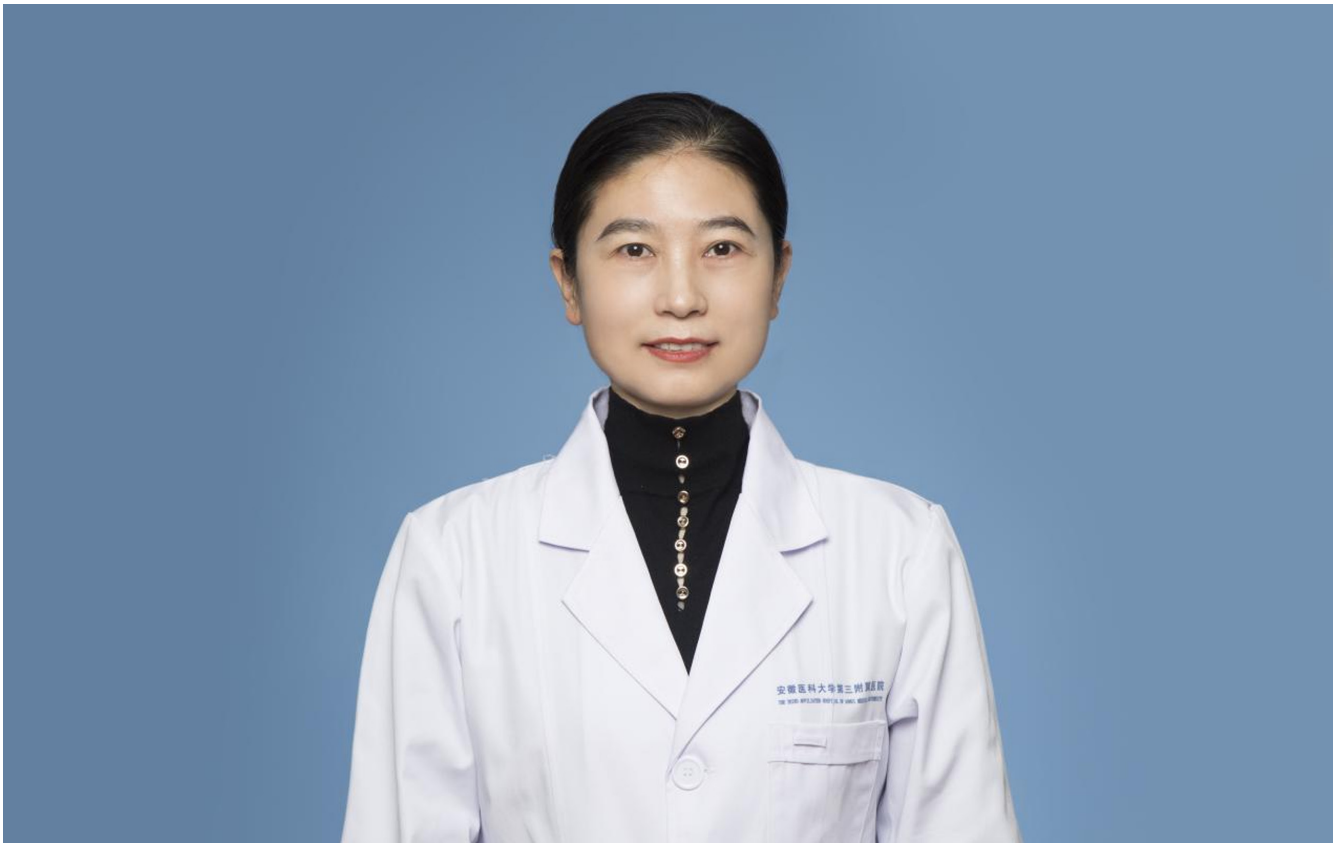
ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2023 年 11 月 8 日　第 31 卷　第 21 期　(Volume 31 Number 21)



21/2023

《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.

ISSN 1009-3079
21>
9 771009 307056

世界华人消化杂志
https://www.wjgnet.com
二零二三年十一月八日
第三十一卷
第二十一期

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2023年11月8日 第31卷 第21期 (总第737期)

述评

877　胰腺星状细胞活化参与慢性胰腺炎的转录调控研究进展
黄邦伟, 王鹏源, 胡良皞

882　高甘油三酯血症性急性胰腺炎的降脂治疗进展
陈慧敏, 苏东帅, 李宏宇, 郭晓钟, 祁兴顺

889　基于肠道菌群的视角探讨中医药治疗肝纤维化
吕生霞, 王章程, 朱颖, 贾玲娟, 朱梦, 陶凌辉, 王一科, 朱飞叶, 张永生

文献综述

896　色氨酸代谢在炎症性肠病中的研究进展
李梦琳, 孙少鹏, 孙可, 吕宾, 范一宏

临床实践

904　脑卒中伴吞咽障碍患者行胃造瘘术后营养状况的影响因素及列线图分析
高艳芳, 康春博, 邓海连, 高雅

目次

消　　息

888　《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》书讯
895　《世界华人消化杂志》正文要求
903　《世界华人消化杂志》参考文献要求
912　《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

封面故事

本刊编委潘爱红，主任护师，教授，硕士研究生导师，安徽省合肥市第一人民医院副院长. 发表论文38篇，其中SCI 5篇，主编或参编著作10部，申请著作权4项. 近五年承担市级及以上科研项目10余项；获得中华护理学会全国杰出护理工作者、全国卫生系统职业道德建设标兵等近20项荣誉称号，市级及以上学术奖励15项；特邀学术报告30余次；授权发明专利22项，其中3项实用新型专利已产生效益.

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

世界華人消化杂志

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　2023-11-08
原刊名　新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

共同主编
党双锁，博士，教授，研究员，主任医师，710004，陕西省西安市，西安交通大学医学院第二附属医院感染科
郭晓钟，博士，教授，110840，辽宁省沈阳市，北部战区总医院消化内科
霍丽娟，博士，主任医师，030001，山西省太原市，山西医科大学第一医院消化内科
江学良，博士，教授，250001，山东省济南市，山东中医药大学第二附属医院消化中心
田艳涛，博士，教授，主任医师，100021，北京市，国家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胰胃外科
王小众，博士，教授，350001，福建省福州市，福建医科大学附属协和医院消化内科
姚登福，博士，教授，226001，江苏省南通市，南通大学附属医院临床医学研究中心
张宗明，博士，教授，100073，北京市，首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会
编辑委员会成员在线名单，详见：
https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm

编辑部
王金磊，主任
《世界华人消化杂志》编辑部
Baishideng Publishing Group Inc
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

出版
百世登出版集团有限公司
Baishideng Publishing Group Inc
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

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

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议，开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、《中文科技期刊数据库(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.

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 31 Number 21 November 8, 2023

EDITORIAL

877 Transcriptional regulation of pancreatic stellate cell activation in chronic pancreatitis
Huang BW, Wang PY, Hu LH

882 Lipid-lowering therapy for hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis: Recent advances
Chen HM, Su DS, Li HY, Guo XZ, Qi XS

889 Discussion on treatment of liver fibrosis with traditional Chinese medicine from the perspective of gut microbiota
Lv SX, Wang ZC, Zhu Y, Jia LJ, Zhu M, Tao LH, Wang YK, Zhu FY, Zhang YS

REVIEW

896 Role of tryptophan metabolism in inflammatory bowel disease
Li ML, Sun SP, Sun K, Lv B, Fan YH

CLINICAL PRACTICE

904 Identification of influencing factors and development of a nomogram for nutrition status after percutaneous endoscopic gastrostomy in stroke patients with swallowing disorders
Gao YF, Kang CB, Deng HL, Gao Y

World Chinese Journal of Digestology
Volume 31 Number 21 November 8, 2023

Contents

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Ai-Hong Pan, Vice President, Chief Nurse, Professor, Master's Supervisor, Hefei First People's Hospital, No. 390 Huaihe Road, Luyang District, Hefei 230061, Anhui Province, China. 281851862@qq.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 November 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: wcjd@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.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2023年11月8日; 31(21): 877-881

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i21.877

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

述评 EDITORIAL

胰腺星状细胞活化参与慢性胰腺炎的转录调控研究进展

黄邦伟, 王鹏源, 胡良皞

黄邦伟, 王鹏源, 胡良皞, 海军军医大学第一附属医院消化内科 上海市 200433

王鹏源, 联勤保障部队第九八一医院消化内科 河北省承德市 067000

黄邦伟, 医师, 研究方向为慢性胰腺炎机制研究及药物筛选.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 82070664和82104257.

作者贡献分布: 此述评由胡良皞设计; 黄邦伟和王鹏源进行撰写; 胡良皞对述评进行审阅和校对.

通讯作者: 胡良皞, 副主任医师, 副教授, 200433, 上海市杨浦区长海路168号, 海军军医大学附属第一医院消化内科. lianghao-hu@smmu.edu.cn

收稿日期: 2023-10-07
修回日期: 2023-10-21
接受日期: 2023-11-01
在线出版日期: 2023-11-08

Transcriptional regulation of pancreatic stellate cell activation in chronic pancreatitis

Bang-Wei Huang, Peng-Yuan Wang, Liang-Hao Hu

Bang-Wei Huang, Peng-Yuan Wang, Liang-Hao Hu, Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Naval Medical University, Shanghai 200433, China

Peng-Yuan Wang, Department of Gastroenterology, The 981st Hospital, Chengde 067000, Hebei Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 82070664 and No. 82104257.

Corresponding author: Liang-Hao Hu, Associate Chief Physician, Associate Professor, Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Naval Medical University, No. 168 Changhai Road, Yangpu District, Shanghai 200433, China. lianghao-hu@smmu.edu.cn

Received: 2023-10-07
Revised: 2023-10-21
Accepted: 2023-11-01
Published online: 2023-11-08

Abstract

Pancreatic fibrosis is an important feature in the occurrence and development of chronic pancreatitis (CP), and activated pancreatic stellate cells (PSC) play an important role in the progression of pancreatic fibrosis. In recent years, more and more signaling pathways related to pancreatic fibrosis have been found. These signaling pathways regulate the activation of pancreatic stellate cells through transcription factors, thereby affecting pancreatic fibrosis and the progression of CP. This article reviews the progress in the research of the signaling pathways and related transcription factors involved in PSC activation in pancreatic fibrosis, hoping to provide ideas for further understanding the mechanism and therapeutic targets of pancreatic fibrosis in CP.

