465-1472 [PMID: 33420628 DOI: 10.1007/s00467-020-04841-8]
- 21 Yamanari T, Sugiyama H, Tanaka K, Morinaga H, Kitagawa M, Onishi A, Ogawa-Akiyama A, Kano Y, Mise K, Ohmoto Y, Shikata K, Wada J. Urine Trefoil Factors as Prognostic Biomarkers in Chronic Kidney Disease. *Biomed Res Int* 2018; 2018: 3024698 [PMID: 29850501 DOI: 10.1155/2018/3024698]
- 22 Zwaini Z, Alammari D, Byrne S, Stover C. Mode of Proximal Tubule Damage: Differential Cause for the Release of TFF3? *Front Immunol* 2016; 7: 122 [PMID: 27066010 DOI: 10.3389/fimmu.2016.00122]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



利那洛肽联合聚乙二醇方案在慢性便秘患者肠道准备中的前瞻性随机对照研究

吴利敏, 徐昌隆, 夏宣平, 卢光荣

吴利敏, 徐昌隆, 夏宣平, 卢光荣, 温州医科大学附属第二医院消化内科 浙江省温州市 325000

吴利敏, 主治医师, 研究方向为消化系统常见疾病及消化内镜诊疗.

基金项目: 浙江省自然科学基金项目, No. LY20H180010; 温州市基础性科研项目, No. Y2020284.

作者贡献分布: 课题设计和数据分析由卢光荣完成; 临床资料整理和文章起草由吴利敏完成; 病例选择、文章修改和审阅由徐昌隆和夏宣平完成.

通讯作者: 卢光荣, 副主任医师, 325000, 浙江省温州市龙湾区温州大道东段1111号, 温州医科大学附属第二医院消化内科. 290636246@qq.com

收稿日期: 2023-08-24

修回日期: 2023-09-11

接受日期: 2023-09-18

在线出版日期: 2023-10-08

Linacotide combined with polyethylene glycol regimen for bowel preparation in patients with chronic constipation: A prospective randomized controlled study

Li-Min Wu, Chang-Long Xu, Xuan-Ping Xia, Guang-Rong Lu

Li-Min Wu, Chang-Long Xu, Xuan-Ping Xia, Guang-Rong Lu, Department of Gastroenterology, The Second Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325000, Zhejiang Province, China

Supported by: Natural Science Foundation of Zhejiang Province, No. LY20H180010; Basic Scientific Research Projects of Wenzhou City, No. Y2020284.

Corresponding author: Guang-Rong Lu, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, The Second Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, No. 1111 East Section of Wenzhou Avenue, Longwan District, Wenzhou 325000, Zhejiang Province, China. 290636246@qq.com

Received: 2023-08-24

Revised: 2023-09-11

Accepted: 2023-09-18

Published online: 2023-10-08

Abstract BACKGROUND

The standard of bowel preparation sometimes is not met by using the 3 L polyethylene glycol electrolyte (PEG) method in patients with chronic constipation, which significantly impacts the diagnosis of colorectal diseases. Linacotide can be utilized for the treatment of chronic idiopathic constipation. It is worth investigating whether linacotide combined with 3 L PEG regimen can further optimize intestinal preparation in patients with chronic constipation.

AIM

To evaluate the efficacy and comfort of linacotide combined with PEG for bowel preparation in patients with chronic constipation by comparing with PEG.

METHODS

From July 2021 to December 2022, 120 patients with chronic constipation who underwent colonoscopy at the Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University were selected as research subjects. Using the random number table method, the patients were randomly divided into either a control group or an observation group. Both groups were given 3 L PEG and methylene silicone oil, and the observation group was additionally given three linacotide capsules. The score of Boston Bowel Preparation Scale (BBPS), colonoscopy entry time, the detection rate of polyps or adenomas, and the incidence of adverse reactions were compared between two groups. Independent sample *t* test and χ^2 test were used for statistical comparisons.

RESULTS

The BBPS scores of the right segment, the middle segment, and the left segment, as well as the BBPS score of the overall bowel were higher in the observation group ($P < 0.05$). The colonoscopy entry time was shorter in the observation group ($P < 0.05$). The detection rates of polyps and adenomas (22% [11/50] vs 46% [23/50]; 14% [7/50] vs 32% [16/50]) differed significantly between the control group and observation group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the observation group was significantly shorter than that of the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Compared with the 3 L PEG method, linaclotide combined with 3 L PEG regimen can achieve better bowel preparation effect, reduce the incidence of adverse reactions, and has higher safety, which is worthy of further clinical promotion.

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

Key Words: Linaclotide; Chronic constipation; Bowel preparation; Efficacy

Citation: Wu LM, Xu CL, Xia XP, Lu GR. Linaclotide combined with polyethylene glycol regimen for bowel preparation in patients with chronic constipation: A prospective randomized controlled study. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2023; 31(19): 816-821

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i19/816.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i19.816>

摘要

背景

慢性便秘患者口服3 L聚乙二醇方案有时难以达到肠道准备的标准,严重影响结直肠疾病的诊断。利那洛肽可用于治疗慢性特发性便秘。利那洛肽联合3 L聚乙二醇方案是否可以进一步优化慢性便秘患者的肠道准备方案。

目的

探讨与常规聚乙二醇方案相比,利那洛肽联合聚乙二醇方案,在慢性便秘患者肠道准备中的有效性及舒适性。

方法

纳入2021-07/2022-12在温州医科大学附属第二医院消化内镜中心行结肠镜的120例慢性便秘患者,将其随机平均分为对照组和观察组。对照组采用3 L复方聚乙二醇电解质散(polyethylene glycol electrolyte, PEG)+西甲硅油方案,观察组采用3粒利那洛肽+3 L PEG+西甲硅油。比较两组患者的波士顿肠道准备量表(BBPS)评分、结肠镜进镜时间、肠息肉或腺瘤性息肉检出率及不良反应发生率。统计学比较采用独立样本 t 检验和 χ^2 检验。

结果

观察组的右段、中段、左段评分及BBPS总评分更高,结肠镜进镜时间更短($P < 0.05$)。对照组和观察组肠息肉检出率22%(11/50)比46%(23/50),腺瘤性息肉检出率14%(7/50)比32%(16/50),差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组不良反应发生率低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

结论

利那洛肽联合3 L聚乙二醇方案在慢性便秘患者中能够取得更好的肠道准备效果,可以降低不良反应发生率,安全性较高,值得临床进一步推广。

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

关键词: 利那洛肽; 慢性便秘; 肠道准备; 有效性

核心提要: 关于慢性便秘患者的肠道准备,部分学者采用不同剂量利那洛肽进行干预,我们的研究采用结肠镜前连续3 d服用利那洛肽联合3 L聚乙二醇方案,能够获得较为满意的效果,从患者的依从性和经济效益比来看也比较理想。

文献来源: 吴利敏, 徐昌隆, 夏宣平, 卢光荣. 利那洛肽联合聚乙二醇方案在慢性便秘患者肠道准备中的前瞻性随机对照研究. *世界华人消化杂志* 2023; 31(19): 816-821

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i19/816.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i19.816>

0 引言

结肠镜是筛查和诊断结直肠疾病最重要的手段,而结肠镜检查的质量很大程度上取决于充分的肠道准备。研究提出,慢性便秘是肠道准备不理想的重要危险因素^[1,2]。慢性便秘患者粪便干硬、排便困难、排便次数减少等,常规口服3 L聚乙二醇电解质散(polyethylene glycol electrolyte, PEG)有时难以达到肠道准备所要求的标准,从而严重影响检查效果,甚至导致检查失败。利那洛肽是一种由14个氨基酸组成的鸟苷酸环化酶-C激动剂,目前已在美国和其他30个国家用于治疗慢性特发性便秘和便秘型肠易激综合征(irritable bowel syndrome with constipation, IBS-C)^[3-5]。为进一步优化慢性便秘患者的肠道准备方案,自2021-07/2022-12,我科内镜中心采用3粒利那洛肽+3 L PEG+西甲硅油方案对慢性便秘门诊患者进行结肠镜前的肠道准备,探讨其有效性及舒适性。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 纳入标准: (1)年龄在18岁-70岁之间,且符合罗马

IV功能性便秘的诊断标准; (2)沟通、意识水平正常, 能按照要求完成肠道准备及反馈的患者; (3)检查前3 d到检查结束前未服用其他导泻药。

1.1.2 排除标准: (1)已知的或可能的胃肠梗阻或狭窄、消化道穿孔、严重感染、中毒性巨结肠、炎症性肠病及结肠癌患者; (2)出口梗阻型便秘或因药物、代谢、内分泌或神经性疾病所致的继发性便秘; (3)合并心、肝、肾、肺等重要脏器功能障碍及意识障碍、精神疾病患者; (4)既往有腹部手术史(胆囊切除术、阑尾切除术、剖宫产术、结扎术除外); (5)对本研究用药过敏或不耐受的患者; (6)妊娠期、哺乳期、月经期妇女。

1.1.3 剔除与脱落标准: (1)未按方案进行肠道准备者; (2)数据不完整、不准确、严重不合理者; (3)要求退出研究的患者。

本研究通过温州医科大学附属第二医院伦理委员会审核批准(LCKY2020-400), 所有患者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 样本量的估计: 预计观察组和对照组的肠道准备合格率分别为85%和60%, 设双侧检验水准 $\alpha = 0.05$, 把握度为80%, 查询医学统计学附表得到样本量, 对照组和观察组各48例, 失访以及拒访的情况以20%计算, 总计至少纳入120例研究对象。

1.2.2 分组方法: 患者按照随机数字表以1:1的比例分成对照组和观察组。所有研究者的检查均由同一位且操作1000例以上结肠镜检查的内镜医生完成。内镜检查医生不知晓患者肠道准备方法。

对照组: 所有患者检查前一天少渣饮食, 检查当天禁食。检查前4-6 h, 将PEG于3 L温水中溶开, 3 h内饮用完毕, 随后30 min内服用西甲硅油30 mL。

观察组: 所有患者检查前饮食要求同对照组。检查前两天早餐前30 min服用利那洛肽胶囊290 ug, 检查当天先服用利那洛肽胶囊290 ug, 间隔1 h后, 复方聚乙二醇电解质散及西甲硅油服用方法同对照组。利那洛肽胶囊(290 ug), 商品名: 令泽舒, 生厂商: 阿斯利康制药有限公司。

1.3 观测指标

1.3.1 肠道清洁程度: 将大肠分为右段(盲肠-升结肠)、中段(肝曲-脾曲)和左段(降结肠-直肠), 应用波士顿肠道准备量表(BBPS)评分依据不同清洁程度分为4级(0-3分, 表1)。

1.3.2 结肠镜进镜时间及盲肠插管成功率: 观察两组患者结肠镜操作时间(结肠镜经肛门进镜至回盲部), 保证每例患者退镜时间>6 min。结肠镜插入至回盲部的成功率。

1.3.3 肠息肉及腺瘤性息肉检出率比较: 肠息肉检出率指肠息肉检出者占全部镜检者的比例, 腺瘤性息肉检出率指腺瘤性息肉检出者占全部镜检者的比例。

1.3.4 不良反应发生率: 将患者肠道准备过程中出现的恶心、呕吐、腹胀、腹痛等不良反应记录并计算发生率。为防止相关症状重复记录, 采取合并记录。

统计学处理 采用SPSS 16.0统计学软件进行数据统计分析。计量资料以均数±标准差(mean±SD)表示, 采用写t检验; 计数资料以率(%)表示, 采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 20例患者因未按方案进行肠道准备, 或数据不完整, 或失访被剔除。100例患者按要求完成肠道准备及结肠镜检查。对照组男性23例, 女性27例, 平均年龄(48.9±9.8)岁; 观察组男性24例, 女性26例, 平均年龄(48.3±10.3)岁。两组在年龄和性别构成上差异无统计学意义。

2.2 肠道清洁度比较 对照组在右段、中段、左段BBPS评分及其总评分均低于观察组($P<0.05$), 见表2。

2.3 结肠镜进镜时间及盲肠插管成功率 对照组与观察组的结肠镜进镜时间为[(5.1±0.9) min比(4.2±0.7) min], 差异有统计学意义($P<0.05$)。两组的盲肠插管成功率均为100%。

2.4 肠息肉及腺瘤性息肉检出率 见表3。

2.5 不良反应发生率比较 见表4。

3 讨论

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是我国常见的恶性肿瘤之一, 是导致癌症相关死亡的第四大原因。据估计, 近60%的结肠癌可以通过定期结肠镜检查预防。结直肠腺瘤(colorectal adenoma, CRA)是CRC最主要的癌前疾病, 通常认为结直肠肿瘤主要包括CRC和CRA^[6]。结肠镜作为筛查和诊断结直肠疾病最重要的手段, 已被越来越多的患者所接受。而随着国内各级医院消化内镜设备及技术的普及, 定期结肠镜检查也越来越普遍, 患者检查前的肠道准备亦备受重视。

PEG是目前应用最为广泛的一类肠道清洁剂^[7]。慢性便秘患者的肠道运动、排空能力差, 肠道粪便较多且硬, 导致肠道准备难度明显增加, 采用口服PEG进行肠道准备有时不达标, 难以保证结肠镜观察视野。国内多项研究显示, 慢性便秘是肠道准备不充分的独立危险因素之一^[1,2]。国内有学者研究了咀嚼口香糖或口服橄榄油联合PEG在慢性便秘患者中的肠道准备效果, 但实际肠道清洁效果并不显著, 且不宜在临床应用中推广^[8,9]。一

表 1 波士顿肠道准备量表

评分	描述
0分	无法清除的固体或液体粪便, 整段肠粘膜无法观察
1分	污斑、浑浊液体、残留粪便导致肠粘膜无法观察
2分	肠粘膜观察良好, 但残留少量污斑、浑浊液体、粪便
3分	肠粘膜观察良好, 基本无残留污斑、浑浊液体、粪便

表 2 两组患者的肠道清洁度比较

组别	n	右段BBPS评分	中段BBPS评分	左段BBPS评分	BBPS总评分
对照组	50	1.9 ± 0.4	1.9 ± 0.3	2.3 ± 0.7	6.1 ± 1.0
观察组	50	2.4 ± 0.6	2.5 ± 0.5	2.7 ± 0.5	7.5 ± 0.9
t		-4.427	-7.203	-2.970	-7.592
^a P		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

^aP<0.01, 与对照组比较. BBPS: 波士顿肠道准备量表.