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

Key Words: Chronic pancreatitis; Pancreatic fibrosis; Pancreatic stellate cells; Transcription factors

Citation: Huang BW, Wang PY, Hu LH. Transcriptional regulation of pancreatic stellate cell activation in chronic pancreatitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(21): 877-881
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i21/877.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i21.877

摘要

胰腺纤维化是慢性胰腺炎(chronic pancreatitis, CP)发生发展的重要特征, 而活化的胰腺星状细胞(pancreatic stellate cell, PSC)在胰腺纤维化进展中扮演着重要角色. 近年来越来越多胰腺纤维化的信号通路得以发现, 这些信号通路通过所介导的转录因子调控胰腺星状细胞活化, 进而影响胰腺纤维化和CP进程. 本文就PSC活化参与CP胰腺纤维化的信号通路及相关转录因子的研究进展与现状做了回顾和分析, 希望为深入理解CP纤维化机制和治疗靶点提供思路.

关键词: 慢性胰腺炎; 胰腺纤维化; 胰腺星状细胞; TGF-β信号通路; 转录因子

核心提要: 慢性胰腺炎纤维化致病机制不明, 研究发现有多种信号通路参与胰腺星状细胞活化进而调控胰腺纤维化的发生发展. 目前以转化生长因子-β(transforming growth factor-β, TGF-β)为主的信号通路在胰腺星状细胞活化、细胞外基质沉积、纤维化发生发展中扮演重要角色. 此外, 转录因子在胰腺纤维化中的独特作用也逐渐被挖掘. 本文旨在对以TGF-β为首的信号通路和转录因子在慢性胰腺炎胰腺纤维化中作用进行述评.

文献来源: 黄邦伟, 王鹏源, 胡良皞. 胰腺星状细胞活化参与慢性胰腺炎的转录调控研究进展. 世界华人消化杂志 2023; 31(21): 877–881
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i21/877.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i21.877

0 引言

慢性胰腺炎(chronic pancreatitis, CP)是胰腺进行性、不可逆的纤维炎性综合征, 最终导致胰腺内外功能损伤. 在中国、印度和日本, CP患病率约为36-125/10万人, 目前全球CP患者预计超过700万人, 并且呈逐年上升趋势[1]. CP的主要病理特征包括腺泡细胞萎缩、炎性细胞浸润、胰腺纤维化等, 其中细胞外基质(extracellular matrix, ECM)蛋白沉积引起的进行性胰腺纤维化是CP的特征性病理变化[2].

在肝脏纤维化发生的过程中, 活化的肝脏星状细胞(hepatic stellate cells, HSCs)是肌成纤维细胞的主要来源. 与肝脏类似, 胰腺星状细胞(pancreatic stellate cell, PSC)活化是参与CP胰腺纤维化的重要事件, 在纤维化发生发展中扮演重要角色[3]. 在PSC活化参与胰腺纤维化及CP发生、发展过程中, 多种信号通路[如转化生长因子β(transforming growth factor β, TGF-β)、JAK-STAT、Wnt、Hedgehog等]、转录因子参与了PSC的活化及纤维化进程. 本文就PSC活化参与CP胰腺纤维化的TGF-β信号通路和转录因子进行述评, 并针对靶向TGF-β治疗CP的研究进展进行分析.

1 PSC活化在CP胰腺纤维化中扮演重要角色

纤维化是器官实质细胞坏死和ECM过度沉积, 导致结缔组织增生, 甚至产生器官硬化的病理过程, 如肝硬化、心肌纤维化以及胰腺纤维化等, 通常是组织损伤的终末阶段. 器官纤维化导致的死亡占工业化世界死亡率的45%[4]. 组织纤维化通常伴随着成纤维细胞增殖和活化, 成纤维细胞是高度动态的细胞, 纤维化进程中成纤维细胞向肌成纤维细胞转化, 在组织修复和纤维化中起核心作用.

胰腺纤维化是CP最具特征性的病理表现, PSC作为成纤维细胞在CP胰腺纤维化中扮演重要角色. 在正常胰腺组织中, PSC处于静止状态, 分布于腺泡周围和小叶间隙, 可能与维持腺泡细胞的正常结构和功能有关[5]. 然而在胰腺损伤过程中, 各种刺激因子可激活PSC并向肌成纤维细胞转化, 肌成纤维细胞高表达α-平滑肌肌动蛋白(α-smooth muscle actin, α-SMA), 并分泌大量ECM, 包括Ⅰ型和Ⅲ型胶原蛋白、纤连蛋白等, 过量的ECM沉积在损伤的胰腺组织中, 从而出现胰腺纤维化, 影响胰腺组织的正常功能[6]. 活化的PSC表现出很强的增殖和迁移能力, 通过影响能量代谢、细胞死亡和氧化应激等途径参与胰腺纤维化[7], 研究证明TGF-β为代表的多种信号通路参与这一过程.

2 TGF-β及其介导的经典Smad信号通路在胰腺纤维化调控中发挥重要作用

2.1 TGF-β1是最强的促纤维化细胞因子

TGF-β是一种具有多种功能的细胞因子, 发挥多种生物学功能, 包括调控细胞增殖和分化、细胞凋亡、免疫反应、组织修复等过程[8]. TGF-β由细胞内具备激酶结构域的TβR Ⅱ受体识别, 该结构域招募并磷酸化TβR Ⅰ受体, 从而使TβR Ⅱ和TβR Ⅰ形成复合物. 此外, TGF-β1还是最强的促纤维化细胞因子之一, 通过自分泌或旁分泌的方式调控成纤维细胞的活[9]. TGF-β1和PSC之间构成一个自分泌刺激环路. 活化的PSC可产生TGF-β1, 与PSC受体结合后可启动其下游信号传导, 加速PSC的激活, 因此TGF-β1也被称为PSC的激活剂. 除此之外, 损伤的腺泡细胞也是TGF-β1的重要来源. 在萎缩的腺泡细胞内发现TGF-β1表达明显升高, 损伤的腺泡细胞可通过旁分泌TGF-β1的形式介导PSC的活化[10]. 总之, TGF-β通过旁分泌和自分泌的方式促进PSC活化和ECM的沉积, 在胰腺纤维化的发生发展中起着至关重要的作用.

2.2 TGF-β介导的纤维化信号通路分为经典的Smad信号通路和非Smad信号通路

2.2.1 经典的TGF-β/Smad信号通路: 经典的TGF-β/Smad信号通路在器官纤维化中起重要作用[11]: 其中Smad是TGF-β信号通路中的关键转录因子[12]. 不同的Smad转录因子可能发挥不同的作用. 活化的TβR Ⅰ可磷酸化Smad2和/或Smad3蛋白, 并与Smad4结合形成异三聚体复合物. Smad2/3/4复合物作为转录因子进入细胞核中, 促进纤维化相关基因的表达[13]. 而Smad7是TGF-β介导的胰腺纤维化的负性调控因子, Smad7在胰腺中的过表达能够显著抑制雨蛙素诱导的胰腺纤维化[14].

Smad能直接调控PSC的活化促进胰腺纤维化. 有

研究发现Smad6在CP小鼠胰腺组织中明显增加, 在新鲜分离的PSC中过表达Smad6和Smad7可显著降低α-SMA、Ⅰ型和Ⅲ型胶原蛋白的mRNA水平[15]. 白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)在活化的PSC和CP组织中增加, 而研究报道IL-6是通过上调TGF-β1/Smad2/3途径来促进PSC的活化[16]. TGF-β1/Smad通路还与PSC的增殖和迁移相关. 过表达半乳糖凝集素(galectin-1)通过促进TGF-β1/Smad通路来降低基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases1, MMP)/基质金属蛋白酶组织抑制剂(matrix metalloproteinases tissue inhibitors, TIMP)的比例, 从而促进PSC的增殖和迁移[17].

2.2.2 非Smad通路: 非Smad通路包括丝裂活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinases, MAPK)信号通路、Janus激酶信号转导和转录激活因子(janus activating kinase/signal transducer and activator of transcription, JAK/STAT)等信号通路. 非Smad信号通路与Smad信号通路共同促进胰腺纤维化的发生.

MAPK家族的三种激酶(JNK1/2、ERK1/2和p38)与CP胰腺纤维化关系密切[18]. 在活化的PSC中加入ERK抑制剂, 可显著降低PSC中炎症趋化因子受体和α-SMA的表达. JNK在TGF-β等细胞因子作用下, 被MAPK磷酸化后激活. 研究报道中药复方柴胡桂枝干姜汤通过促进JNK 磷酸化, 并激活JNK/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路抑制PSC自噬从而抑制PSC的活化并缓解胰腺纤维化. 此外, p38是一种应激活化蛋白激酶, 可被多种细胞因子激活, 参与细胞凋亡、转录调控等过程. 应用p38特异性抑制剂处理新鲜分离的小鼠PSC后, 可显著降低PSC中α-SMA和Ⅰ型胶原的水平[19]. 由此可见TGF-β信号通路通过经典的TGF-β/Smad信号通路和非Smad信号通路在CP胰腺纤维化中发挥着至关重要的作用.

2.3 靶向TGF-β及其相关信号通路治疗CP胰腺纤维化的策略 进入21世纪, 精准医学得到了长足的发展, 其中靶向治疗是最有前途的一种治疗方式. 大量证据表明, 靶向TGF-β及其相关信号通路具有治疗纤维化的潜力. 目前TGF-β靶向药物主要分为中和抗体、小分子TGF-β抑制剂、生物制药、siRNA等[20].

如上所述, TGF-β信号通路的异常激活在CP纤维化发挥着重要作用, 因此靶向TGF-β及其下游通路有望在未来开发出治疗CP胰腺纤维化的药物. SB-431542是一种抑制TGF-βRI磷酸化的化合物, SB431542可显著下调血清淀粉酶、IL-6和TGF-β水平, 并可减弱雨蛙素诱导的急性胰腺炎小鼠模型胰腺组织病理改变, 表明SB431542对急性胰腺炎具有保护作用. 急性胰腺炎反复发作可进展为CP, 因此SB431542对CP胰腺纤维化是否也具有保护作用值得进一步研究. Galunisertib(LY2157299)和SD-093是一种可特异性下调Smad2/3磷酸化程度的TGF-βRI激酶抑制剂, 能显著抑制胰腺癌细胞的活性和侵袭能力[21,22]. 然而这种靶向TGF-βRI激活的药物并没有在CP纤维化中进行研究. 但是, 抑制TGF-β下游信号传导来缓解CP胰腺纤维化是一种可行的策略.

由于TGF-β可调节多种信号通路以及胰腺纤维化的复杂性, 靶向TGF-β及下游分子的策略在纤维化患者中的应用具有挑战性. 一些天然产物, 如大黄素和绿茶多酚, 可降低CP动物模型中TGF-β的水平, 能够有效缓解CP纤维化水平. 天然化合物有望在未来成为缓解CP胰腺纤维化的新型药物之一[23]. 另外, 生物制药产品拥有药代清晰、非靶效应少的优势, 小RNA药物能够靶向一些难以成药的靶点, 在胰腺纤维化药物研发中也有广阔的前景. 但我们需要认清的是, 目前胰腺纤维化研究远没有其他纤维化疾病, 如肝脏纤维化、心肌纤维化等广泛且深入, 也没有针对明确靶点的相关药物进行临床研究, 与患者的需求还存在很大的差距.

3 其他转录因子与胰腺纤维化

3.1 缺氧诱导因子-1α 缺氧诱导因子(hypoxia-inducible factor, HIF)是一种异二聚体转录因子, 在细胞和组织应对缺氧环境下的适应性反应中起关键作用, 由HIF α亚基和HIF-β亚基组成. 在哺乳动物中, HIF-α亚基具有三种亚型(HIF-1α、HIF-2α和HIF-3α). HIF-1α是细胞适应缺氧环境中的关键转录因子, 对维持哺乳动物细胞适应缺氧状态尤为重要. 由于胰腺纤维化导致致密纤维结缔组织的形成和血管重塑, 胰腺微环境处于缺血缺氧状态, 因此HIF在CP胰腺纤维化中也发挥出独特的作用. 最新研究发现HIF-1α和HIF-2α在CP组织中升高, HIF-1α和HIF-2α可以在缺氧条件下促进腺泡细胞的鞘氨醇激酶1表达, 进而通过调节鞘氨醇激酶1受体/AMPK/mTOR通路促进PSC的活化, 促进胰腺纤维化[24].

3.2 核因子κB 核因子κB(nuclear factor kappa-B, NF-κB)是一种以二聚体形式存在的核转录因子, 在炎症和免疫应答中发挥着重要作用[25]. NF-κB信号通路是由细胞外的刺激引起的, 常见的炎症因子(包括TGF-β和肿瘤坏死因子-α等)都可以激活NF-κB. 这些细胞外因子与细胞膜上的受体结合后活化IκB激酶(IκB, kinase, IKK). IKK可将细胞内的NF-κB/IκB复合物上的IκB亚基磷酸化, 进而使IκB亚基泛素化修饰, 使IκB被降解, 从而释放NF-κB转录因子. NF-κB可进入核内, 调节炎症相关基因的转录. p65是NF-κB异二聚体的主要形式, p65含有一个Rel同源结构域, 负责与DNA结合[26].

在CP胰腺纤维化中, NF-κB信号通路也起着重要作用. Huang等[27]发现小鼠腺泡细胞中NF-κB信号通路的激活与急性胰腺炎的严重程度相关, 长期激活可导致胰腺纤维化. 该研究报道CP小鼠和活化的PSC中NF-κB水平升高, 使用NF-κB抑制剂雷公藤甲素抑制NF-κB信号通路可抑制PSC的活化[27]. 另一项研究发现P65 siRNA抑制NF-κB表达后, PSC活化水平显著降低, 并且TGF-β1对MMP1的抑制作用减弱, 而TIMP1的升高被抑制. 这些结果表明, NF-κB激活可导致PSC中MMP-1和TIMP-1表达失衡, 进而导致ECM沉积及胰腺纤维化[28].

3.3 Bmal1 Bmal1(brain and muscle ARNT-like-1)是生物钟相关基因转录的核心转录因子, 能够与昼夜自发输出周期蛋白(circadian locomoter output cycles kaput, CLOCK)形成异二聚体. 胰腺生物钟在CP病程中发挥关键作用, 而Bmall1是促进胰腺纤维化的关键转录因子. 在Bmal1基因敲除的小鼠中胰腺纤维化加重, 研究证实腺泡Bmal1缺失不直接影响腺泡细胞, 而是通过促进PSC活化加重胰腺纤维化. 进一步发现Bmal1蛋白是一种转录因子, 可与人类和小鼠基因组的E钙粘着蛋白/上皮性钙黏附蛋白(E-cadherin, E-cad)启动子中两个E-box序列结合[29].

3.4 转录因子激活蛋白1 转录因子激活蛋白1(activator protein-1, AP-1)作为启动基因转录的分子开关, 参与增殖、分化、凋亡、转化等多种细胞过程[30],是纤维化信号通路的重要下游转录因子, 在心脏、肺、肝纤维化发展中发挥重要作用[31]. 纤维调素(fibromodulin, FMOD)对纤维化疾病具有重要意义, FMOD表达上调可促进HSC活化、增殖、迁移, 从而诱导肝纤维化的发生[32]. 另外AP-1也是胰腺纤维化的重要调节因子, 而FMOD在CP胰腺组织中表达升高. An等[33]的研究首次揭示了AP-1和FMOD在胰腺纤维化中的重要作用, 过表达AP-1可以上调FMOD蛋白表达. AP-1可以通过结合FMOD启动子促进其转录来激活PSC, 促进PSC增殖和迁移, 以及胰腺纤维化的发展.

3.5 核因子E2相关因子2 核因子E2相关因子2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)是一种调节氧化应激的转录因子, 是调控机体发挥抗氧化反应的重要防御因子. Kelch样ECH-辅助蛋白-1(kelch-like ECH-assiotiated protein-1, Keap1)是介导Nrf2转移与降解的重要蛋白. 在氧化应激条件下, Keap1与Nrf2结合从而发生构象改变, Nrf2磷酸化后和Keap1解离, 异位到细胞核, 进而与抗氧化反应的基因结合, 从而发挥抗氧化作用[34]. 氧化应激介导PSC活化, 并在胰腺纤维化中发挥重要作用, 研究发现Nrf2激动剂可抑制PSC的激活[35]. 同样Nrf2也可以抑制HSC的激活, Nrf2缺失的HSC氧化应激水平升高、活性氧表达升高以及抗氧化能力下降[36].

4 结论

胰腺纤维化的转录调控是涉及多通路、多细胞参与的复杂过程, 目前的研究仍以单一细胞和单通路为主, 因此我们仍然没有足够的信息来解释在不同细胞甚至在整个胰腺微环境中是否存在一致的调控机制, 需要进行更深入的研究. 活化的PSC在CP胰腺纤维化中固然扮演重要角色, 大部分CP胰腺纤维化的研究也都是围绕PSC进行, 然而巨噬细胞、胰腺导管细胞甚至内分泌细胞以及这些细胞和腺泡细胞、PSC之间的相互作用在胰腺纤维化也非常重要, 只有全面了解这些细胞间的相互作用及相关信号通路调控网络, 才有可能找到控制胰腺纤维化的总开关, 并针对相关靶点进行药物研究, 从根本上缓解CP患者的痛苦.

5 参考文献

1 Yadav D, Lowenfels AB. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2013; 144: 1252-1261 [PMID: 23622135 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.01.068]

2 Vege SS, Chari ST. Chronic Pancreatitis. *N Engl J Med* 2022; 386: 869-878 [PMID: 35235728 DOI: 10.1056/NEJMcp1809396]

3 Bynigeri RR, Jakkampudi A, Jangala R, Subramanyam C, Sasikala M, Rao GV, Reddy DN, Talukdar R. Pancreatic stellate cell: Pandora's box for pancreatic disease biology. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 382-405 [PMID: 28210075 DOI: 10.3748/wjg.v23.i3.382]

4 Henderson NC, Rieder F, Wynn TA. Fibrosis: from mechanisms to medicines. *Nature* 2020; 587: 555-566 [PMID: 33239795 DOI: 10.1038/s41586-020-2938-9]

5 Riopel MM, Li J, Liu S, Leask A, Wang R. β1 integrin-extracellular matrix interactions are essential for maintaining exocrine pancreas architecture and function. *Lab Invest* 2013; 93: 31-40 [PMID: 23069938 DOI: 10.1038/labinvest.2012.147]

6 Jaskiewicz K, Nalecz A, Rzepko R, Sledzinski Z. Immunocytes and activated stellate cells in pancreatic fibrogenesis. *Pancreas* 2003; 26: 239-242 [PMID: 12657949 DOI: 10.1097/00006676-200304000-00006]

7 Xue R, Jia K, Wang J, Yang L, Wang Y, Gao L, Hao J. A Rising Star in Pancreatic Diseases: Pancreatic Stellate Cells. *Front Physiol* 2018; 9: 754 [PMID: 29967585 DOI: 10.3389/fphys.2018.00754]

8 Shi Y, Massagué J. Mechanisms of TGF-beta signaling from cell membrane to the nucleus. *Cell* 2003; 113: 685-700 [PMID: 12809600 DOI: 10.1016/s0092-8674(03)00432-x]

9 Liu Q, Liao Q, Zhao Y. Chemotherapy and tumor microenvironment of pancreatic cancer. *Cancer Cell Int* 2017; 17: 68 [PMID: 28694739 DOI: 10.1186/s12935-017-0437-3]

10 Asama H, Suzuki R, Hikichi T, Takagi T, Masamune A, Ohira H. MicroRNA let-7d targets thrombospondin-1 and inhibits the activation of human pancreatic stellate cells. *Pancreatology* 2019; 19: 196-203 [PMID: 30393009 DOI: 10.1016/j.pan.2018.10.012]

11 Walton KL, Johnson KE, Harrison CA. Targeting TGF-β Mediated SMAD Signaling for the Prevention of Fibrosis. *Front Pharmacol* 2017; 8: 461 [PMID: 28769795 DOI: 10.3389/fphar.2017.00461]

12 Ohnishi H, Miyata T, Yasuda H, Satoh Y, Hanatsuka K, Kita H, Ohashi A, Tamada K, Makita N, Iiri T, Ueda N, Mashima H, Sugano K. Distinct roles of Smad2-, Smad3-, and ERK-dependent pathways in transforming growth factor-beta1 regulation of pancreatic stellate cellular functions. *J Biol Chem* 2004; 279: 8873-8878 [PMID: 14688282 DOI: 10.1074/jbc.M309698200]