表 3 两组患者息肉检出率比较

组别	肠息肉(n)	肠息肉检出率(%)	腺瘤性息肉(n)	腺瘤性息肉检出率(%)
对照组	11	22%(11/50)	7	14%(7/50)
观察组	23	46%(23/50)	16	32%(16/50)
^a P	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

^aP<0.05, 与对照组比较.

表 4 两组患者不良反应发生率的比较

不良反应	对照组	观察组	χ^2	^a P
恶心、呕吐	10(50)	3(50)	4.332	0.037
腹胀、腹痛	8(50)	2(50)	4.000	0.046

^aP<0.05, 与对照组比较.

些已发表的研究发现, 其他泻药包括渗透剂(如磷酸钠、硫酸钠), 兴奋剂(如番泻叶)和促动力剂(如莫沙必利、伊托必利), 与PEG联合使用可减少PEG溶液的体积, 增加患者的依从性, 但这些研究的价值受到了研究设计缺陷的限制^[10].

利那洛肽是鸟苷酸环化酶C的激动剂, 可提高细胞内cGMP的浓度, 从而增加肠液分泌, 促进肠道蠕动, 降低疼痛神经敏感性, 缓解腹痛^[11]. 多项多中心、随机、双盲、安慰剂对照研究指出, 利那洛肽可显著增加IBS-C患者自主排便频率, 缓解腹部不适症状^[12,13]. 有国外报告指出^[14], 在一个随机的病人群体中, 在视频胶囊内镜前1 h服用290 μg单剂量利那洛肽, 肠道准备质量有了临床上的显著提高, 与发布的标准相比传输时间缩短

了20%. Stein等^[15]亦报道, 与聚乙二醇用于肠道准备相比, 胶囊内镜检查前1 h给予单剂量利那洛肽, 在可视化和运输时间方面同样有效. Zhang等^[16]比较了3种肠道准备方案的肠道清洁度和耐受性, 结果显示290 μg利那洛肽联合2 L PEG在肠道准备的效果与4 L PEG相似, 不良反应率更低. 然而临床上在慢性便秘患者中应用利那洛肽联合PEG方案进行肠道准备的报道较为少见.

本研究结果显示, 观察组的右段、中段、左段BBPS评分及其总评分更高, 结肠镜进镜耗时更短, 结肠息肉及腺瘤性息肉检出率更高($P<0.05$). 表明利那洛肽联合3 L PEG能够取得更好的肠道准备效果, 从而缩短结肠镜检查时间, 并进一步提高腺瘤性息肉检出率. 考虑利那洛肽可增加肠酶-C液分泌, 加快肠道移行, 增加

自主排便频率, 与渗透性泻药PEG联合使用, 可能通过不同的机制发挥肠道清洁作用。观察组中恶心呕吐、腹痛腹胀不良反应率低于的对照组($P<0.05$), 考虑利那洛肽降低痛觉神经的敏感度, 从而提高慢性便秘患者肠道准备的舒适性。与谈涛等^[17]研究结果较为一致。针对慢性便秘患者的肠道准备, 部分学者采用不同剂量的利那洛肽进行干预, 将我们的结果与既往研究进行比较, 结肠镜检查前连续3 d服用利那洛肽联合3 L聚乙二醇方案, 能够获得较为满意的肠道准备, 且从患者的依从性和经济效益比来看, 该方案也是比较理想的。

4 结论

综上所述, 与3 L聚乙二醇方案相比, 利那洛肽联合3 L聚乙二醇方案能够取得更好的肠道准备效果, 降低恶心呕吐、腹痛腹泻等症状的发生率, 且安全性较高, 值得在临床上慢性便秘患者中进一步推广。但本研究尚存在以下不足之处: 这是一项单中心研究, 且患者样本量较小, 未来需要多中心、大样本研究来深入评估这个新方案的使用效果。

文章亮点

实验背景

结肠镜是筛查和诊断结直肠疾病最重要的手段, 而结肠镜检查的质量很大程度上取决于充分的肠道准备。慢性便秘患者常规口服3 L聚乙二醇电解质散有时难以达到肠道准备所要求的标准, 从而严重影响检查效果。

实验动机

优化慢性便秘患者的肠道准备方案, 进一步提高其结直肠病变的检出率。

实验目标

探讨利那洛肽联合聚乙二醇方案在慢性便秘患者肠道准备中的有效性及舒适性。

实验方法

纳入足够数量的慢性便秘患者, 按照随机数字表以1:1的比例分成对照组和观察组。对照组采用3 L PEG+西甲硅油方案, 观察组采用3粒利那洛肽+3 L PEG+西甲硅油。比较两组患者的BBPS评分、结肠镜进镜时间、肠息肉或腺瘤性息肉检出率及不良反应发生率。统计学比较采用独立样本 t 检验和 χ^2 检验。

实验结果

观察组的右段、中段、左段评分及BBPS总评分更高, 结肠镜进镜时间更短。对照组和观察组肠息肉检出率

22%(11/50)比46%(23/50), 腺瘤性息肉检出率14%(7/50)比32%(16/50)。观察组不良反应发生率低于对照组。差异均有统计学意义($P<0.05$)。

实验结论

利那洛肽联合3 L PEG方案在慢性便秘患者中能够取得更好的肠道准备效果, 可以降低不良反应发生率, 安全性较高, 值得临床进一步推广。

展望前景

与3 L PEG方案相比, 利那洛肽联合3 L PEG方案能够取得更好的肠道准备效果, 且安全性较高, 值得临床上在慢性便秘患者中进一步推广, 未来需要多中心、大样本研究来深入评估这个新方案的使用效果。

5 参考文献

- Cheng CL, Liu NJ, Tang JH, Kuo YL, Hung HL, Tsui YN, Lee BP, Lin CH. Predictors of Suboptimal Bowel Preparation Using 3-L of Polyethylene Glycol for an Outpatient Colonoscopy: A Prospective Observational Study. *Dig Dis Sci* 2017; 62: 345-351 [PMID: 27770378 DOI: 10.1007/s10620-016-4343-7]
- Fang J, Fu HY, Ma D, Wang D, Liu YP, Wang YF, Zhu CP, Qian W, Bai Y, Li ZS. Constipation, fiber intake and non-compliance contribute to inadequate colonoscopy bowel preparation: a prospective cohort study. *J Dig Dis* 2016; 17: 458-463 [PMID: 27356275 DOI: 10.1111/1751-2980.12376]
- 邹多武. 利那洛肽: 慢性便秘和便秘型肠易激综合征的新选择. *中华消化杂志* 2019; 4: 286-288 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2019.04.016]
- Weinberg DS, Smalley W, Heidelbaugh JJ, Sultan S; American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the pharmacological management of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2014; 147: 1146-1148 [PMID: 25224526 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.09.001]
- Lacy BE, Pimentel M, Brenner DM, Chey WD, Keefer LA, Long MD, Moshiree B. ACG Clinical Guideline: Management of Irritable Bowel Syndrome. *Am J Gastroenterol* 2021; 116: 17-44 [PMID: 33315591 DOI: 10.14309/ajg.0000000000001036]
- 房静远. 中国结直肠肿瘤筛查、早诊早治和综合预防共识意见(一). *中华消化杂志* 2012; 1: 1-10
- 中国医师协会内镜医师分会消化内镜专业委员会. 中国消化内镜诊疗相关肠道准备指南(2019, 上海). *中华消化内镜杂志* 2019; 36: 457-469 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2019.07.001]
- 王凯旭, 初秀红. 口香糖对便秘患者结肠镜检查前肠道准备效果的影响. *中国内镜杂志* 2020; 1: 29-32 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-1989.2020.01.006]
- 席筱厚, 张明鑫, 崔丽, 林强, 窦维佳, 赵曙光, 刘震雄, 王旭霞, 王景杰, 秦明. 口服橄榄油联合聚乙二醇电解质散对慢性便秘患者肠道准备效果的影响. *中华消化内镜杂志* 2019; 36: 3193-3197 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2019.03.009]
- Soh JS, Kim KJ. Combination could be another tool for bowel preparation? *World J Gastroenterol* 2016; 22: 2915-2921 [PMID: 26973388 DOI: 10.3748/wjg.v22.i10.2915]
- Ford AC, Moayyedi P, Lacy BE, Lembo AJ, Saito YA, Schiller LR, Soffer EE, Spiegel BM, Quigley EM; Task Force on the Management of Functional Bowel Disorders. American College of Gastroenterology monograph on the management of irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation. *Am J Gastroenterol* 2014; 109 Suppl 1: S2-26; quiz S27 [PMID: 25091148 DOI: 10.1038/ajg.2014.187]
- Chey WD, Lembo AJ, Lavins BJ, Shiff SJ, Kurtz CB, Currie MG,

- MacDougall JE, Jia XD, Shao JZ, Fitch DA, Baird MJ, Schneier HA, Johnston JM. Linaclotide for irritable bowel syndrome with constipation: a 26-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate efficacy and safety. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1702-1712 [PMID: 22986437 DOI: 10.1038/ajg.2012.254]
- 13 Rao S, Lembo AJ, Shiff SJ, Lavins BJ, Currie MG, Jia XD, Shi K, MacDougall JE, Shao JZ, Eng P, Fox SM, Schneier HA, Kurtz CB, Johnston JM. A 12-week, randomized, controlled trial with a 4-week randomized withdrawal period to evaluate the efficacy and safety of linaclotide in irritable bowel syndrome with constipation. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1714-24; quiz p.1725 [PMID: 22986440 DOI: 10.1038/ajg.2012.255]
- 14 Schmelkin IJ: Linaclotide Decreases Small Bowel Transit Time and Improves Visualization of Small Bowel Mucosa in Patients Undergoing Small Bowel Capsule Endoscopy. *American Journal of Gastroenterology* 2014; 109: S117-S118
- 15 Stein DJ, Copland A, McDaniel D, Hays RA. Single-Dose Linaclotide Is Equal in Efficacy to Polyethylene Glycol for Bowel Preparation Prior to Capsule Endoscopy. *Dig Dis* 2019; 37: 297-302 [PMID: 30731474 DOI: 10.1159/000496350]
- 16 Zhang M, Zou W, Xu C, Jia R, Liu K, Xu Q, Xu H. Polyethylene glycol combined with linaclotide is an effective and well-tolerated bowel preparation regimen for colonoscopy: an endoscopist-blinded, randomized, controlled trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2021; 33: e625-e633 [PMID: 34034273 DOI: 10.1097/MEG.0000000000002184]
- 17 谈涛, 顿珊珊, 熊利芬, 刘之枫, 吴娟, 吴惠娟, 刘春燕, 李蜀豫. 利那洛肽联合聚乙二醇方案对肠道准备效果的随机对照研究. *中华消化杂志* 2022; 10: 681-685 [DOI: 10.3760/cma.j.cn311367-20220509-00217]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

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

1 修回稿件件

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

2 稿件修改

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

3 版权

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

基于超声心动图、全身免疫炎症指数构建急性胰腺炎病情程度的列线图预测模型

沈海萍, 朱书渊

沈海萍, 朱书渊, 浙江省丽水市第二人民医院消化内镜中心 浙江省丽水市 323000

沈海萍, 住院医师, 研究方向为消化系统疾病诊治工作及内镜下胃肠息肉、早癌诊治。

作者贡献分布: 沈海萍写文章和修改; 朱书渊负责资料收集和数据统计。

通讯作者: 沈海萍, 住院医师, 323000, 浙江省丽水市北环路69号, 丽水市第二人民医院消化内镜中心. zaifu02683@163.com

收稿日期: 2023-08-02

修回日期: 2023-08-30

接受日期: 2023-09-18

在线出版日期: 2023-10-08

Development of a nomogram prediction model for severity of acute pancreatitis based on echocardiography parameters and systemic immunoinflammatory index

Hai-Ping Shen, Shu-Yuan Zhu

Hai-Ping Shen, Shu-Yuan Zhu, Digestive Endoscopy Center, Second People's Hospital, Lishui 323000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Hai-Ping Shen, Resident Physician, Digestive Endoscopy Center of Lishui Second People's Hospital, No. 69 Beihuan Road, Lishui 323000, Zhejiang Province, China. zaifu02683@163.com

Received: 2023-08-02

Revised: 2023-08-30

Accepted: 2023-09-18

Published online: 2023-10-08

Abstract

BACKGROUND

Early, rapid, and accurate prediction of the severity of acute

pancreatitis (AP) and screening high-risk populations have significant practical significance in reversing the progression of the disease. This study developed a nomogram prediction model for AP severity based on echocardiography and the systemic immunoinflammatory index (SII), in order to provide new ideas for personalized disease assessment and treatment.

AIM

To investigate the ability of echocardiography combined with systemic immunoinflammatory index (SII) to predict the severity and stratify the risk of AP.

METHODS

Three hundred and fifty AP patients admitted to our hospital from January 2019 to December 2022 were randomly divided into either a modeling group ($n = 245$) or a verification group ($n = 105$) in a 7:3 ratio, and they were divided into a severe AP subgroup (SAP subgroup) and non-severe AP subgroup (NSAP subgroup) according to the severity of AP. General data, laboratory tests, SII score, and echocardiography parameters were statistically analyzed. The influencing factors of SAP morbidity were analyzed by Logistic regression, and regression equations were obtained according to the indicators with a statistical difference. A nomogram was obtained and verified by visual processing of the logistic regression model with R software.

RESULTS

After multiple linear exclusion of Th17 cells and Treg cells, logistic regression showed that SII, BISAP score, CXCL13, N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), left ventricular ejection fraction (LVEF), stroke volume (SV), and early diastolic peak velocity of lateral mitral valve opening/late diastolic peak velocity of lateral mitral valve opening (E/A) were

the factors influencing the development of SAP ($P < 0.05$). The C index of the prediction model in the modeling group and the verification group was 0.955 and 0.979, the net reclassification index (NRI) value was 0.590 and 0.572, and the integrated discrimination improvement (IDI) value was 0.091 and 0.089, respectively. The SAP calibration curve was close to the 45° reference line.

CONCLUSION

The nomogram prediction model for AP severity developed based on SII, BISAP score, CXCL-13, NT-proBNP, LVEF, SV, and E/A has reliable predictive value, which can help to guide the clinical diagnosis and treatment and control the disease progression.

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

Key Words: Acute pancreatitis; Echocardiography; Systemic immune inflammatory indexes; Severity; Nomogram

Citation: Shen HP, Zhu SY. Development of a nomogram prediction model for severity of acute pancreatitis based on echocardiography parameters and systemic immunoinflammatory index. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2023; 31(19): 822-829
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i19/822.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i19.822>

摘要

背景

早期快速准确预测急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)病情程度, 筛选高危人群对逆转病情进展具有显著现实意义, 本研究基于超声心动图、全身免疫炎症指数(systemic immune inflammation index, SII)构建AP病情程度列线图预测模型, 以期个体化病情评估和治疗提供新思路。

目的

探讨联合超声心动图、SII对AP病情程度预测能力和危险分层能力。

方法

选取2019-01/2022-12我院收治的350例AP患者, 遵循7:3比例随机分为建模组($n = 245$)和验证组($n = 105$), 依据AP病情程度分为重症AP亚组[急性重症胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)亚组]和非重症AP亚组(NSAP亚组), 统计分析一般资料、实验室检查、SII评分、超声心动图等, 采用Logistic回归方程分析SAP发病影响因素, 根据有统计学差异指标得出回归方程式, 采用R语言软件可视化处理逻辑回归模型获取列线图并验证。

结果

(1)经多重线性排除Th17细胞、Treg细胞后, Logistic回归方程显示SII、BISAP评分、CXC趋化因子配

体13(CXC chemokine ligand 13, CXCL-13)、N端脑钠肽前体(n-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)、左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、每搏输出量(stroke volume, SV)、侧壁二尖瓣口舒张早期峰值流速/侧壁二尖瓣口舒张晚期峰值流速(early diastolic peak velocity of lateral mitral valve opening/late diastolic peak velocity of lateral mitral valve opening, E/A,)是SAP发病影响因素($P < 0.05$); (2)列线图预测模型在建模组、验证组中C指数分别为0.955、0.979, NRI值分别为0.590、0.572, IDI值分别为0.091、0.089, 且SAP校准曲线接近于45°参考线。

结论

基于SII、BISAP评分、CXCL-13、NT-proBNP、LVEF、SV、E/A构建AP病情程度的列线图预测模型具有可靠预测价值, 有助于指导临床诊治, 控制病情进展。

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

关键词: 急性胰腺炎; 超声心动图; 全身免疫炎症指数; 病情程度; 列线图

核心提要: 急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是急诊科常见疾病, 虽具有自愈倾向, 但仍有20%患者进展至重症AP, 因此需早期快速准确预测AP病情程度, 筛选高危人群; 本研究基于全身免疫炎症指数、BISAP评分、CXC趋化因子配体13、N端脑钠肽前体、左心室射血分数、每搏输出量、侧壁二尖瓣口舒张早期峰值流速/侧壁二尖瓣口舒张晚期峰值流速构建AP病情程度的列线图预测模型具有可靠预测价值。

文献来源: 沈海萍, 朱书渊. 基于超声心动图、全身免疫炎症指数构建急性胰腺炎病情程度的列线图预测模型. *世界华人消化杂志* 2023; 31(19): 822-829

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i19/822.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i19.822>

0 引言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是急诊科常见疾病, 绝大多数患者病情较轻, 具有自愈倾向, 但仍有20%患者进展至重症AP, 病死率达36%-50%, 因此早期快速准确预测AP病情程度, 筛选高危人群对逆转病情进展具有显著现实意义^[1-3]。全身免疫炎症指数(systemic immune inflammation index, SII)是一种基于淋巴细胞计数(lymphocyte count, LYM)、中性粒细胞(neutrophils, NEU)和血小板计数的综合性指标, 可客观、准确反映机体炎症状态, 其在AP病情程度及预后评估中价值已得到论证, 但仍需大量循证支持^[4]。另有研究表明^[5], 心肌受损是

急性重症胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)最为严重并发症,两者相互影响,相互作用,形成恶性循环。超声心动图利用彩超机器和探头回声技术,明确心脏内结构变化,定量评价心脏功能,在心肌损害鉴别诊断中凸显独特优势,但其参数在AP病情评估中是否具有提示作用尚不得知^[6]。本研究基于超声心动图、SII构建AP病情程度列线图预测模型,以期个体化病情评估和治疗提供新思路。结果如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2019-01/2022-12我院收治的350例AP患者,均符合AP诊断标准^[7]:典型腹痛、血清淀粉酶或脂肪酶升高超过3倍正常值上限,CT显示AP表现;首次发病,发病至入院时间不足48 h;患者家属知晓并签署同意书。排除免疫性疾病、肝肾异常、其他病因引起AP、造血系统异常、临床资料缺失、关键数据存在异常值和缺失值、近期接受激素及免疫抑制剂治疗者。遵循7:3比例随机分为建模组($n=245$)和验证组($n=105$)。本研究经医院伦理委员会审核批准。

1.2 方法

1.2.1 一般资料: 采用自制一般资料调查问卷收集350例AP患者性别、年龄、发病至入院时间、病因、吸烟、饮酒、机械通气、使用血管活性药物、实验室检查、超声心动图相关参数。采集入院当天4 mL外周肘静脉血,离心取上清液,以全自动血细胞分析仪(希森美康株式会社XN-10[B4])测定白细胞计数(white blood cell count, WBC)、NEU%、NEU、LYM、血小板计数,酶联免疫吸附法测定C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、CXC趋化因子配体13(CXC chemokine ligand 13, CXCL-13)、N端脑钠肽前体(n-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP),流式细胞仪(深圳迈瑞生物BriCyte E6)测定Th17细胞、Treg细胞,计算SII, $SII = \text{血小板计数} \times \text{NEU} / \text{LYM}$ 。入院当天急性胰腺炎严重程度床边指数(BISAP)评估标准^[8]:含血尿素氮、意识障碍、SIRS、年龄、胸膜渗出5个项目,上述项目24 h内出现记1分,总分5分,分值越高病情越严重。入院当天,应用荷兰飞利浦Q7超声心动图测定左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、二尖瓣口舒张早期峰值流速/二尖瓣口舒张晚期峰值流速(early peak diastolic velocity of mitral valve opening/late peak diastolic velocity of mitral valve opening, E/A)、每搏输出量(stroke volume, SV)、侧壁二尖瓣口舒张早期峰值流速/侧壁二尖瓣口舒张晚期峰值流速(early diastolic peak velocity of lateral mitral valve opening/late diastolic peak velocity of lateral mitral

valve opening; E/A),注意所有患者超声检查前均未应用血管活性药物。

1.2.2 AP病情程度: 根据2012年亚特兰大分类标准评价^[9],包含轻症(无局部或全身并发症,无器官衰竭)、中度重症(器官衰竭时间不足48 h)、重症(器官衰竭时间持续48 h以上)3个等级,轻症、中度重症纳入非重症AP亚组,即NSAP组;重症纳入重症AP亚组,即SAP亚组。建模组、验证组分别检出24例、11例SAP患者和221例、94例NSAP患者。

1.2.3 质量控制: 以统一指导语协助患者或家属填写问卷,阅读或理解困难者,采用中性语言耐心解释,由患者或家属做出选择,研究者记录,现场核实问卷填写情况,逐一检查,检查无误后,双人录入数据,进行统计分析。

统计学处理 应用SPSS 22.0及R语言(4.0.3)处理数据,计量资料、计数资料以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 、[例(%)]表示, t 、 χ^2 检验,Logistic回归方程筛选影响因素,rms程序包绘制列线图,采用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)、校准曲线、净重新分类指数(net reclassification index, NRI)、综合判别改善指数(integrated discrimination improvement, IDI)评估列线图模型预测效能,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 SAP发病单因素分析 两组SII、BISAP评分、CXCL-13、Th17细胞、Treg细胞、NT-proBNP、LVEF、SV、E/A,比较差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

2.2 共线性诊断 对11个变量进行多重线性诊断,显示Th17细胞与Treg细胞两变量的条件指数为32.900,方差膨胀因子分别为4.090、4.011,明显高于其他变量,方差分解比例分别为92%、90%,超过50%,综合认为两者之间存在较强共线性,给予剔除处理。

2.3 SAP发病多因素分析 以是否为SAP为自变量,2.2共线性诊断结果为因变量纳入Logistic回归方程,结果发现SII、BISAP评分、CXCL-13、NT-proBNP、LVEF、SV、E/A是SAP发病影响因素($P<0.05$)。见表2。

2.4 列线图预测模型的构建 基于2.3结果得出Logistic回归方程式: $Y = 15.331 + SII \times 1.652 + BISAP \text{评分} \times 1.843 + CXCL-13 \times 1.607 + NT\text{-}proBNP \times 2.016 + LVEF \times (-0.504) + SV \times (-0.432) + E/A \times (-0.517)$,经R语言软件可视化处理得到SAP列线图,见图1。