13 Xu P, Liu J, Derynck R. Post-translational regulation of TGF-β

receptor and Smad signaling. *FEBS Lett* 2012; 586: 1871-1884 [PMID: 22617150 DOI: 10.1016/j.febslet.2012.05.010]
14 He J, Sun X, Qian KQ, Liu X, Wang Z, Chen Y. Protection of cerulein-induced pancreatic fibrosis by pancreas-specific expression of Smad7. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1792: 56-60 [PMID: 19015026 DOI: 10.1016/j.bbadis.2008.10.010]
15 Lin H, Dong B, Qi L, Wei Y, Zhang Y, Cai X, Zhang Q, Li J, Li L. Inhibitory Smads suppress pancreatic stellate cell activation through negative feedback in chronic pancreatitis. *Ann Transl Med* 2021; 9: 384 [PMID: 33842605 DOI: 10.21037/atm-20-4282]
16 Zheng M, Li H, Sun L, Brigstock DR, Gao R. Interleukin-6 participates in human pancreatic stellate cell activation and collagen I production via TGF-β1/Smad pathway. *Cytokine* 2021; 143: 155536 [PMID: 33893003 DOI: 10.1016/j.cyto.2021.155536]
17 Tang D, Wu Q, Zhang J, Zhang H, Yuan Z, Xu J, Chong Y, Huang Y, Xiong Q, Wang S, Tian Y, Lu Y, Ge X, Shen W, Wang D. Galectin-1 expression in activated pancreatic satellite cells promotes fibrosis in chronic pancreatitis/pancreatic cancer via the TGF-β1/Smad pathway. *Oncol Rep* 2018; 39: 1347-1355 [PMID: 29328490 DOI: 10.3892/or.2018.6202]
18 Zeng XP, Zeng JH, Lin X, Ni YH, Jiang CS, Li DZ, He XJ, Wang R, Wang W. Puerarin Ameliorates Caerulein-Induced Chronic Pancreatitis via Inhibition of MAPK Signaling Pathway. *Front Pharmacol* 2021; 12: 686992 [PMID: 34149430 DOI: 10.3389/fphar.2021.686992]
19 Masamune A, Satoh M, Kikuta K, Sakai Y, Satoh A, Shimosegawa T. Inhibition of p38 mitogen-activated protein kinase blocks activation of rat pancreatic stellate cells. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 304: 8-14 [PMID: 12490569 DOI: 10.1124/jpet.102.040287]
20 Kim BG, Malek E, Choi SH, Ignatz-Hoover JJ, Driscoll JJ. Novel therapies emerging in oncology to target the TGF-β pathway. *J Hematol Oncol* 2021; 14: 55 [PMID: 33823905 DOI: 10.1186/s13045-021-01053-x]
21 Lonardo E, Hermann PC, Mueller MT, Huber S, Balic A, Miranda-Lorenzo I, Zagorac S, Alcala S, Rodriguez-Arabaolaza I, Ramirez JC, Torres-Ruíz R, Garcia E, Hidalgo M, Cebrián DÁ, Heuchel R, Löhr M, Berger F, Bartenstein P, Aicher A, Heeschen C. Nodal/Activin signaling drives self-renewal and tumorigenicity of pancreatic cancer stem cells and provides a target for combined drug therapy. *Cell Stem Cell* 2011; 9: 433-446 [PMID: 22056140 DOI: 10.1016/j.stem.2011.10.001]
22 Subramanian G, Schwarz RE, Higgins L, McEnroe G, Chakravarty S, Dugar S, Reiss M. Targeting endogenous transforming growth factor beta receptor signaling in SMAD4-deficient human pancreatic carcinoma cells inhibits their invasive phenotype1. *Cancer Res* 2004; 64: 5200-5211 [PMID: 15289325 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-04-0018]
23 Ramakrishnan P, Loh WM, Gopinath SCB, Bonam SR, Fareez IM, Mac Guad R, Sim MS, Wu YS. Selective phytochemicals targeting pancreatic stellate cells as new anti-fibrotic agents for chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Acta Pharm Sin B* 2020; 10: 399-413 [PMID: 32140388 DOI: 10.1016/j.apsb.2019.11.008]
24 Wang D, Han S, Lv G, Hu Y, Zhuo W, Zeng Z, Tang J, Huang Y, Wang F, Wang J, Zhao Y, Zhao G. Pancreatic Acinar Cells-Derived Sphingosine-1-Phosphate Contributes to Fibrosis of Chronic Pancreatitis via Inducing Autophagy and Activation of Pancreatic Stellate Cells. *Gastroenterology* 2023 [PMID: 37634735 DOI: 10.1053/j.gastro.2023.08.029]
25 Lawrence T. The nuclear factor NF-kappaB pathway in inflammation. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2009; 1: a001651 [PMID: 20457564 DOI: 10.1101/cshperspect.a001651]
26 Hayden MS, Ghosh S. Signaling to NF-kappaB. *Genes Dev* 2004; 18: 2195-2224 [PMID: 15371334 DOI: 10.1101/gad.1228704]
27 Huang H, Liu Y, Daniluk J, Gaiser S, Chu J, Wang H, Li ZS, Logsdon CD, Ji B. Activation of nuclear factor-κB in acinar cells increases the severity of pancreatitis in mice. *Gastroenterology* 2013; 144: 202-210 [PMID: 23041324 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.09.059]
28 Wu N, Xu XF, Xin JQ, Fan JW, Wei YY, Peng QX, Duan LF, Wang W, Zhang H. The effects of nuclear factor-kappa B in pancreatic stellate cells on inflammation and fibrosis of chronic pancreatitis. *J Cell Mol Med* 2021; 25: 2213-2227 [PMID: 33377616 DOI: 10.1111/jcmm.16213]
29 Jiang W, Jin L, Ju D, Lu Z, Wang C, Guo X, Zhao H, Shen S, Cheng Z, Shen J, Zong G, Chen J, Li K, Yang L, Zhang Z, Feng Y, Shen JZ, Zhang EE, Wan R. The pancreatic clock is a key determinant of pancreatic fibrosis progression and exocrine dysfunction. *Sci Transl Med* 2022; 14: eabn3586 [PMID: 36170444 DOI: 10.1126/scitranslmed.abn3586]
30 Shaulian E, Karin M. AP-1 as a regulator of cell life and death. *Nat Cell Biol* 2002; 4: E131-E136 [PMID: 11988758 DOI: 10.1038/ncb0502-e131]
31 Cheng WH, Chen CL, Chen JY, Lin CH, Chen BC. Hypoxia-induced preadipocyte factor 1 expression in human lung fibroblasts through ERK/PEA3/c-Jun pathway. *Mol Med* 2021; 27: 69 [PMID: 34229599 DOI: 10.1186/s10020-021-00336-w]
32 Mormone E, Lu Y, Ge X, Fiel MI, Nieto N. Fibromodulin, an oxidative stress-sensitive proteoglycan, regulates the fibrogenic response to liver injury in mice. *Gastroenterology* 2012; 142: 612-621.e5 [PMID: 22138190 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.11.029]
33 An W, Zhu JW, Jiang F, Jiang H, Zhao JL, Liu MY, Li GX, Shi XG, Sun C, Li ZS. Fibromodulin is upregulated by oxidative stress through the MAPK/AP-1 pathway to promote pancreatic stellate cell activation. *Pancreatology* 2020; 20: 278-287 [PMID: 31831391 DOI: 10.1016/j.pan.2019.09.011]
34 Baird L, Yamamoto M. The Molecular Mechanisms Regulating the KEAP1-NRF2 Pathway. *Mol Cell Biol* 2020; 40 [PMID: 32284348 DOI: 10.1128/MCB.00099-20]
35 Kojayan GG, Alizadeh RF, Li S, Ichii H. Reducing Pancreatic Fibrosis Using Antioxidant Therapy Targeting Nrf2 Antioxidant Pathway: A Possible Treatment for Chronic Pancreatitis. *Pancreas* 2019; 48: 1259-1262 [PMID: 31688588 DOI: 10.1097/MPA.0000000000001433]
36 Lee BH, Hsu WH, Hsu YW, Pan TM. Suppression of dimerumic acid on hepatic fibrosis caused from carboxymethyl-lysine (CML) by attenuating oxidative stress depends on Nrf2 activation in hepatic stellate cells (HSCs). *Food Chem Toxicol* 2013; 62: 413-419 [PMID: 24036144 DOI: 10.1016/j.fct.2013.09.007]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2023年11月8日; 31(21): 882-888

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i21.882

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

述评 EDITORIAL

高甘油三酯血症性急性胰腺炎的降脂治疗进展

陈慧敏, 苏东帅, 李宏宇, 郭晓钟, 祁兴顺

陈慧敏, 苏东帅, 李宏宇, 郭晓钟, 祁兴顺, 北部战区总医院消化内科 辽宁省沈阳市 110840

陈慧敏, 大连医科大学研究生院 辽宁省大连市 116044

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

陈慧敏, 硕士, 主要从事消化系统疾病方面的研究.

作者贡献分布: 本文由陈慧敏查阅文献及撰写; 苏东帅、李宏宇和郭晓钟校正文章书写及格式; 祁兴顺审校.

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

收稿日期: 2023-10-16
修回日期: 2023-10-27
接受日期: 2023-11-01
在线出版日期: 2023-11-08

Lipid-lowering therapy for hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis: Recent advances

Hui-Min Chen, Dong-Shuai Su, Hong-Yu Li, Xiao-Zhong Guo, Xing-Shun Qi

Hui-Min Chen, Dong-Shuai Su, Hong-Yu Li, Xiao-Zhong Guo, Xing-Shun Qi, Department of Gastroenterology, General Hospital of Northern Theater Command, Shenyang 110840, Liaoning Province, China

Hui-Min Chen, Graduate School of Dalian Medical University, Dalian 116044, Liaoning Province, China

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

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

Received: 2023-10-16
Revised: 2023-10-27
Accepted: 2023-11-01
Published online: 2023-11-08

Abstract

With the improvement of the living standard, hypertriglyceridemia (HTG) has become the second major cause of acute pancreatitis (AP) in China. Hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis (HTG-AP) has its own unique characteristics. First, the elevation of blood amylase and lipase levels is not significant. Second, the severity of the disease positively correlates with blood triglyceride (TG) level. The goal of treatment of HTG-AP is to lower blood lipids rapidly. Common lipid-lowering methods include dietary modification, lipid-lowering drugs, low-molecular heparin combined with insulin, blood purification, and combined Chinese and Western medicine. This article reviews the recent advances on lipid-lowering approaches used in HTG-AP patients.