2.5 列线图预测模型的建立与评价

2.5.1 区分度: 列线图预测模型在建模组、验证组中C指数分别为0.955、0.979,见图2。

2.5.2 校准度: 列线图预测模型在建模组、验证组中SAP校准曲线与45°参考线大致接近,预测点分布均匀。

表 1 SAP发病单因素分析

项目	建模组			验证组		
	SAP亚组(<i>n</i> = 24)	NSAP亚组(<i>n</i> = 221)	<i>t/χ², P</i>	SAP亚组(<i>n</i> = 11)	NSAP亚组(<i>n</i> = 94)	<i>t/χ², P</i>
性别(男/女)	13/11	115/106		5/6	49/45	
年龄(岁)	53.22 ± 3.41	52.48 ± 4.67	0.751, 0.452	52.38 ± 4.42	50.99 ± 5.56	0.798, 0.426
发病至入院时间(h)	10.32 ± 1.48	9.96 ± 1.65	1.025, 0.307	10.28 ± 1.43	10.11 ± 1.57	0.342, 0.733
S II	2293.66 ± 456.68	1105.56 ± 271.13	18.818, 0.000	2294.71 ± 455.86	1107.01 ± 269.34	12.733, 0.000
BISAP评分(分)	3.01 ± 0.34	2.12 ± 0.30	13.621, 0.000	3.05 ± 0.30	2.20 ± 0.33	8.152, 0.000
病因			0.221, 0.974			1.010, 0.798
特发性	2(8.33)	16(7.24)		1(9.10)	7(7.44)	
酒精性	1(4.17)	6(2.71)		0(0.00)	4(4.26)	
高脂血症	9(37.50)	83(37.56)		5(45.45)	32(34.04)	
胆源性	12(50.00)	116(52.49)		5(45.45)	51(54.26)	
吸烟	7(29.17)	68(30.77)	0.026, 0.872	4(36.36)	31(32.98)	0.013, 0.910
饮酒	6(25.00)	64(28.96)	0.166, 0.683	3(27.27)	25(26.59)	0.097, 0.755
机械通气	14(58.33)	130(58.82)	0.002, 0.963	6(54.55)	54(57.45)	0.020, 0.890
使用血管活性药物	4(16.67)	33(14.93)	0.005, 0.940	3(27.27)	22(23.40)	0.008, 0.930
实验室检查						
WBC($\times 10^9/L$)	11.42 ± 1.03	10.96 ± 1.52	1.446, 0.150	11.56 ± 1.00	10.92 ± 1.16	1.753, 0.083
NEU(%)	8.30 ± 0.68	7.95 ± 0.90	1.847, 0.066	8.35 ± 0.70	8.01 ± 0.88	1.234, 0.220
CRP(mg/L)	12.12 ± 1.46	11.53 ± 2.23	1.266, 0.207	12.05 ± 1.53	10.98 ± 2.97	1.173, 0.243
Th17细胞(%)	4.88 ± 0.41	4.05 ± 0.34	11.122, 0.000	4.85 ± 0.43	4.10 ± 0.31	7.273, 0.000
Treg细胞(%)	5.71 ± 0.53	6.51 ± 0.70	5.428, 0.000	5.64 ± 0.55	6.43 ± 0.66	3.813, 0.000
CXCL-13(pg/mL)	104.24 ± 12.25	85.56 ± 8.47	9.770, 0.000	105.12 ± 10.87	86.13 ± 8.03	7.138, 0.000
NT-proBNP(pg/mL)	1035.33 ± 211.12	275.52 ± 89.89	32.918, 0.000	1040.11 ± 208.94	274.75 ± 90.13	22.326, 0.000
超声心动图相关参数						
LVEF(%)	45.45 ± 4.33	50.52 ± 4.16	5.648, 0.000	44.78 ± 4.56	50.37 ± 4.38	3.988, 0.000
SV(mL)	49.50 ± 4.56	55.58 ± 4.33	6.500, 0.000	50.12 ± 4.13	55.12 ± 4.56	3.471, 0.000
E/A	0.94 ± 0.33	1.01 ± 0.30	1.075, 0.283	0.96 ± 0.50	1.00 ± 0.28	0.407, 0.685
E ₁ /A ₁	0.70 ± 0.34	0.91 ± 0.35	2.800, 0.006	0.68 ± 0.36	0.95 ± 0.31	2.688, 0.008

WBC: 白细胞计数; NEU: 中性粒细胞; CRP: C-反应蛋白; S II: 全身免疫炎症指数; BISAP: 急性胰腺炎严重程度床边指数; CXCL-13: CXCL-13: CXC趋化因子配体13; NT-proBNP: N端脑钠肽前体; LVEF: 左心室射血分数; SV: 每搏输出量; E/A: 二尖瓣口舒张早期峰值流速/二尖瓣口舒张晚期峰值流速; E₁/A₁: 侧壁二尖瓣口舒张早期峰值流速/侧壁二尖瓣口舒张晚期峰值流速; SAP: 急性重症胰腺炎。

见图3。

2.5.3 NRI和IDI: 列线图预测模型在建模组、验证组中NRI值分别为0.590、0.572, IDI值分别为0.091、0.089, 提示列线图预测模型优秀预测性能。

3 讨论

3.1 SAP发病影响因素 Logistic回归方程主张各变量间独立存在, 但研究过程中各变量间往往存在线性依存关系, 扩大估计参数标准误、均方误差, 导致部分重要变量无法进入模型^[10,11]。本研究针对有统计学意义单因素展开多重共线性诊断, 排除Th17细胞、Treg细胞后进行多因素分析, 发现SAP发病影响因素涉及8个变量: (1) BISAP是评价AP病情程度重要工具, 其分值越高, AP病情越严重。相关研究表明, BISAP与AP患者住院时间呈

正相关, 可在AP发病早期发现重症趋势, 该结果在本研究中得到证实^[12]。但需注意的是, BISAP量表涉及多项指标, 计算繁琐, 无法短时间内完成, 且存在假阴性情况; (2)诸多学者指出, 采用LYM、NEU、血小板计数等血清学分子预测AP病情程度, 随着AP病情程度进展, NEU可在趋化因子作用下聚集于胰腺局部, 黏附至内皮细胞, 形成血栓, 加重胰腺微循环障碍, 减少血小板数量, 而LYM呈现下降趋势, 但上述指标单独预测精准差异较大, 临床应用受限^[13,14]。S II指数囊括LYM、NEU、血小板计数, 相比于单项指标, 可全面反映炎症过程, 参与SAP发生发展^[15]。本研究数据显示, S II指数是SAP发病独立预测因子, 可为临床学者早期识别病情程度变化提供科学依据; (3)CXCL-13在正常胰腺组织中呈低表达, AP发生后, 可合成过量炎症细胞因子, 诱发炎症反应瀑布效应,

表 2 SAP发病多因素分析

自变量	赋值	β	S.E.	Wald χ^2	P	OR	95%CI	
							下限	上限
S II	实测值	1.652	0.448	13.601	<0.001	5.218	1.688	16.132
BISAP评分	实测值	1.843	0.422	19.083	<0.001	6.318	1.951	20.463
CXCL-13	实测值	1.607	0.371	18.760	<0.001	4.987	1.513	16.440
NT-proBNP	实测值	2.016	0.546	13.631	<0.001	7.507	2.668	21.124
LVEF	实测值	-0.504	0.122	17.081	<0.001	0.604	0.489	0.746
SV	实测值	-0.432	0.097	19.845	<0.001	0.649	0.512	0.823
E ₁ /A ₁	实测值	-0.517	0.101	26.214	<0.001	0.596	0.500	0.711
常量		15.331						

S II: 全身免疫炎症指数; BISAP: 急性胰腺炎严重程度床边指数; CXCL-13: CXCL-13: CXC趋化因子配体13; NT-proBNP: N端脑钠肽前体; LVEF: 左心室射血分数; SV: 每搏输出量; E₁/A₁: 侧壁二尖瓣口舒张早期峰值流速/侧壁二尖瓣口舒张晚期峰值流速; SAP: 急性重症胰腺炎。

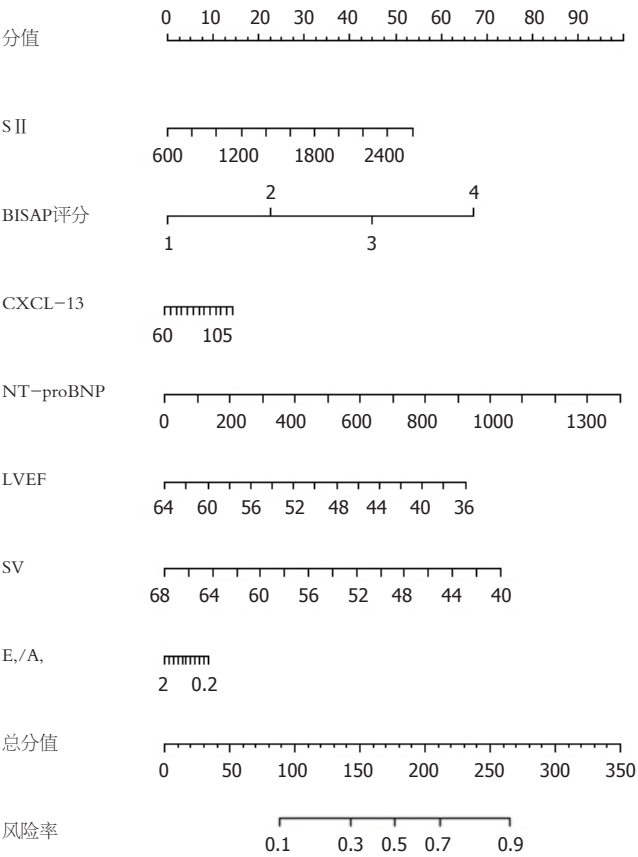


图 1 列线图预测模型。S II: 全身免疫炎症指数; BISAP: 急性胰腺炎严重程度床边指数; CXCL-13: CXC趋化因子配体13; NT-proBNP: N端脑钠肽前体; LVEF: 左心室射血分数; SV: 每搏输出量; E₁/A₁: 侧壁二尖瓣口舒张早期峰值流速/侧壁二尖瓣口舒张晚期峰值流速。

介导CXCL-13生成。刘伟等^[16]学者指出, 血清CXCL-13含量随着AP病情程度增加而升高, 但相关循证依据少。本研究发现, 高CXCL-13是SAP发病高危因素, 考虑原因与高CXCL-13可促进胰腺上皮细胞及间质细胞损伤有关; (4)当患者病情程度进展至SAP后, 可合成过量细胞因子、氧衍生自由基等, 引起心肌细胞损伤、凋亡, 从而

导致心肌受损^[17]。心肌标志物在心功能受损中具有高准确度, 如NT-proBNP, 其值越高说明心肌损伤越严重, 但该指标出现异常时间较晚, 易延误治疗时机。超声心动图通过测定LVEF、SV、E₁/A₁等参数判断AP患者心脏功能, 上述参数越接近正常范围说明心脏功能越好。统计分析发现LVEF、SV、E₁/A₁、NT-proBNP均是SAP发

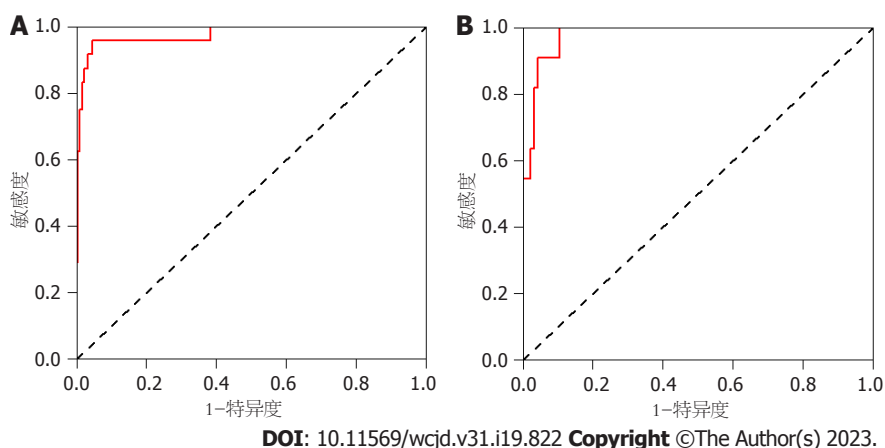


图 2 列线图预测模型的ROC曲线. A: 建模组中, 列线图预测模型预测SAP的ROC曲线; B: 验证组中, 列线图预测模型预测SAP的ROC曲线. SAP: 急性重症胰腺炎; ROC曲线: 受试者工作特征曲线.

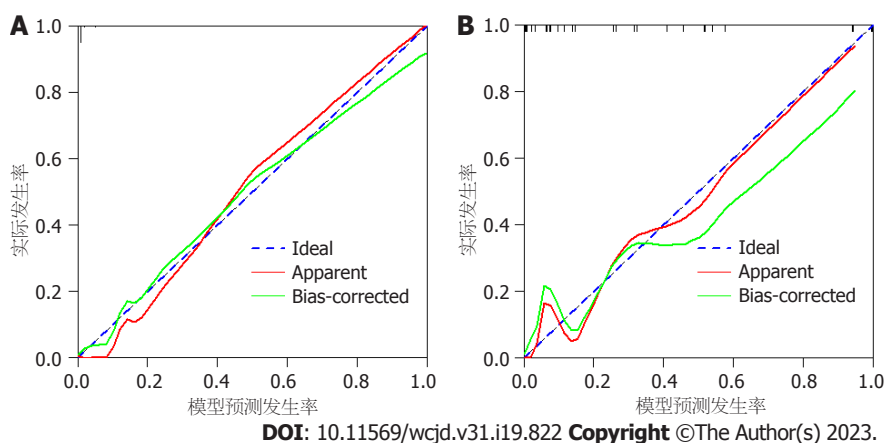


图 3 列线图预测模型的校准曲线. A: 建模组中, 列线图预测模型预测SAP的校准曲线; B: 验证组中, 列线图预测模型预测SAP的校准曲线. SAP: 急性重症胰腺炎.

病影响因素, 监测超声心动图及实验室指标有助于临床学者及早识别AP病情程度, 采取合理有效治疗措施, 延缓病情进展.

3.2 SAP发病影响因素的列线图预测模型 传统预测模型需将模型指标代入模型进行自然数幂次方计算, 计算过程复杂, 导致低年资护士无法准确评估、识别和处理疾病^[18]. 列线图是新兴预测工具, 其优势在于简化复杂统计学计算过程, 根据各因素对终点事件影响程度赋分, 汇总各因素总分, 获取直观目标终点预测概率, 具有便携性、准确性、直观可视性等优点, 在多种实体肿瘤预后评估中凸显独特优势^[19,20]. 目前用于AP病情程度的列线图预测模型研究较少, 本研究基于Logistic回归方程筛选影响因素构建列线图预测模型, 结果发现列线图预测模型在建模组、验证组中C指数分别为0.955、0.979, 且SAP校准曲线接近于45°参考线, 可为SAP个体化治疗提供新思路. 资料显示, NRI值>0提示新模型比旧模型预测能力提高^[21]. IDI值越大说明新模型预测能力越

好, 可弥补NRI、C指数缺陷, 更为全面、准确反映模型改善程度. 统计分析发现该模型在建模组、验证组中NRI值分别为0.590、0.572, IDI值分别为0.091、0.089, 说明基于SAP发病影响因素构建列线图预测模型具有良好预测效能. 相比于亚特兰标准, 列线图预测模型中涉及SII、超声心动图指标具有方便快捷这一优势, 可快速有效识别病情程度, 采取诊治措施, 降低器官衰竭风险.

4 结论

综上, 基于SII、BISAP评分、CXCL-13、NT-proBNP、LVEF、SV、E_a/A, 构建AP病情程度的列线图预测模型具有可靠预测价值, 有助于临床医生更好评估患者病情程度, 提高个体化治疗方案, 促进疾病转归. 本研究纳入研究对象均源于单中心, 无法避免潜在选择性偏倚, 未来需多中心多渠道选取样本, 纳入更多相关因素, 补充验证模型预测能力, 获取更为准确研究成果.

文章亮点

实验背景

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)虽具有自愈倾向, 但仍有20%患者进展至重症AP, 因此需早期快速准确预测AP病情程度, 筛选高危人群; 监测超声心动图及实验室指标有助于临床学者及早识别AP病情程度, 采取合理有效治疗措施, 延缓病情进展。

实验动机

本研究基于超声心动图、全身免疫炎症指数(systemic immune inflammation index, SII)构建AP病情程度列线图预测模型, 以期为个体化病情评估和治疗提供新思路。

实验目标

探讨联合超声心动图、SII对AP病情程度预测能力和危险分层能力。

实验方法

选取2019-01/2022-12我院收治的350例AP患者, 均符合AP诊断标准, 遵循7:3比例随机分为建模组($n = 245$)和验证组($n = 105$)。依据AP病情程度分为重症AP亚组[急性重症胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)亚组]和非重症AP亚组(NSAP亚组), 根据有统计学差异指标得出回归方程式, 采用R语言软件可视化处理逻辑回归模型获取列线图并验证。采用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)、校准曲线、净重新分类指数(net reclassification index, NRI)、综合判别改善指数(integrated discrimination improvement, IDI)评估列线图模型预测效能, 检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

实验结果

Logistic回归方程, 结果发现SII、BISAP评分、CXC趋化因子配体13(CXC chemokine ligand 13, CXCL-13)、N端脑钠肽前体(n-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)、左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、每搏输出量(stroke volume, SV)、侧壁二尖瓣口舒张早期峰值流速/侧壁二尖瓣口舒张晚期峰值流速(early diastolic peak velocity of lateral mitral valve opening/late diastolic peak velocity of lateral mitral valve opening, E/A₁)是SAP发病影响因素($P < 0.05$)。基于回归方程结果得出Logistic回归方程式: $Y = 15.331 + SII \times 1.652 + BISAP \text{ 评分} \times 1.843 + CXCL-13 \times 1.607 + NT\text{-}proBNP \times 2.016 + LVEF \times (-0.504) + SV \times (-0.432) + E/A_1 \times (-0.517)$, 经R语言软件可视化处理得到SAP列线图, 列线图预测模型在建模组、验证组中C指

数分别为0.955、0.979, NRI值分别为0.590、0.572, IDI值分别为0.091、0.089, 且SAP校准曲线接近于45°参考线。

实验结论

本研究基于超声心动图、SII构建AP病情程度列线图预测模型具有可靠预测价值, 以期为个体化病情评估和治疗提供新思路。

展望前景

基于超声心动图、SII构建AP病情程度列线图预测模型, 可快速有效识别病情程度, 采取诊治措施, 降低器官衰竭风险。设计合理, 数据详实, 值得推广继承和研究, 对临床具有指导意义。有助于临床医生更好评估AP患者病情程度及危险分层, 提高个体化治疗方案, 促进疾病转归。

5 参考文献

- 1 Tan JH, Cao RC, Zhou L, Zhou ZT, Chen HJ, Xu J, Chen XM, Jin YC, Lin JY, Zeng JL, Li SJ, Luo M, Hu GD, Yang XB, Jin J, Zhang GW. ATF6 aggravates acinar cell apoptosis and injury by regulating p53/AIFM2 transcription in Severe Acute Pancreatitis. *Theranostics* 2020; 10: 8298-8314 [PMID: 32724472 DOI: 10.7150/thno.46934]
- 2 Mei QX, Hu JH, Huang ZH, Fan JJ, Huang CL, Lu YY, Wang XP, Zeng Y. Pretreatment with chitosan oligosaccharides attenuate experimental severe acute pancreatitis via inhibiting oxidative stress and modulating intestinal homeostasis. *Acta Pharmacol Sin* 2021; 42: 942-953 [PMID: 33495520 DOI: 10.1038/s41401-020-00581-5]
- 3 Eldaly AS, Fath AR, Mashaly SM, Elhadi M. Acute pancreatitis associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 infection: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep* 2021; 15: 461 [PMID: 34503570 DOI: 10.1186/s13256-021-03026-7]
- 4 Bittoni A, Pecci F, Mentrasti G, Crocetti S, Lupi A, Lanese A, Pelli C, Ciotti C, Cantini L, Giampieri R, Lenci E, Giglio E, Bini F, Copparoni C, Meletani T, Baleani MG, Berardi R. Systemic immune-inflammation index: a prognostic tiebreaker among all in advanced pancreatic cancer. *Ann Transl Med* 2021; 9: 251 [PMID: 33708878 DOI: 10.21037/atm-20-3499]
- 5 Dams OC, Vijver MAT, van Veldhuisen CL, Verdonk RC, Besselink MG, van Veldhuisen DJ. Heart Failure and Pancreas Exocrine Insufficiency: Pathophysiological Mechanisms and Clinical Point of View. *J Clin Med* 2022; 11 [PMID: 35887892 DOI: 10.3390/jcm11144128]
- 6 Wen Y, Sun HY, Tan Z, Liu RH, Huang SQ, Chen GY, Qi H, Tang LJ. Abdominal paracentesis drainage ameliorates myocardial injury in severe experimental pancreatitis rats through suppressing oxidative stress. *World J Gastroenterol* 2020; 26: 35-54 [PMID: 3193513 DOI: 10.3748/wjg.v26.i1.35]
- 7 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 中国急性胰腺炎诊治指南(2021). 中华外科杂志 2021; 59: 578-587 [DOI: 10.16794/j.cnki.cn33-1207/r.2021.06.003]
- 8 宁晓洋, 彭婕. 改良CT严重程度指数联合BISAP评分对早期急性胰腺炎预测价值. 临床放射学杂志 2022; 41: 659-663 [DOI: 10.13437/j.cnki.jcr.2022.04.035]
- 9 谢文秀, 常艳, 张春燕. 铁代谢标志物与急性胰腺炎病情严重程度的相关性研究. 中国医刊 2021; 56: 487-491 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-1070.2021.05.009]

- 10 Neetz B, Meis J, Herth FJF, Trudzinski FC. Role of total lung stress on the progression of early COVID-19 pneumonia: collinearity and potential confounders. *Intensive Care Med* 2022; 48: 249-250 [PMID: 34705080 DOI: 10.1007/s00134-021-06557-1]
- 11 Eledum H. Leverage and influential observations on the Liu type estimator in the linear regression model with the severe collinearity. *Heliyon* 2021; 7: e07792 [PMID: 34458624 DOI: 10.1016/j.heliyon.2021.e07792]
- 12 宁莹, 沙粒. RTR,NLR和BISAP 评分判断急性胰腺炎患者病情和预后的临床意义. *检验医学与临床* 2021; 18: 2528-2532 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2021.17.019]
- 13 宋小静, 高伟波, 朱继红. 中性粒/淋巴细胞比率, 血小板/淋巴细胞比率联合BISAP评分对于重症高甘油血症性胰腺炎早期预测分析. *中华急诊医学杂志* 2022; 31: 1193-1199 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2022.09.007]
- 14 Biyik M, Biyik Z, Asil M, Keskin M. Systemic Inflammation Response Index and Systemic Immune Inflammation Index Are Associated with Clinical Outcomes in Patients with Acute Pancreatitis? *J Invest Surg* 2022; 35: 1613-1620 [PMID: 35855674 DOI: 10.1080/08941939.2022.2084187]
- 15 Lu L, Feng Y, Liu YH, Tan HY, Dai GH, Liu SQ, Li B, Feng HG. The Systemic Immune-Inflammation Index May Be a Novel and Strong Marker for the Accurate Early Prediction of Acute Kidney Injury in Severe Acute Pancreatitis Patients. *J Invest Surg* 2022; 35: 962-966 [PMID: 34468253 DOI: 10.1080/08941939.2021.1970864]
- 16 刘伟, 支媛, 高璐, 滕莹, 陆双. 急性胰腺炎患者血清微小RNA-340-3p,CXC趋化因子配体-13和CXC趋化因子配体-16的表达意义. *陕西医学杂志* 2023; 52: 97-100 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-7377.2023.01.023]
- 17 Gao Y, Gao Y, Niu Z, Liu J, Feng H, Sun J, Wang L, Pan L. CCCTC-binding factor-mediated microRNA-340-5p suppression aggravates myocardial injury in rats with severe acute pancreatitis through activation of the HMGB1/TLR4 axis. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2022; 44: 306-315 [PMID: 35238277 DOI: 10.1080/08923973.2022.2043898]
- 18 Li Q, Kong F, Ma J, Wang Y, Wang C, Yang H, Li Y, Ma X. Nomograms Based on Fibrinogen, Albumin, Neutrophil-Lymphocyte Ratio, and Carbohydrate Antigen 125 for Predicting Endometrial Cancer Prognosis. *Cancers (Basel)* 2022; 14 [PMID: 36428725 DOI: 10.3390/cancers14225632]
- 19 毛咪咪, 李海明, 石健, 邱钱赛, 冯峰. 基于多序列MRI影像组学列线图预测上皮性卵巢癌患者对铂类药物化疗的敏感性. *中华医学杂志* 2022; 102: 201-208 [DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20210816-01844]
- 20 Li C, Cao S, Sun X, Lu C, Guo M. Prognostic modeling of overall survival and analysis of K-M survival curves in patients with primary colon cancer: A SEER-based study. *Medicine (Baltimore)* 2023; 102: e33902 [PMID: 37335675 DOI: 10.1097/MD.00000000000033902]
- 21 Hu Y, Qi Q, Zheng Y, Wang H, Zhou J, Hao Z, Meng J, Liang C. Nomogram for predicting the overall survival of patients with early-onset prostate cancer: A population-based retrospective study. *Cancer Med* 2022; 11: 3260-3271 [PMID: 35322943 DOI: 10.1002/cam4.4694]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

本刊讯 本刊正文标题层次为 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空 1 格写标题; 2 级标题后空 1 格接正文. 以下逐条陈述: (1) 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系. (2) 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可. (3) 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论. (4) 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述. 如: 图 1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: … 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用: $^aP<0.05$, $^bP<0.01$ ($P>0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 P 值, 则 $^cP<0.05$, $^dP<0.01$; 第 3 套为 $^eP<0.05$, $^fP<0.01$. P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01$, $t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、- 应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达. 黑白图请附黑白照片, 并拷入光盘内; 彩色图请提供冲洗的彩色照片, 请不要提供计算机打印的照片. 彩色图片大小 $7.5\text{ cm} \times 4.5\text{ cm}$, 必须使用双面胶条黏贴在正文内, 不能使用浆糊黏贴. (5) 致谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

溃疡性结肠炎合并李斯特菌脑膜炎1例

任璐, 刘娜, 刘广阔, 张晓伟

任璐, 河北医科大学研究生院 河北省石家庄市 050017

任璐, 刘娜, 刘广阔, 河北省人民医院消化内科 河北省石家庄市 050051

张晓伟, 河北省人民医院营养科 河北省石家庄市 050051

任璐, 在读硕士研究生, 研究方向为慢性肝病、炎症性肠病的基础和临床研究。

作者贡献分布: 任璐负责论文的数据整理与分析、撰写和修改; 刘广阔负责论文的研究指导和修改; 刘娜、张晓伟负责论文的资料收集和修改。

通讯作者: 刘娜, 副主任医师, 050051, 河北省石家庄市和平西路348号, 河北省人民医院消化内科. 1093961170@qq.com

收稿日期: 2023-08-25

修回日期: 2023-09-19

接受日期: 2023-09-26

在线出版日期: 2023-10-08

Ulcerative colitis complicated with *Listeria meningitis*: A case report

Lu Ren, Na Liu, Guang-Kuo Liu, Xiao-Wei Zhang

Lu Ren, Graduate School, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, Hebei Province, China

Lu Ren, Na Liu, Guang-Kuo Liu, Department of Gastroenterology, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050017, Hebei Province, China

Xiao-Wei Zhang, Department of Nutrition, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050017, Hebei Province, China

Corresponding author: Na Liu, Associate Professor, Department of Gastroenterology, Hebei General Hospital, No. 348 Heping West Road, Shijiazhuang 050051, Hebei Province, China. 1093961170@qq.com.