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

Key Words: Hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis; Triglyceride; Lipid-lowering therapy

Citation: Chen HM, Su DS, Li HY, Guo XZ, Qi XS. Lipid-lowering therapy for hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis: Recent advances. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(21): 882-888
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i21/882.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i21.882

摘要

随着生活水平的提高, 高甘油三酯血症(hypertriglyceridemia, HTG)已经成为中国急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)的第二大病因. 高甘油三酯血症性急性胰腺炎(hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis, HTG-AP)相较于其他原因所致AP有其独特的特点. 首先, 血淀粉酶、脂肪酶升高不明显; 其次, 病情严重程度

与血甘油三酯(triglyceride, TG)水平成正相关. 治疗HTG-AP的关键是迅速降低血脂, 常用的方法包括饮食调整、降脂药物、低分子肝素联合胰岛素、血液净化以及中西医结合治疗等. 本文就国内外HTG-AP降脂方法的进展作一综述.

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

关键词: 高甘油三酯血症性急性胰腺炎; 甘油三酯; 降脂治疗

核心提要: 治疗高甘油三酯血症性急性胰腺炎的关键是迅速降低血脂, 但一些降脂方法目前仍存有争议. 本文着重回顾文献并总结高甘油三酯血症性急性胰腺炎不同降脂方法之间的疗效和安全性的差异, 以指导临床实践.

文献来源: 陈慧敏, 苏东帅, 李宏宇, 郭晓钟, 祁兴顺. 高甘油三酯血症性急性胰腺炎的降脂治疗进展. 世界华人消化杂志 2023; 31(21): 882-888
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i21/882.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i21.882

0 引言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)指各种原因引起胰酶异常激活, 并作用于胰腺自身及周围器官, 引起胰腺炎性反应, 导致多器官功能障碍的急腹症[1]. AP的常见病因包括胆石症、酗酒和高甘油三酯血症(hypertriglyceridemia, HTG)等. 近些年, 饮食结构的改变使HTG成为我国AP的第二大病因[2]. 满足AP的诊断, 且血甘油三酯(triglyceride, TG)≥11.3 mmol/L, 或血TG在5.65-11.3 mmol/L之间同时伴有乳糜样血, 排除其他原因引起的AP后, 即可诊断为高甘油三酯血症性急性胰腺炎(hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis, HTG-AP)[3]. HTG-AP的发病与血TG浓度密切相关, 血TG水平越高, 患HTG-AP的风险越高, 发展为重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)的风险越大, 普遍认为血TG≥11.3 mmol/L是HTG-AP的高危因素[4,5]. 2021年《高甘油三酯血症性急性胰腺炎诊治急诊专家共识》[3]指出, 治疗HTG-AP的关键是将血清TG水平快速降至5.65 mmol/L. 以下本文总结了HTG-AP的常见降脂治疗方法的临床疗效, 包括饮食调整、降脂药物、低分子肝素联合胰岛素、血液净化和中西医结合等, 旨在帮助临床医生了解各种方法的优缺点, 以选择合适的治疗方法.

1 HTG-AP的发病机制

HTG-AP的常见高危因素有高脂饮食、肥胖、糖尿病、酗酒等[6]. 其发病机制尚不明确,目前现有4种常见的假说: (1)游离脂肪酸学说[7]: 血TG分解产生的游离脂肪酸可促进胰淀粉酶释放, 在高浓度下可损伤胰腺血管内皮细胞和腺泡细胞; (2)炎性反应[8]: 游离脂肪酸引起胰腺损伤, 激活炎性因子后产生瀑布式的级联反应, 导致促炎因子与抗炎因子失衡, 进而加重胰腺自身损伤和微循环障碍; (3)钙超载[9]: 细胞外或细胞质内钙离子浓度升高可导致空泡形成和酶原活化, 进而引起腺泡细胞损伤; (4)微循环障碍[10,11]: HTG-AP患者血液黏度增加, 血流速度减慢, 易引起组织缺血缺氧, 小血管内微血栓形成, 胰腺微循环障碍, 可能是胰腺坏死进展的原因之一.

2 HTG-AP的临床特点

除了腹痛、腹胀、恶心、呕吐等AP的常见临床表现外, HTG-AP还具有其自身特点: (1)血脂紊乱, 血TG升高, 血可呈乳糜状[12]; (2)血、尿淀粉酶升高不明显[13]; (3)平均发病年龄约38-44岁, 男性占比约65%-80%[14,15]; (4)并发症多, 局部并发症包括急性胰周液体聚集、急性坏死物聚集、胰腺假性囊肿和包裹性坏死, 发生率分别可达58%-88.9%[16,17]、26%-66.7%[17,18]、2%-44.9%[17,18]和16%-39.4%[17,18]; 全身并发症包括全身炎症反应综合征、脓毒症和腹内高压, 发生率分别可达51%-60.9%[16,19]、0.8%-6.1%[17,20]和85.4%[17]; (5)复发率高, 可达22%-57%[14,21]; (6)预后差, SAP、胰腺坏死、器官衰竭和死亡率分别可达23.3%-62.6%[14,17]、28.3%-40%[15,22]、35.8%-88%[17,22]和7%-18%[15,18].

3 HTG-AP的降脂方法

3.1 饮食调整 禁食是HTG-AP的早期治疗之一[1,6]. 在禁食状态下, 血液中富含TG的乳糜微粒迅速减少, 同时, 低热量的静脉输液可切断肝脏内极低密度脂蛋白的输出, 使血TG水平进一步下降[6]. Dominguez-Muñoz等[23]发现, 血脂异常的AP患者在禁食72 h后, 血TG显著下降, 但在15 d后, 大多数患者血TG水平有轻微升高. 李艳梅等[24]观察到, HTG-AP患者在入院后即使未接受任何降脂药物或血液透析治疗, 常规禁食24 h后, 血TG水平下降了一半, 3 d-4 d后可降至5.65 mmol/L以下; 但难以降至正常, 多在2 mmol/L-4 mmol/L波动. 2020年《欧洲临床营养和代谢学会急慢性胰腺炎临床营养指南》[25]提出, HTG-AP患者先禁食24 h-48 h, 此后可低脂、柔软食物, 但SAP和伴有胸腔积液的患者经口进食耐受性差. 对于此类患者, 可使用经鼻空肠管的肠内营养或全肠外营养, 从而减轻炎症、减少感染、纠正负氮平衡, 改善预后[6,25,26].

3.2 降脂药物

3.2.1 他汀类药物和贝特类药物: 他汀类药物, 即3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A还原酶抑制剂, 可通过上调低密度脂蛋白受体、减少载脂蛋白B-100的肝脏合成, 从而减少富含TG的脂蛋白的合成和分泌, 可降低血TG水平

7.3%-32.19%[27-29]. 其常见不良反应是肝毒性、肌痛、横纹肌溶解等[30]. 有研究发现[31], 他汀类药物可降低餐后脂蛋白水平, 用药4 wk后空腹血TG可下降约30%, 且在停药4 wk后仍然维持在较低水平. 贝特类药物通过刺激过氧化物酶体增殖物激活受体-α, 增加脂蛋白脂解和脂肪酸摄取, 进而减少TG合成[32]. 贝特类药物可降低血TG水平约30%-50%, 常见不良反应为胃肠道症状和头痛, 严重不良反应为肌肉毒性和横纹肌溶解[33-35]. 一项前瞻性、多中心、双盲研究发现[36], 对于单用他汀类药物不能有效控制血TG水平的患者, 联合非诺贝特治疗4 wk后可降低血TG水平32.49%, 8 wk后可降低44.47%; 仅4.6%的患者发生了药物不良反应. Zhao等[37]发现, 对于血脂异常伴高心血管风险的患者, 在原有的他汀类药物治疗基础上联合非诺贝特(200 mg/d)治疗8 wk后, 血TG水平下降了38.1%, 未发生严重肌肉损伤事件(肌酸激酶升高超过5倍正常值上限或横纹肌溶解), 且与单用他汀类药物或非诺贝特治疗相比, 在血谷丙转氨酶和谷草转氨酶的上升情况方面无差异, 表明他汀类药物联合非诺贝特治疗血脂异常患者并未额外增加肝毒性. 因此, 他汀类药物联合非诺贝特治疗HTG是一种安全、有效的降脂方法, 尤其是在他汀类药物降脂效果不佳的情况下.

3.2.2 烟酸: 烟酸可抑制肝脏合成TG的关键酶二酰基甘油酰基转移酶-2、调节脂肪组织中TG的脂解, 从而降低血TG[38]. 但其不良反应较多, 包括潮红、瘙痒、黏膜刺激、肝脏毒性和胃肠紊乱等[39]. 有研究显示[40], 烟酸使血脂异常患者的血TG水平下降了48%, 但其不良反应发生率显著高于非诺贝特(54% *vs* 11%, $P<0.001$). 因此, 使用烟酸作为降脂药物时, 需注意其副作用.

3.2.3 ω-3脂肪酸: ω-3脂肪酸降低血TG的机制与抑制胃肠道脂质吸收和增加脂肪酸氧化有关, 可使血TG水平下降25%-50%[41,42], 且其耐受性好, 无严重不良事件发生[43]. ω-3脂肪酸联合他汀类药物可有效降低血TG、低密度脂蛋白和胆固醇水平[44]. 有研究显示[45], 对于单用他汀类药物治疗HTG效果不佳的患者, 加用ω-3脂肪酸(4 g/d)治疗8 wk后, 血TG水平下降了26.3%, 不良事件发生率与单用瑞舒伐他汀相比无差异(15.5% *vs* 17.3%, $P = 0.732$), 仅1.9%的患者发生严重不良事件(1例卵巢癌、1例帕金森症), 但认为与该药物无关. 因此, 对其他降脂药物耐受性差的患者可考虑使用ω-3脂肪酸.

总体来说, 以上降脂药物疗效的相关数据主要是来源于它们在血脂异常患者应用的研究. 临床上HTG-AP多采用联合降脂方案, 鲜有研究讨论单一降脂药物对HTG-AP患者的效果.