Received: 2023-08-25

Revised: 2023-09-19

Accepted: 2023-09-26

Published online: 2023-10-08

Abstract

BACKGROUND

Listeria monocytogenes, as an intracellular Gram-positive rod bacterium, is usually transmitted by contaminated food, which mainly affects the central nervous system in immunocompromised patients. *Listeria monocytogenes* infection in a setting of an ulcerative colitis (UC) flare is clinically rare.

CASE SUMMARY

We report a 55-year-old man with UC flare-up complicated with *Listeria meningitis*. It was immunosuppression caused by high-dose steroid therapy that induced his infection.

CONCLUSION

Clinicians must remain vigilant with invasive *Listeria* infection in patients diagnosed with ulcerative colitis receiving high-dose steroid. Early recognition and prescription of specific antibiotics can decrease the risk of exacerbation.

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

Key Words: Colitis; Ulcerative; *Listeria monocytogenes*; Meningitis; Steroid

Citation: Ren L, Liu N, Liu GK, Zhang XW. Ulcerative colitis complicated with *Listeria meningitis*: A case report. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2023; 31(19): 830-836

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i19/830.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i19.830>

摘要

背景

糖皮质激素在治疗重度溃疡性结肠炎时可抑制细胞免疫功能从而引发单核细胞增生李斯特菌机会性感染。溃疡性结肠炎合并李斯特菌脑膜炎在临床上少见, 易造成误诊。

病例简介

患者第一次主因“腹泻、粘液脓血便1个月, 间断发热20余天”入我院治疗, 确诊为溃疡性结肠炎, 给予糖皮质激素后病情逐渐缓解, 在院外口服激素过程中, 进食可疑污染食物, 造成病情反复, 合并李斯特菌脑膜炎, 给予氨苄西林抗感染及脑室钻孔引流术后, 患者病情仍危重, 家属因经济原因签字离院, 后随访患者死亡。

结论

糖皮质激素被广泛用于重度溃疡性结肠炎的治疗, 同时也易造成细胞免疫抑制, 是引起机会性感染的高危因素之一。而单核细胞增生李斯特菌通常在人类肠道中处于携带状态, 免疫功能低下可促进其通过受损的肠道黏膜入侵机体, 造成各个系统的感染, 由于李斯特菌主要侵袭中枢神经系统, 在应用大剂量糖皮质激素治疗溃疡性结肠炎过程中, 需要警惕李斯特菌感染, 及时发现头痛, 意识改变和脑膜炎体征, 完善血培养和脑脊液培养后尽早使用能通过血脑屏障, 对李斯特菌敏感的抗生素, 以降低死亡率。

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

关键词: 结肠炎; 溃疡性; 单核细胞增生李斯特菌; 脑膜炎; 糖皮质激素

核心提要: 使用糖皮质激素治疗溃疡性结肠炎过程中易造成免疫功能抑制, 由此引起的单核细胞增生李斯特菌性脑膜炎易引起误诊, 因此在使用激素治疗过程中, 要警惕患者神经系统变化, 及时送检确诊, 尽早选择敏感抗生素抗感染治疗。

文献来源: 任璐, 刘娜, 刘广阔, 张晓伟. 溃疡性结肠炎合并李斯特菌脑膜炎1例. 世界华人消化杂志 2023; 31(19): 830-836

URL: <https://www.wjnet.com/1009-3079/full/v31/i19/830.htm>

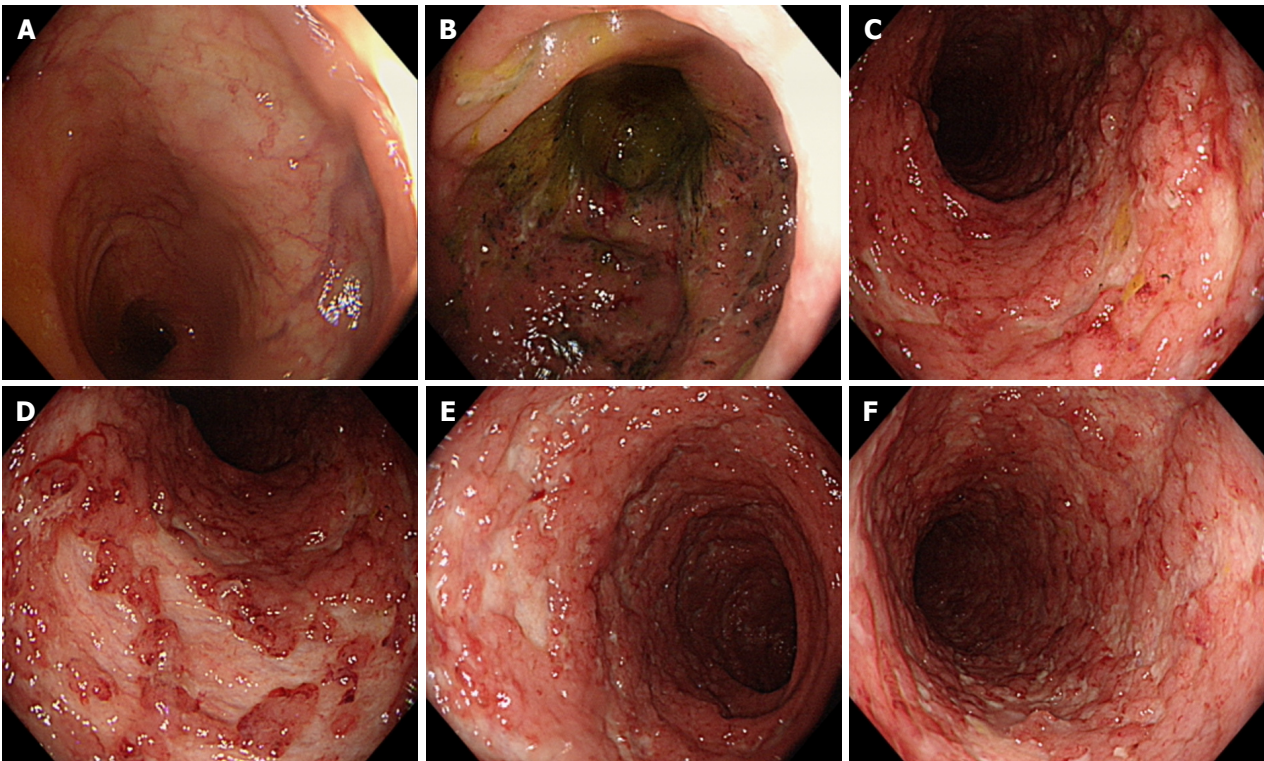
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i19.830>

0 引言

患者男, 55岁, 主因“粘液脓血便1个月, 间断发热20余天”于2022-09-09第一次来我科住院。患者1 mo前无明显诱因出现粘液脓血便, 每日3-4次, 20 d前出现间断发热, 体温最高可达38.9 °C, 无畏寒、寒战, 就诊于当地县医院, 查结肠镜示直肠至横结肠黏膜弥漫充血水肿, 考虑溃疡性结肠炎, 给予头孢他啶、美沙拉嗪等药物治疗8 d症状无明显缓解, 体重较前减少10 kg。为求进一步诊治来我院。既往吸烟30余年, 已戒烟1 mo; 无饮酒史。婚育史、家族史无特殊。入院查体: 体温37.9 °C, 脉搏109次/分, 呼吸18次/分, 血压130/89 mmHg(1 mmHg = 0.133

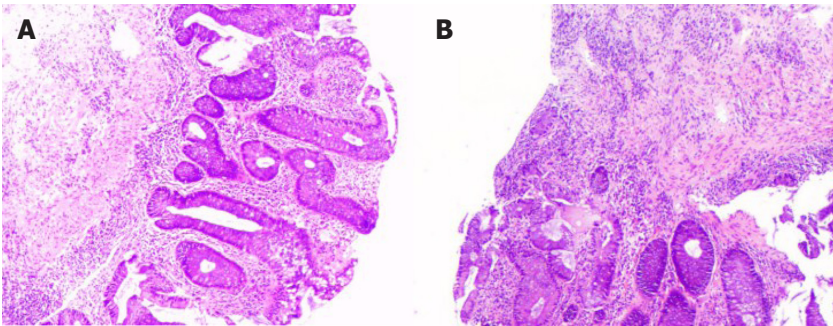
kPa)。神志清, 精神差, 心肺查体无异常。腹软, 无压痛、反跳痛、肌紧张, 肝脾未触及, 肠鸣音5次/分, 双下肢无水肿。入院后辅助检查: 血常规白细胞: $19.30 \times 10^9/L$, 中性粒细胞76.70%, 血红蛋白97g/L, 血小板 $438 \times 10^9/L$; 便常规: 隐血阳性; C反应蛋白66.4 mg/L; 血细胞沉降率25 mm/h; 降钙素原0.153 ng/mL。生化: 白蛋白24.4 g/L, 空腹血糖4.5 mmol/L, 钾2.9 mmol/L, 钙1.8 mmol/L; 凝血功能无异常, D二聚体2.32 mg/L; 癌胚抗原22.78 ng/mL; 术前八项阴性; 三次便培养未见致病菌生长, EB病毒及巨细胞病毒阴性; 艰难梭菌及毒素基因检测无明显异常。腹部CT平扫+增强: 全结肠肠壁弥漫增厚, 明显强化, 结肠带消失, 周围脂肪间隙模糊, 考虑炎性病变。结肠镜(图1): 结肠、直肠黏膜水肿, 弥漫分布不规则浅溃疡, 黏膜质脆, 病变呈连续性分布, 结肠带消失(E3, Mayo 3分)。病理回报(图2): 直肠、结肠、回肠末端黏膜重度慢性活动性炎症, 可见隐窝炎及隐窝脓肿, 间质灶状淋巴组织增生。诊断: 溃疡性结肠炎(初发型, E3, 活动期, 重度)。给予口服美沙拉嗪肠溶片1 g, 4次/d, 静脉滴注甲泼尼龙60 mg/d, 3 d后, 大便次数减少, 仍有发热, 体温最高可达37.8 °C, 下午明显, 调整为氢化可的松早200 mg, 晚100 mg静点, 患者排便次数明显减少, 未再发热, 应用8 d后改为口服泼尼松早30 mg, 晚20 mg, 患者症状好转, 排便每日1-2次, 大便成形, 无腹痛发热。共住院25 d, 于2022-10-04出院。出院后规律口服美沙拉嗪肠溶片1 g, 4次/d, 泼尼松片40 mg早一次, 美沙拉嗪灌肠液60 mL(4 g)灌肠1/晚。患者病情平稳, 无腹痛腹胀, 排便1-2次/日。

出院后第11天, 患者进食剩饭后出现发热(最高达40 °C)、头痛、大便次数增多(每日4次)、脓血便来我院急诊科, 查白细胞 $10.4 \times 10^9/L$, 中性粒细胞65.2%, 血红蛋白108.63 g/L, C反应蛋白79.55 mg/L, 考虑溃疡性结肠炎活动期。2022-10-15 T14:59第二次于我科住院, 查体: 体温37.9 °C, 脉搏120次/分, 呼吸20次/分, 血压136/109 mmHg。精神欠佳, 入院1.5 h后患者突然出现意识不清, 呼之不应, 心率140次/分, 呼吸30次/分, 血氧饱和度90%, 血压153/89 mmHg, 瞳孔对光反射灵敏, 病理征阴性。急查头颅(图2)及胸腹部CT: 双侧基底节区腔隙性脑梗死, 右肺中下叶炎症, 结肠肠壁弥漫性增厚, 周围间隙脂肪模糊。考虑脓毒症休克, 紧急转至ICU, 应用哌拉西林他唑巴坦(4.5 g q8h)抗感染治疗, 23:00血压降至85/45 mmHg, 血红蛋白74 g/L, 乳酸4.27 mmol/L, 给予补液升压, 联合输血、免疫球蛋白提高免疫力。入院第4天血培养结果回报单核细胞增多李斯特菌, 粪便产毒艰难梭菌及B毒素基因检测阳性, 巨细胞病毒PCR和EB病毒核酸定量检测均阴性, 在哌拉西林他唑巴坦基础上加用万古霉素(125 mg q6h)鼻饲和甲硝唑(0.5 g q8h)静点, 患者意识稍



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i19.830 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 1 患者结肠镜图片(2022-9-13): A: 黏膜光滑, 绒毛短小, 血管纹理清晰; B: 黏膜充血水肿, 可见粘液附着, 血管纹理不清; C: 黏膜充血水肿, 弥漫性溃疡形成, 血管纹理消失; D: 黏膜充血水肿, 弥漫分布不规则溃疡, 表面可见黏液; E: 黏膜充血水肿, 弥漫分布不规则溃疡, 表面可见黏液; F: 黏膜充血水肿, 弥漫分布不规则溃疡, 表面可见黏液。



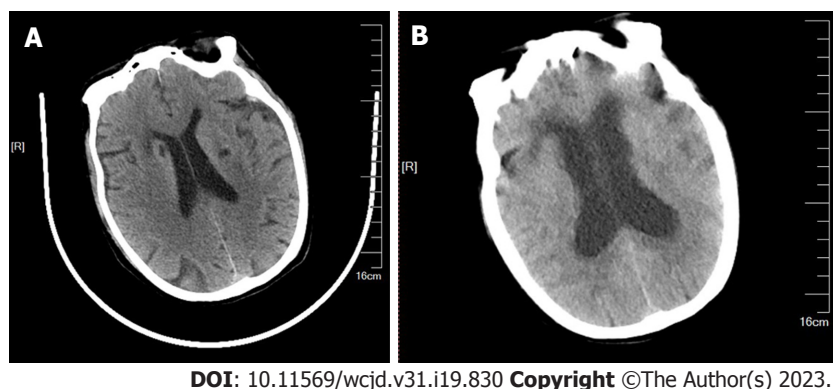
DOI: 10.11569/wcjd.v31.i19.830 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 2 患者病理切片HE染色($\times 100$): A: 黏膜重度慢性活动性炎症, 可见隐窝炎及隐窝脓肿, 间质灶性淋巴组织增生; B: 黏膜重度慢性活动性炎症, 间质灶性淋巴组织增生, 可见炎症肉芽组织。

好转, 仍嗜睡, 可自主睁眼, 简单交流, 完成指令动作, 体温下降, 排便次数减少, 炎症指标较前好转。

住院第7天, 患者突然出现昏迷, 颈项强直, Babinski's征阳性, 腰椎穿刺示淡黄色液体, 脑脊液压力85 mmH₂O(1 mmH₂O = 0.00981 kPa), 脑脊液常规和生化: 白细胞544 $\times 10^6$ /L, 氯113 mmol/L, 总蛋白6.25 g/L, 葡萄糖6.25 mmol/L。考虑颅内感染, 复查头颅(图3)和胸部CT: 幕上脑室扩张积水, 双肺炎症较前范围增大。头颅磁共振弥散成像未见明显异常。继续给予上述抗生素抗感染、肠外营养、调节肠道菌群治疗, 并补充人血白蛋白减轻

脑水肿、人免疫球蛋白(15 g $\times 3$ d)增强免疫力。再次行脑脊液检查并外送二代基因测序。第10天患者意识障碍进行性加重, 双侧瞳孔直径约3.0 mm, 对光反射迟钝, 颈硬, 有抵抗, 四肢肌力肌张力查体不合作, 双侧Babinski's征阳性, 脑脊液宏基因组学检测提示单核细胞增生李斯特菌感染。内科保守治疗效果不明显, 神经外科会诊考虑颅内感染, 交通性脑积水, 给予全麻下右侧脑室钻孔引流术, 并调整抗生素为氨苄西林(3 g q6h)抗感染治疗。术后复查脑脊液示白细胞、总蛋白、糖明显均下降, 但患者仍呈昏迷状态, 家属因经济原因签字后办理出院, 后



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i19.830 Copyright ©The Author(s) 2023.

图3 头颅CT前后对比。A: 双侧基底节区可见多发小片低密度影, 边界清晰或欠清, 双侧侧脑室周围脑白质可见对称性密度减低, 无占位效应(2022-10-15); B: 幕上脑室系统扩张积水, 脑室周围见轮缘状低密度影。双额深、双侧基底节区可见多发小片低密度影, 边界清或欠清, 双侧侧脑室周围可见片状稍低密度影, 边界欠清(2022-10-22)。

电话随访患者死亡。

1 病例简介

1.1 主诉 诊断溃疡性结肠炎36 d, 加重伴发热3 d。

1.2 现病史 患者主因“粘液脓血便1个月, 间断发热20余天”于2022-09-09第一次来我科住院, 入院完善结肠镜及病理活检, 结合症状、体征和实验室检查, 诊断为“溃疡性结肠炎”, 给予美沙拉嗪和糖皮质激素治疗后, 病情好转于2022-10-4出院。出院后口服美沙拉嗪和激素维持(激素逐渐减量), 进食可疑污染食物后出现发热, 最高体温可达40℃, 伴畏寒、寒战, 为进一步治疗于2022-10-15入院。

1.3 既往史 车祸外伤史3月余, 保守治疗。否认高血压、冠心病、糖尿病等慢性病史, 否认肝炎、结核、伤寒等传染病史, 否认手术史、输血史, 预防接种史不详, 自诉对“左氧氟沙星”过敏。

1.4 个人史和家族史 吸烟30余年, 每日20支, 已戒烟1 mo; 无嗜酒史, 无冶游史, 无放射性物质、毒物接触史。家族中无传染病及遗传病等病史。

1.5 查体 T38.1℃, P133次/分, R34次/分, BP151/86 mmHg, 神志模糊, 不能言语, 不能遵嘱完成指令动作, 持续蓄氧面罩吸氧, 双侧瞳孔正大等圆, 直径约3 mm, 双侧对光反射存在, 胸廓对称, 双肺呼吸音粗, 未闻及干湿性啰音, 心律齐, 心音可, 各瓣膜区未闻及病理性杂音, 腹软, 肝脾未触及, 肝肾区叩痛查体不配合, 腹部查体可见痛苦表情, 无反跳痛及肌紧张, 肠鸣音弱。双下肢无水肿, 病理征未引出。

1.6 实验室检查 血气分析: pH值: 7.49; 二氧化碳分压: 26.1 mmHg; 氧分压: 82.92 mmHg; 血氧饱和度97.47%; 钠离子浓度: 129.75 mmol/L; 钾离子浓度: 3.59 mmol/L; 葡萄糖: 12.80 mmol/L; 实际碳酸氢盐19.20 mmol/L; 乳酸: 3.19 mmol/L; 氧合指数: 138.20; 血培养: 单核细胞增多李斯特

菌; 粪便产毒艰难梭菌及B毒素基因检测阳性; 巨细胞病毒PCR和EB病毒核酸定量检测均阴性; 脑脊液常规及生化: 淡黄色, 清晰, 白细胞 $544 \times 10^6/L$, 氯113 mmol/L, 总蛋白6.25 g/L, 葡萄糖6.25 mmol/L。脑脊液宏基因组学检测提示单核细胞增生李斯特菌感染。

1.7 影像学检查 头颅及胸腹部CT(2022-10-15): 双侧基底节区可见多发小片低密度影, 边界清晰或欠清, 双侧侧脑室周围脑白质可见对称性密度减低, 无占位效应。右肺中下叶炎症。结肠肠壁弥漫性增厚, 周围脂肪间隙模糊, 考虑炎性改变。

头颅及胸部CT(2022-10-22): 幕上脑室系统扩张积水, 脑室周围见轮缘状低密度影, 双额深、双侧基底节区多发腔隙性脑梗死、小软化灶。双侧侧脑室周围可见片状稍低密度影, 边界欠清。双肺炎症较前范围增大。(2022-10-22)。头颅磁共振弥散成像未见明显异常。

2 最终诊断

(1)溃疡性结肠炎(慢性复发型, E3, 活动期, 重度); (2)血流感染(单核细胞增生李斯特菌); (3)颅内感染; (4)脑积水; (5)肺部感染。

3 治疗

补液、升压、输血、肠外营养、调节肠道菌群。

补充人血白蛋白、输注免疫球蛋白。

哌拉西林他唑巴坦(4.5 g q8h)、万古霉素(125 mg q6h)鼻饲和甲硝唑(0.5 g q8h)、右侧脑室钻孔引流术、氨苄西林(3 g q6h)。

4 结果和随访

患者昏迷, 意识状态较前无明显改善, 双侧瞳孔直径约2.5 mm, 对光反射未引出, 颈硬, 有抵抗, 四肢肌力肌张力查体不合作, 双侧巴氏征阳性。家属要求出院, 后随访死亡。

表 1 溃疡性结肠炎合并李斯特菌感染患者资料

年龄	性别	溃疡性结肠炎病史	病变范围	本次发病是否行结肠镜检查	Mayo/Matts内镜评分	进食可疑食物	李斯特菌感染前使用药物	感染类型	治疗	预后
51	女	4年	直肠和结肠	有	3	-	糖皮质激素、英夫利昔单抗	化脓性脑膜炎	氨苄西林	痊愈
62	男	10年	直肠和乙状结肠	有	-	有	硫唑嘌呤、糖皮质激素	菌血症	氨苄西林	痊愈
78	男	-	直肠到回肠	有	4*	-	硫唑嘌呤、糖皮质激素	菌血症	氨苄西林	痊愈
53	男	11年	直肠和乙状结肠	有	2	有	泼尼松龙	细菌性脑膜炎、菌血症	氨苄西林	痊愈
80	男	-	-	有	3	-	泼尼松龙、硫唑嘌呤	败血症、脑膜炎	氨苄西林	痊愈
78	女	-	结肠	有	-	无	英夫利昔单抗、甲氨蝶呤	菌血症	氨苄西林	痊愈
51	女	3年	全结肠	-	-	-	泼尼松龙、英夫利昔单抗、阿达木单抗	菌血症	氨苄西林2 g/天	痊愈
54	女	30年	全结肠	-	-	-	泼尼松龙、6-巯基嘌呤、戈里木单抗	菌血症	氨苄西林1 g/天	痊愈
50	男	2年	回盲部、结肠、直肠、回肠和结肠	有	-	有	甲泼尼龙琥珀酸钠、甲泼尼龙片	脓毒症、脑膜炎、脑膜	美罗培南	痊愈
35	女	-	-	-	-	-	糖皮质激素、地夫可特、甲氨蝶呤、糖皮质激素、地夫可特、硫唑嘌呤	脑膜炎	氨苄西林、庆大霉素	痊愈
60	男	-	-	-	-	-	糖皮质激素、地夫可特、硫唑嘌呤	脑膜炎	氨苄西林、庆大霉素	痊愈
40	女	-	-	有	-	-	糖皮质激素、抗肿瘤坏死因子α制剂	菌血症	氨苄西林、庆大霉素	痊愈
69	男	3年	直肠和乙状结肠	有	-	-	糖皮质激素、硫唑嘌呤、英夫利昔单抗	脑膜炎、菌血症	氨苄西林、庆大霉素	痊愈
46	女	-	-	-	-	-	泼尼松龙	菌血症、多发性幕上和脑干脓肿	氨苄西林8 g/d、庆大霉素300 mg/d	痊愈
37	男	2个月	-	有	-	-	氢化可的松、英夫利昔单抗	脑膜炎	阿莫西林1 g/d、庆大霉素80 mg/3次	痊愈
75	男	42年	-	无	-	无	泼尼松龙、氢化可的松、英夫利昔单抗	脓毒症、脑膜炎	美罗培南、利福平、庆大霉素	痊愈
51	男	32年	全结肠	有	2	-	维多珠单抗、泼尼松、甲泼尼龙	菌血症	庆大霉素425 mg/24 h、氨苄西林2 mg/4 h、阿莫西林1000 mg/8 h	痊愈
17	男	3年	-	-	-	无	强的松、6-巯基嘌呤、英夫利昔单抗、甲泼尼龙	菌血症、脑膜炎	美罗培南2000 mg q8h、庆大霉素100 mg q8h、利福平600 mg/d	痊愈
77	男	4年	-	-	-	-	糖皮质激素	菌血症	氨苄西林、庆大霉素、阿莫西林克拉维酸	痊愈
59	男	-	全结肠、直肠	有	-	-	泼尼松龙、倍他米松	爆发性结肠炎、菌血症	全结肠切除术、回肠造瘘术及乙状结肠黏膜造瘘术	痊愈

-: 文中未提到; *: Matts内镜评分.