3.3 低分子肝素联合胰岛素 Hahn[46]于1943年在一项动物实验中首次发现静脉输注肝素可降低血脂. 然而, 有研究认为[47], 参与TG分解的脂蛋白脂肪酶在长期使用肝素后可被耗尽, 进而使血TG水平升高, 因此单用肝素降脂的方法存在争议. 王玉柱等[48]发现, 对平均血TG为24.87 mmol/L的重症HTG-AP患者, 静脉输注胰岛素不仅可控制血糖, 还可迅速降低血TG, 治疗3 d-4 d后, 血TG可降至5.65 mmol/L以下且腹痛消失, 8 d-9 d后, 肠功能恢复, 但无法缩短住院天数及改善预后. 刘丽娜等[49]采用皮下注射低分子肝素联合静脉输注胰岛素方案治疗HTG-AP患者; 在24 h-36 h内, 平均血TG水平由43.7 mmol/L降至11.3 mmol/L以下; 治疗4 d后, 降至5.65 mmol/L以下. 杨宇龙等[50]在一般治疗的基础上加入了具有降脂功效的中药: 丹参和大黄; 与一般对症支持治疗相比, 低分子肝素联合胰岛素的患者仅需3 d-4 d即可将血TG降至5.65 mmol/L以下, 其所需时间减少了近一倍. 有研究表明[51-53], 与单用胰岛素降低血TG相比, 低分子肝素联合胰岛素治疗HTG-AP患者, 降低血TG的效果更明显, 腹痛及腹胀缓解所需时间及住院时间均明显缩短, 死亡率更低. 陈俞兵等[54]比较了常规治疗、常规加胰岛素、常规加低分子肝素和常规加低分子肝素联合胰岛素治疗重症HTG-AP患者的疗效差异; 治疗6 d后, 低分子肝素联合胰岛素组的血TG及CRP水平明显低于其他组, 且总有效率最高. 梁政等[55]推荐使用低分子肝素联合胰岛素泵治疗HTG-AP, 因为胰岛素泵可减少血糖波动, 减少低血糖等不良事件的发生. 戴伟等[56]在常规治疗的基础上添加了口服降脂药物, 比较了低分子肝素联合胰岛素与双重血浆置换(plasmapheresis, PE)对重症HTG-AP的疗效差异; 虽然双重PE在清除炎性因子和早期脏器功能保护方面更有优势, 但在降低血TG水平、缩短住院时间、改善胰腺功能以及病死率方面上两者无差异. 综上, 低分子肝素联合胰岛素降脂效果确切, 可作为缺少PE条件下的安全、有效的替代方法.

3.4 血液净化 血液净化可快速降低HTG-AP患者的血脂水平, 包括PE、血液灌流、血液滤过和血液透析滤过等方式. 其中, PE最常用, 但也最具争议.

3.4.1 PE: PE可在体外将血中有毒、有害物质分离出去, 同时将新鲜血浆、白蛋白溶液或平衡液等血浆替代品回输体内[57]. 一项研究发现[58], 对于接受HTG-AP标准药物治疗的血TG>45.2 mmol/L的HTG-AP患者, 首次行PE后血TG水平下降了74.7%; 但在随后的几天内, PE组与药物治疗组在血TG水平上的差异逐渐缩小, 4 d后该差异无统计学意义. 因此, PE可在短时间内迅速降低HTG-AP患者的血TG水平55.6%-74.7%[58-60]. 一项研究报道了1例因脂蛋白脂肪酶基因突变引起乳糜微粒血症综合征且反复发作HTG-AP的患者[61], 在禁食和最大药物剂量治疗下, 血TG仍处于45.2-56.5 mmol/L, 遂接受长期PE治

疗, 血浆和血清白蛋白分别作为置换液在降脂作用方面上并无差异; 因此, 建议选择副作用较少和费用较低的血清白蛋白作为血浆替代品; 值得注意的是, 该患者在接受PE治疗后未再复发AP. AP早期死亡的主要原因是全身炎症反应综合征导致的多脏器功能衰竭, 晚期死亡原因为不可控制的感染, 因此单纯降低血TG水平而早期应用PE是不必要的, 而肥胖、止痛剂加量、氧合下降、烦躁不安和重症患者则应早期行PE治疗[62]. 另外, PE存在导管相关感染、气胸和局部出血等不良事件, 甚至出现危及生命的严重过敏反应和低血压[63]. 故PE应严格按照指征用于临床.

3.4.2 其他: 与PE不同, 其他血液净化方法治疗HTG-AP的研究较少, 包括血液灌流、血液滤过、血液透析滤过. 血液灌流是通过固体吸附剂对溶质进行吸附, 以达到血液净化的目的[64]. 血液滤过可通过吸附和/或过筛的方法去除血液循环中的炎性介质[65]. 血液透析滤过结合了血液透析的高效弥散清除小分子和血液滤过的对流移除大分子的优点[66]. Sun等[67]发现, 在口服降脂药物、胰岛素和/或肝素治疗的基础上, 使用血液灌流联合高容量血液滤过的方法治疗HTG-AP患者; 2 h后, 血TG降至10.62 mmol/L, 48 h后, 降至2.92 mmol/L, 且与常规治疗组相比, 白介素和肿瘤坏死因子-α明显下降, 48 h可降至接近正常值水平, ICU时间明显缩短. He等[68]和Lv等[69]的研究中, 患者均接受了常规治疗; 前者对比了早期高容量血液滤过和低分子肝素联合胰岛素对HTG-AP患者降脂疗效的差异, 高容量血液滤过组治疗约9 h即可将血TG降至5.65 mmol/L以下, 而低分子肝素联合胰岛素组需要48 h; 然而, 高容量血液滤过组的器官衰竭发生率及费用较高(P<0.05), 两组在局部并发症发生率、手术率、死亡率和住院时间方面均无差异; 后者使用血浆透析滤过治疗HTG-AP, 一次治疗后, 血TG水平下降了79.06%. Li等[70]的研究发现, 在丹参降脂的基础上, 血液灌流联合血液透析滤过治疗HTG-AP的24 h、48 h和72 h后, 血TG水平分别下降了49.02%、62.81%和69.57%; 随着血TG水平的下降, 患者呼吸和循环也逐渐恢复正常. 综上, 血液净化虽可快速、大幅度地降低HTG-AP患者的血TG水平, 但改善预后的效果仍不确切且成本高昂, 主要推荐用于重症HTG-AP患者的快速降脂.

3.5 中西医结合 中西医结合治疗HTG-AP有着较好的疗效. 郭秀红等[71]发现,清胰降脂汤联合西医常规治疗可有效改善HTG-AP患者的临床症状、促进胃肠功能恢复、降低血TG水平及改善胰腺影像学表现. 马林等[72]发现, 降脂清肠汤联合奥曲肽治疗不仅可降低HTG-AP患者的血脂, 还可降低血液黏滞度. 杨成宁等[73]比较了清解化攻方联合西医常规治疗与单用西医常规治疗对瘀毒互结型HTG-AP的临床疗效; 联合治疗组的总有效率显著高于西医常规治疗组(90.6% *vs* 69.7%, P<0.05), 联合治疗7 d后血TG水平下降了77.1%, 且并发症发生率更低. 因此, 中西医结合治疗HTG-AP疗效较好, 且副作用少; 但不同中医之间差距较大, 且中药需个体化治疗, 目前仍缺少多中心大样本的研究, 难以确定统一的用药规范.

4 血脂随访管理

指南[1]建议轻症AP至少随访6 mo, 中重症AP和SAP至少随访18 mo, 每6 mo评估胰腺功能, 并注意高脂血症等病因是否去除. 高TG是HTG-AP复发的危险因素, TG≥11.7 mmol/L的患者的复发率显著高于TG<11.7 mmol/L的患者[74]. Ding等[14]发现, TG≥5.65 mmol/L的患者的复发率是TG<5.65 mmol/L的患者的两倍; 出院后继续服用降脂药物>1年的患者与用药<1 mo的患者相比, HTG-AP复发率下降了75%. 因此, 出院后有必要持续控制血脂.

5 结论

HTG-AP的发病与血TG水平成正相关, 且血TG水平越高, 患者病情越严重. 快速降低血TG是治疗HTG-AP的关键. 降脂方法多样, 最基础的饮食调整不应忽视; 药物降脂的方法简便, 但起效相对慢; PE是降脂最快的方法, 但成本高昂; 低分子肝素联合胰岛素可显著降低血TG, 但在减轻炎症方面上不如PE; 中西医结合治疗降脂效果稳定, 但仍需更多前瞻性研究证实其疗效, 出院后仍需控制血脂以减少复发. 目前仍需进一步明确HTG-AP的发病机制, 并建立治疗HTG-AP及预防复发的有效方法.

6 参考文献

1 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). 中华消化外科杂志 2021; 20: 730-739

2 张娜, 张海燕, 郭晓红, 刘立新. 中国近十年急性胰腺炎病因变化特点的Meta分析. 中华消化病与影像杂志(电子版) 2016; 6: 71-75

3 宏欣, 王立明, 张正良, 白郑海. 高甘油三酯血症性急性胰腺炎诊治急诊专家共识. 中国全科医学 2021; 24: 3781-3793

4 Lu Z, Zhang G, Guo F, Li M, Ding Y, Zheng H, Wang D. Elevated triglycerides on admission positively correlate with the severity of hypertriglyceridaemic pancreatitis. *Int J Clin Pract* 2020; 74: e13458 [PMID: 31799779 DOI: 10.1111/ijcp.13458]

5 Mosztbacher D, Hanák L, Farkas N, Szentesi A, Mikó A, Bajor J, Sarlós P, Czimmer J, Vincze Á, Hegyi PJ, Erőss B, Takács T, Czakó L, Németh BC, Izbéki F, Halász A, Gajdán L, Hamvas J, Papp M, Földi I, Fehér KE, Varga M, Csefkó K, Török I, Farkas HP, Mickevicius A, Maldonado ER, Sallinen V, Novák J, Ince AT, Galeev S, Bod B, Sümegi J, Pencik P, Dubravcsik Z, Illés D, Gódi S, Kui B, Márta K, Pécsi D, Varjú P, Szakács Z, Darvasi E, Párniczky A, Hegyi P; Hungarian Pancreatic Study Group. Hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis: A prospective, multicenter, international cohort analysis of 716 acute pancreatitis cases. *Pancreatology* 2020; 20: 608-616 [PMID: 32402696 DOI: 10.1016/j.pan.2020.03.018]

6 Scherer J, Singh VP, Pitchumoni CS, Yadav D. Issues in hypertriglyceridemic pancreatitis: an update. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48:

195-203 [PMID: 24172179 DOI: 10.1097/01.mcg.0000436438.60145.5a]
7 Wang Y, Sternfeld L, Yang F, Rodriguez JA, Ross C, Hayden MR, Carriere F, Liu G, Hofer W, Schulz I. Enhanced susceptibility to pancreatitis in severe hypertriglyceridaemic lipoprotein lipase-deficient mice and agonist-like function of pancreatic lipase in pancreatic cells. *Gut* 2009; 58: 422-430 [PMID: 18936103 DOI: 10.1136/gut.2007.146258]
8 马江辰, 保志军. 高脂血症性急性胰腺炎发病机制的研究进展. 国际消化病杂志 2017; 37: 24-27
9 王唯一, 陈平, 袁耀宗. 钙离子在急性胰腺炎发病机制中的作用. 国际消化病杂志 2016; 36: 46-49
10 李慧丽, 李勇. 高脂血症性急性胰腺炎与糖尿病、微循环障碍关系的探讨. 中国医药科学 2020; 10: 5-10
11 张帆, 郭强, 张渊智. 高脂血症、微循环障碍与急性胰腺炎关系的探讨. 胃肠病学和肝病学杂志 2011; 20: 275-278
12 Zafrir B, Saliba W, Jubran A, Hijazi R, Shapira C. Severe Hypertriglyceridemia-Related Pancreatitis: Characteristics and Predictors of Recurrence. *Pancreas* 2019; 48: 182-186 [PMID: 30629026 DOI: 10.1097/MPA.0000000000001235]
13 Yadav D, Pitchumoni CS. Issues in hyperlipidemic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2003; 36: 54-62 [PMID: 12488710 DOI: 10.1097/00004836-200301000-00016]
14 Ding L, Guan L, Li X, Xu X, Zou Y, He C, Hu Y, Wan J, Huang X, Lei Y, He W, Xia L, Xiong H, Luo L, Lu N, Zhu Y. Recurrence for patients with first episode of hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis: A prospective cohort study. *J Clin Lipidol* 2023; 17: 94-102 [PMID: 36697323 DOI: 10.1016/j.jacl.2022.11.006]
15 Nawaz H, Koutroumpakis E, Easler J, Slivka A, Whitcomb DC, Singh VP, Yadav D, Papachristou GI. Elevated serum triglycerides are independently associated with persistent organ failure in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 1497-1503 [PMID: 26323188 DOI: 10.1038/ajg.2015.261]
16 Kim SJ, Kang H, Kim EJ, Kim YS, Cho JH. Clinical features and outcomes of hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis: Propensity score matching analysis from a prospective acute pancreatitis registry. *Pancreatology* 2020; 20: 617-621 [PMID: 32265135 DOI: 10.1016/j.pan.2020.03.013]
17 Wu H, Ma K, Liao B, Ji T, Zhang S, Cao T. Comparative Analysis of Early Clinical Features and Complications of Different Types of Acute Pancreatitis. *Oxid Med Cell Longev* 2022; 2022: 3771610 [PMID: 35795856 DOI: 10.1155/2022/3771610]
18 Vipperla K, Somerville C, Furlan A, Koutroumpakis E, Saul M, Chennat J, Rabinovitz M, Whitcomb DC, Slivka A, Papachristou GI, Yadav D. Clinical Profile and Natural Course in a Large Cohort of Patients With Hypertriglyceridemia and Pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2017; 51: 77-85 [PMID: 27322530 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000579]
19 Pothoulakis I, Paragomi P, Archibugi L, Tuft M, Talukdar R, Kochhar R, Goenka MK, Gulla A, Singh VK, Gonzalez JA, Ferreira M, Barbu ST, Stevens T, Nawaz H, Gutierrez SC, Zarnescu NO, Easler J, Triantafyllou K, Pelaez-Luna M, Thakkar S, Ocampo C, de-Madaria E, Wu BU, Cote GA, Tang G, Papachristou GI, Capurso G. Clinical features of hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis in an international, multicenter, prospective cohort (APPRENTICE consortium). *Pancreatology* 2020; 20: 325-330 [PMID: 32107193 DOI: 10.1016/j.pan.2020.02.010]
20 Tai WP, Lin XC, Liu H, Wang CH, Wu J, Zhang NW, Chen W. A Retrospective Research of the Characteristic of Hypertriglyceridemic Pancreatitis in Beijing, China. *Gastroenterol Res Pract* 2016; 2016: 6263095 [PMID: 26880892 DOI: 10.1155/2016/6263095]
21 Qiu L, Sun RQ, Jia RR, Ma XY, Cheng L, Tang MC, Zhao Y. Comparison of Existing Clinical Scoring Systems in Predicting Severity and Prognoses of Hyperlipidemic Acute Pancreatitis in Chinese Patients: A Retrospective Study. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e957 [PMID: 26061329 DOI: 10.1097/md.0000000000000957]
22 He WH, Zhu Y, Zhu Y, Liu P, Zeng H, Xia L, Huang X, Lei YP, Lü NH. [Comparison of severity and clinical outcomes between hypertriglyceridemic pancreatitis and acute pancreatitis due to other causes]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2016; 96: 2569-2572 [PMID: 27596553 DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.32.011]
23 Dominguez-Muñoz JE, Malfertheiner P, Ditschuneit HH, Blanco-Chavez J, Uhl W, Büchler M, Ditschuneit H. Hyperlipidemia in acute pancreatitis. Relationship with etiology, onset, and severity of the disease. *Int J Pancreatol* 1991; 10: 261-267 [PMID: 1787337]
24 李艳梅, 赵洪川, 卜石. 高脂血症性胰腺炎35例临床特点及预后分析. 胃肠病学和肝病学杂志 2008; 9: 714-716
25 Arvanitakis M, Ockenga J, Bezmarevic M, Gianotti L, Krznarić Ž, Lobo DN, Löser C, Madl C, Meier R, Phillips M, Rasmussen HH, Van Hooft JE, Bischoff SC. ESPEN guideline on clinical nutrition in acute and chronic pancreatitis. *Clin Nutr* 2020; 39: 612-631 [PMID: 32008871 DOI: 10.1016/j.clnu.2020.01.004]
26 Roberts KM, Nahikian-Nelms M, Ukleja A, Lara LF. Nutritional Aspects of Acute Pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am* 2018; 47: 77-94 [PMID: 29413020 DOI: 10.1016/j.gtc.2017.10.002]
27 Branchi A, Fiorenza AM, Rovellini A, Torri A, Muzio F, Macor S, Sommariva D. Lowering effects of four different statins on serum triglyceride level. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 55: 499-502 [PMID: 10501818 DOI: 10.1007/s002280050663]
28 Talavera JO, Martinez G, Cervantes JL, Marin JA, Rodriguez-Briones I, Gonzalez JG, Ocampo R, Sanchez-Mijangos H, Bernal-Rosales LP, Polanco A. A double-blind, double-dummy, randomized, placebo-controlled trial to evaluate the effect of statin therapy on triglyceride levels in Mexican hypertriglyceridemic patients. *Curr Med Res Opin* 2013; 29: 379-386 [PMID: 23323877 DOI: 10.1185/03007995.2013.766590]
29 Stancu C, Sima A. Statins: mechanism of action and effects. *J Cell Mol Med* 2001; 5: 378-387 [PMID: 12067471 DOI: 10.1111/j.1582-4934.2001.tb00172.x]
30 Sakamoto K, Kimura J. Mechanism of statin-induced rhabdomyolysis. *J Pharmacol Sci* 2013; 123: 289-294 [PMID: 24257439 DOI: 10.1254/jphs.13r06cp]
31 Battula SB, Fitzsimons O, Moreno S, Owens D, Collins P, Johnson A, Tomkin GH. Postprandial apolipoprotein B48-and B100-containing lipoproteins in type 2 diabetes: do statins have a specific effect on triglyceride metabolism? *Metabolism* 2000; 49: 1049-1054 [PMID: 10954025 DOI: 10.1053/meta.2000.7744]
32 Ghonem NS, Assis DN, Boyer JL. Fibrates and cholestasis. *Hepatology* 2015; 62: 635-643 [PMID: 25678132 DOI: 10.1002/hep.27744]
33 Chapman MJ. Fibrates in 2003: therapeutic action in atherogenic dyslipidaemia and future perspectives. *Atherosclerosis* 2003; 171: 1-13 [PMID: 14642400 DOI: 10.1016/s0021-9150(03)00156-4]
34 Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC, Goldberg IJ, Sacks F, Murad MH, Stalenhoef AF; Endocrine society. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 2969-2989 [PMID: 22962670 DOI: 10.1210/jc.2011-3213]
35 Florentin M, Liberopoulos EN, Mikhailidis DP, Elisaf MS. Fibrate-associated adverse effects beyond muscle and liver toxicity. *Curr Pharm Des* 2008; 14: 574-587 [PMID: 18336300 DOI: 10.2174/138161208783885362]
36 Park MS, Youn JC, Kim EJ, Han KH, Lee SH, Kim SH, Kim BJ, Kwon SU, Ryu KH. Efficacy and Safety of Fenofibrate-Statin Combination Therapy in Patients With Inadequately Controlled Triglyceride Levels Despite Previous Statin Monotherapy: A Multicenter, Randomized, Double-blind, Phase IV Study. *Clin Ther* 2021; 43: 1735-1747 [PMID: 34518033 DOI: 10.1016/j.clinthera.2021.08.005]
37 Zhao S, Wang F, Dai Y, Lin L, Tong Q, Liao Y, Yin Y, Wang G, Yan Y, Li X, Wang D, Wei P, Cheng X, Xie Q, Sun Y, Fu G, Huang H, Dong Y, Liu J, Yan J, Yan L, Cui S, Liu X, Li Z, Chen H, Hu T, Gong H. Efficacy and safety of fenofibrate as an add-