5 讨论

单核细胞增生李斯特菌(*Listeria monocytogenes*, LM)是一种革兰氏阳性杆菌, 是最常见的食源性胞内寄生菌之一. 它分布广泛, 常见于食物、环境、动物体内, 通常经受污染的食物如乳制品、未煮熟的肉类、冷藏的蔬菜传播致病, 患者大多数是老人、孕妇、新生儿和免疫低下

的人群^[1]. LM粪便携带状态很常见, 一项独立队列研究显示, 在900个健康的无症状捐赠者的人类粪便样本中, 有10%检测到LM^[2]. 结肠镜检查可能加速细菌通过肠上皮细胞造成系统感染^[3]. 李斯特菌感染的临床表现多种多样, 包括局部胃肠炎、心内膜炎、关节炎、肝炎等, 容易经循环系统造成中枢神经系统感染. LM是第三常

见的社区获得性细菌性脑膜炎致病菌, 即使接受合适的抗生素治疗, 仍有很高的死亡率^[4]。Arslan报道称^[5]免疫抑制和高龄是神经侵袭性李斯特菌病的重要易患因素。健康人群接触这些危险因素很少患病, 但高危人群容易引起机会性感染。

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种主要累及结直肠的慢性复发性炎症性疾病。在活动期, 糖皮质激素被用于氨基水杨酸制剂无效者, 尤其是病变较广泛的轻中度患者。对重度UC, 静脉使用糖皮质激素是首选治疗。长期或大量使用激素可影响T淋巴细胞数量和活性, 引起细胞免疫功能抑制^[6]。其他治疗药物如免疫抑制剂和抗肿瘤坏死因子制剂也可从不同机制影响细胞免疫功能。而李斯特菌作为胞内寄生菌, 体液免疫抗体对其清除无效, 需要激活的巨噬细胞和T淋巴细胞协助^[7], 这可能解释了细胞免疫功能抑制易患李斯特菌感染的原因。

据目前发表的报道, 我们检索到17篇文章, 包括20名溃疡性结肠炎患者合并李斯特菌感染^[8-12]。19名患者均使用了糖皮质激素, 15名患者合用一种或多种免疫抑制剂, 其中使用英夫利昔单抗7名, 硫唑嘌呤5名, 6-巯基嘌呤、地夫可特、甲氨蝶呤各2名, 阿达木单抗、戈利木单抗、维多珠单抗各1名。75%的患者年龄 ≥ 50 岁, 3名患者接触过可疑污染食物, 12名患者在疾病活动期接受了结肠镜检查(表1)。本例患者55岁, 有摄入可疑食物和肠道黏膜损害的病史, 接受过结肠镜检查, 在长期大量静脉滴注和口服糖皮质激素后出现李斯特菌性脑膜炎。因此, 临床上使用糖皮质激素治疗溃疡性结肠炎时, 应建议患者避免食用冷藏冷冻食物, 并进行粪便菌群分析, 尽早发现李斯特菌或其他致病菌, 使用肠道清污和补充益生菌防止菌群移位造成系统感染。

本例患者第二次来我院就诊时, 临床医生根据既往病史和脓血便初步诊断为溃疡性结肠炎活动期, 未重视头痛症状, 回顾病历可发现此时已有细菌性脑膜炎征象。因此当溃疡性结肠炎病人出现发热、头痛、意识障碍, 查体颈项强直、Brudzinski征等脑膜刺激征阳性时, 应警惕李斯特菌性脑膜炎, 并在血培养和脑脊液培养后尽快经验性应用抗生素治疗。由于和其他细菌性脑膜炎相比, 李斯特菌性脑膜炎脑脊液生化分析大多表现为白细胞数、总蛋白浓度不高, 糖含量较低^[1,4,13], 早期需要和病毒性脑膜炎相鉴别, 且对头孢菌素不敏感, 目前推荐首选氨苄西林, 它能和李斯特菌的青霉素结合蛋白3(penicillin binding protein 3, PBP3)结合, 显著抑制李斯特菌的活性, 静脉应用能在脑脊液中达到较高的浓度^[14]。如患者超过50岁, 有慢性疾病, 或合并心血管和呼吸系统损害, 排除肾功能异常后可联合庆大霉素^[15], 疗程为21 d。有的案例使用美罗培南^[8]、三甲氧噻唑/磺胺甲噁唑^[16]和利福

平^[17]作为替代治疗, 也取得不错的效果。但氨苄西林联合庆大霉素疗法在不同的文献中出现矛盾的效果^[18], 更规范的治疗方案还需进一步的研究。此例患者联合哌拉西林他唑巴坦、万古霉素、甲硝唑治疗LM和艰难梭菌后, 意识好转, 脓血便次数减少, 但仅2 d后再次出现昏迷, 这可能与哌拉西林他唑巴坦脑脊液渗透不稳定有关, 而脓血便减少可能是治疗艰难梭菌有效, 掩盖了病情的真实进展。后改用氨苄西林维持时间短, 患者病情未得到有效控制。因此建议早期选用易通过血脑屏障, 脑脊液药物浓度高, 维持时间长的抗生素。

6 结论

综上所述, 在临床工作中, 对长期大量使用糖皮质激素和其他免疫抑制剂治疗溃疡性结肠炎的患者, 要注意单核细胞增生李斯特菌机会性感染, 出现中枢神经系统症状和体征时, 立即行腰椎穿刺和血、脑脊液培养明确病原体, 尽早使用氨苄西林等敏感抗生素治疗以降低死亡率。

7 参考文献

- Schlech WF. Epidemiology and Clinical Manifestations of *Listeria monocytogenes* Infection. *Microbiol Spectr* 2019; 7 [PMID: 31837132 DOI: 10.1128/microbiolspec.GPP3-0014-2018]
- Hafner L, Pichon M, Burucoa C, Nusser SHA, Moura A, Garcia-Garcera M, Lecuit M. *Listeria monocytogenes* faecal carriage is common and depends on the gut microbiota. *Nat Commun* 2021; 12: 6826 [PMID: 34819495 DOI: 10.1038/s41467-021-27069-y]
- Minami M, Hasegawa T, Ando T, Maeda O, Ohkura T, Ohta M, Goto H. Post-colonoscopy *Listeria* septicemia in ulcerative colitis during immunosuppressive therapy. *Intern Med* 2007; 46: 2023-2027 [PMID: 18084128 DOI: 10.2169/internalmedicine.46.0303]
- Amaya-Villar R, García-Cabrera E, Sulleiro-Igual E, Fernández-Viladrich P, Fontanals-Aymerich D, Catalán-Alonso P, Rodrigo-Gonzalo de Liria C, Coloma-Conde A, Grill-Díaz F, Guerrero-Espejo A, Pachón J, Prats-Pastor G. Three-year multicenter surveillance of community-acquired *Listeria monocytogenes* meningitis in adults. *BMC Infect Dis* 2010; 10: 324 [PMID: 21067624 DOI: 10.1186/1471-2334-10-324]
- Arslan F, Meynet E, Sunbul M, Sipahi OR, Kurtaran B, Kaya S, Inkaya AC, Pagliano P, Sengoz G, Batirel A, Kayaaslan B, Yıldız O, Güven T, Türker N, Midi I, Parlak E, Tosun S, Erol S, Inan A, Oztoprak N, Balkan I, Aksoy Y, Ceylan B, Yılmaz M, Mert A. The clinical features, diagnosis, treatment, and prognosis of neuroinvasive listeriosis: a multinational study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015; 34: 1213-1221 [PMID: 25698311 DOI: 10.1007/s10096-015-2346-5]
- Lionakis MS, Kontoyiannis DP. Glucocorticoids and invasive fungal infections. *Lancet* 2003; 362: 1828-1838 [PMID: 14654323 DOI: 10.1016/S0140-6736(03)14904-5]
- Vázquez-Boland JA, Kuhn M, Berche P, Chakraborty T, Domínguez-Bernal G, Goebel W, González-Zorn B, Wehland J, Kreft J. *Listeria* pathogenesis and molecular virulence determinants. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14: 584-640 [PMID: 11432815 DOI: 10.1128/CMR.14.3.584-640.2001]
- 尹凤荣, 郭亚慧, 贾文秀, 罗雨欣, 弥丽丽, 赵静霞, 张晓岚. 溃疡性结肠炎合并李斯特菌感染及脑膜炎一例. *中华内科杂志* 2020; 59: 550-552 [DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20191024-00705]

- 9 Asaeda K, Okuyama Y, Nakatsugawa Y, Doi T, Yamada S, Nishimura K, Fujii H, Tomatsuri N, Satoh H, Kimura H. [A case of *Listeria* meningitis with active ulcerative colitis and a review of literature in the Japanese cases]. *Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi* 2021; 118: 148-153 [PMID: 33563854 DOI: 10.11405/nisshoshi.118.148]
- 10 Parihar V, Maguire S, Shahin A, Ahmed Z, O'Sullivan M, Kennedy M, Smyth C, Farrell R. *Listeria* meningitis complicating a patient with ulcerative colitis on concomitant infliximab and hydrocortisone. *Ir J Med Sci* 2016; 185: 965-967 [PMID: 26358724 DOI: 10.1007/s11845-015-1355-9]
- 11 Seraphin MJ, Isern R 3rd, Maclean AK, Heli CM, Shaw MB. *Listeria Monocytogenes* Septicemia in the Setting of an Ulcerative Colitis Flare. *Cureus* 2022; 14: e28638 [PMID: 36196320 DOI: 10.7759/cureus.28638]
- 12 Horigome R, Sato H, Honma T, Terai S. Septicemic listeriosis during adalimumab- and golimumab-based treatment for ulcerative colitis: case presentation and literature review. *Clin J Gastroenterol* 2020; 13: 22-25 [PMID: 31222454 DOI: 10.1007/s12328-019-01005-6]
- 13 Paciorek M, Bienkowski C, Bednarska A, Kowalczyk M, Krogulec D, Makowiecki M, Bursa D, Pula J, Raczynska J, Porowski D, Skrzat-Klapaczynska A, Zielenkiewicz M, Radkowski M, Laskus T, Horban A. The clinical course and outcome of *Listeria monocytogenes* meningitis: A retrospective single center study. *Neuro Endocrinol Lett* 2019; 40: 79-84 [PMID: 31785214]
- 14 Sullins AK, Abdel-Rahman SM. Pharmacokinetics of antibacterial agents in the CSF of children and adolescents. *Paediatr Drugs* 2013; 15: 93-117 [PMID: 23529866 DOI: 10.1007/s40272-013-0017-5]
- 15 Temple ME, Nahata MC. Treatment of listeriosis. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 656-661 [PMID: 10852095 DOI: 10.1345/aph.19315]
- 16 Willson KJ, Jacob A, Shetti MP, Bhatia R, Yee K, Osler W. *Listeria monocytogenes* infection in Crohn's disease treated with adalimumab. *Med J Aust* 2012; 197: 466-467 [PMID: 23072245 DOI: 10.5694/mja11.10521]
- 17 Chuang MH, Singh J, Ashouri N, Katz MH, Arrieta AC. *Listeria* meningitis after infliximab treatment of ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 50: 337-339 [PMID: 19841597 DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181a70f3a]
- 18 Park M, Horn L, Lappi V, Boxrud D, Hedberg C, Jeon B. Antimicrobial Synergy between Aminoglycosides and Licorice Extract in *Listeria monocytogenes*. *Pathogens* 2022; 11 [PMID: 35456115 DOI: 10.3390/pathogens11040440]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

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

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

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

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

1 投稿总则

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

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

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

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

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

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

E-mail: wcjd@wjgnet.com

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

<https://www.wjgnet.com>

Telephone: +1-925-3991568

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

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

E-mail: wcjd@wjgnet.com

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

<https://www.wjgnet.com>

1.8 编辑部 《世界华人消化杂志》编辑部主任王金磊, 联系地址如下:

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

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

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

<http://www.wjgnet.com>

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

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

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

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

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

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

2 手稿要求

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

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

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

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

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

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

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