on in patients with elevated triglyceride despite receiving statin treatment. *Int J Cardiol* 2016; 221: 832-836 [PMID: 27434354 DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.06.234]
38 Kamanna VS, Kashyap ML. Mechanism of action of niacin. *Am J Cardiol* 2008; 101: 20B-26B [PMID: 18375237 DOI: 10.1016/j.amjcard.2008.02.029]
39 Minto C, Vecchio MG, Lamprecht M, Gregori D. Definition of a tolerable upper intake level of niacin: a systematic review and meta-analysis of the dose-dependent effects of nicotinamide and nicotinic acid supplementation. *Nutr Rev* 2017; 75: 471-490 [PMID: 28541582 DOI: 10.1093/nutrit/nux011]
40 Wi J, Kim JY, Park S, Kang SM, Jang Y, Chung N, Shim WH, Cho SY, Lee SH. Optimal pharmacologic approach to patients with hypertriglyceridemia and low high-density lipoprotein-cholesterol: randomized comparison of fenofibrate 160 mg and niacin 1500 mg. *Atherosclerosis* 2010; 213: 235-240 [PMID: 20855072 DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.08.068]
41 Bornfeldt KE. Triglyceride lowering by omega-3 fatty acids: a mechanism mediated by N-acyl taurines. *J Clin Invest* 2021; 131 [PMID: 33720044 DOI: 10.1172/JCI147558]
42 Shearer GC, Savinova OV, Harris WS. Fish oil -- how does it reduce plasma triglycerides? *Biochim Biophys Acta* 2012; 1821: 843-851 [PMID: 22041134 DOI: 10.1016/j.bbalip.2011.10.011]
43 Chang CH, Tseng PT, Chen NY, Lin PC, Lin PY, Chang JP, Kuo FY, Lin J, Wu MC, Su KP. Safety and tolerability of prescription omega-3 fatty acids: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2018; 129: 1-12 [PMID: 29482765 DOI: 10.1016/j.plefa.2018.01.001]
44 Davidson MH, Stein EA, Bays HE, Maki KC, Doyle RT, Shalwitz RA, Ballantyne CM, Ginsberg HN; COMBination of prescription Omega-3 with Simvastatin (COMBOS) Investigators. Efficacy and tolerability of adding prescription omega-3 fatty acids 4 g/d to simvastatin 40 mg/d in hypertriglyceridemic patients: an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther* 2007; 29: 1354-1367 [PMID: 17825687 DOI: 10.1016/j.clinthera.2007.07.018]
45 Kim CH, Han KA, Yu J, Lee SH, Jeon HK, Kim SH, Kim SY, Han KH, Won K, Kim DB, Lee KJ, Min K, Byun DW, Lim SW, Ahn CW, Kim S, Hong YJ, Sung J, Hur SH, Hong SJ, Lim HS, Park IB, Kim IJ, Lee H, Kim HS. Efficacy and Safety of Adding Omega-3 Fatty Acids in Statin-treated Patients with Residual Hypertriglyceridemia: ROMANTIC (Rosuvastatin-OMAcor iN residual hyperTrIglyCeridemia), a Randomized, Double-blind, and Placebo-controlled Trial. *Clin Ther* 2018; 40: 83-94 [PMID: 29223557 DOI: 10.1016/j.clinthera.2017.11.007]
46 Hahn PF. Abolishment of alimentary lipemia following injection of heparin. *Science* 1943; 98: 19-20 [PMID: 17747326 DOI: 10.1126/science.98.2531.19]
47 Näsström B, Olivecrona G, Olivecrona T, Stegmayr BG. Lipoprotein lipase during continuous heparin infusion: tissue stores become partially depleted. *J Lab Clin Med* 2001; 138: 206-213 [PMID: 11528374 DOI: 10.1067/mlc.2001.117666]
48 王玉柱, 秦涛, 张宏伟, 胡明星, 付强, 刘传江, 薛焕洲. 高脂血症性重症胰腺炎患者胰岛素降脂治疗及其与预后的关系. 中华实验外科杂志 2016; 33: 1656-1658
49 刘丽娜, 林财威, 王旭东. 高脂血症性急性胰腺炎降脂治疗疗效分析. 中国临床医生杂志 2015; 43: 33-34
50 杨宇龙, 王农荣. 高脂血症性重症急性胰腺炎降脂治疗与病情转归的关系. 南昌大学学报(医学版) 2012; 52: 56-58
51 陈升强. 低分子肝素和胰岛素降脂治疗对高脂血症急性重症胰腺炎患者预后的影响. 吉林医学 2019; 40: 2213-2215
52 邵佳亮, 周小娟, 黎顺松. 低分子量肝素钙联合胰岛素治疗高脂血症性急性胰腺炎的临床研究. 南通大学学报(医学版) 2018; 38: 154-155 [DOI: 10.16424/j.cnki.cn32-1807/r.2018.02.025]
53 朱蔚远. 低分子量肝素钙联合胰岛素治疗高脂血症性急性胰腺炎的临床研究. 中国社区医师 2020; 36: 29-30
54 陈俞兵, 周宇, 申屠刚. 胰岛素联合低分子肝素治疗高脂血症性急性胰腺炎的临床效果及安全性分析. 中国中西医结合消化杂志 2020; 28: 370-373
55 梁政, 鲁丽容, 刘海燕. 低分子量肝素钙联合胰岛素泵治疗高脂血症性胰腺炎的临床研究. 中国当代医药 2021; 28: 12-15
56 戴伟, 周瑞祥, 严骏, 张文星, 彭丽清. 低分子量肝素钙联合胰岛素治疗高脂血症性重症胰腺炎的临床观察. 华中科技大学学报(医学版) 2020; 49: 500-503
57 Ahmed S, Kaplan A. Therapeutic Plasma Exchange Using Membrane Plasma Separation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020; 15: 1364-1370 [PMID: 32312791 DOI: 10.2215/CJN.12501019]
58 Webb CB, Leveno M, Quinn AM, Burner J. Effect of TPE vs medical management on patient outcomes in the setting of hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis with severely elevated triglycerides. *J Clin Apher* 2021; 36: 719-726 [PMID: 34228372 DOI: 10.1002/jca.21922]
59 Biberci Keskin E, Koçhan K, Köker İH, Gülen B, İnce AT, Şentürk H. The role of plasma exchange in hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2019; 31: 674-677 [PMID: 30896552 DOI: 10.1097/MEG.0000000000001399]
60 Gubensek J, Buturovic-Ponikvar J, Romozi K, Ponikvar R. Factors affecting outcome in acute hypertriglyceridemic pancreatitis treated with plasma exchange: an observational cohort study. *PLoS One* 2014; 9: e102748 [PMID: 25047332 DOI: 10.1371/journal.pone.0102748]
61 Di Bona D, Cefalù AB, Scirè E, Lima GM, Rizzo CM, Giammanco A, Barbagallo CM, Averna MR, Rizzo S, Caruso C. Albumin versus solvent/detergent-treated pooled plasma as replacement fluid for long-term plasma exchange therapy in a patient with primary hypertriglyceridemia and recurrent hyperlipidemic pancreatitis. *Transfusion* 2016; 56: 755-760 [PMID: 26536493 DOI: 10.1111/trf.13400]
62 赵凤翎, 罗社文, 毛积分, 王文妍, 宋晓萍, 刘明贺, 许莉. 中西医结合治疗高脂血症急性胰腺炎疗效观察. 河北医药 2017; 39: 2659-2661+2664
63 Bauer PR, Ostermann M, Russell L, Robba C, David S, Ferreyro BL, Cid J, Castro P, Juffermans NP, Montini L, Pirani T, Van De Louw A, Nielsen N, Wendon J, Brignier AC, Schetz M, Kielstein JT, Winters JL, Azoulay E; Nine-I Investigators. Plasma exchange in the intensive care unit: a narrative review. *Intensive Care Med* 2022; 48: 1382-1396 [PMID: 35960275 DOI: 10.1007/s00134-022-06793-z]
64 Ronco C, Bellomo R. Hemoperfusion: technical aspects and state of the art. *Crit Care* 2022; 26: 135 [PMID: 35549999 DOI: 10.1186/s13054-022-04009-w]
65 Honoré PM, Matson JR. Hemofiltration, adsorption, sieving and the challenge of sepsis therapy design. *Crit Care* 2002; 6: 394-396 [PMID: 12398774 DOI: 10.1186/cc1826]
66 Ward RA, Vienken J, Silverstein DM, Ash S, Canaud B; Kidney Health Initiative HDF Workgroup. Regulatory Considerations for Hemodiafiltration in the United States. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018; 13: 1444-1449 [PMID: 29511058 DOI: 10.2215/CJN.12641117]
67 Sun S, He L, Bai M, Liu H, Li Y, Li L, Yu Y, Shou M, Jing R, Zhao L, Huang C, Wang H. High-volume hemofiltration plus hemoperfusion for hyperlipidemic severe acute pancreatitis: a controlled pilot study. *Ann Saudi Med* 2015; 35: 352-358 [PMID: 26506968 DOI: 10.5144/0256-4947.2015.352]
68 He WH, Yu M, Zhu Y, Xia L, Liu P, Zeng H, Zhu Y, Lv NH. Emergent Triglyceride-lowering Therapy With Early High-volume Hemofiltration Against Low-Molecular-Weight Heparin Combined With Insulin in Hypertriglyceridemic Pancreatitis: A Prospective Randomized Controlled Trial. *J Clin Gastroenterol* 2016; 50: 772-778 [PMID: 27574886 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000552]
69 Lv R, Yu X, Zeng W, Tian J, Liu Y. Treatment of Hypertriglyceri-

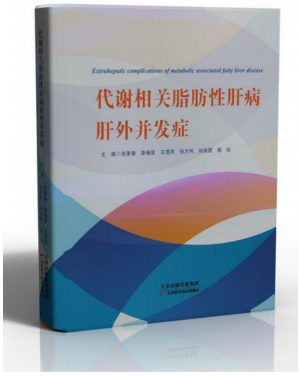
demia-Induced Acute Pancreatitis With Plasma Diafiltration: A Pilot Study. *Pancreas* 2020; 49: e103-e105 [PMID: 33075009 DOI: 10.1097/MPA.0000000000001674]
70 Li MQ, Shi ZX, Xu JY, Lu B, Li JQ, Xu YJ, Wang XM, Li SM, Mo X. Hemodiafiltration combined with resin-mediated absorption as a therapy for hyperlipidemic acute pancreatitis. *Cell Biochem Biophys* 2014; 69: 699-702 [PMID: 24671670 DOI: 10.1007/s12013-014-9855-1]
71 郭秀红, 张期, 葛来安, 罗凤媛. 清胰降脂汤治疗高脂血症性胰腺炎的疗效观察及对胰腺CT的影响. 江西中医药大学学报 2022; 34: 56-59
72 马林, 吉茜茜, 田尧, 郑志存. 降脂清肠汤联合奥曲肽治疗高脂血症性急性胰腺炎疗效观察. 四川中医 2016; 34: 90-93
73 杨成宁, 刘礼剑, 刘锟荣, 陈广文, 韦金秀, 赵一娜, 康毅, 李建峰, 苏攀, 陈国忠. 清解化攻方辅助治疗瘀毒互结型高脂血症性急性胰腺炎的临床观察. 广西医学 2021; 43: 2928-2932
74 Tang L, Jia Q, Liu N, Liu Q, Pan K, Lei L, Huang X. Lipid metabolism for predicting the recurrence of hypertriglyceridemic acute pancreatitis. *Heliyon* 2023; 9: e17443 [PMID: 37441413 DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e17443]

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病免疫学; 肠道微生物生态失衡与代谢相关脂肪性肝病肝外并发病. 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).

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2023年11月8日; 31(21): 889-895

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i21.889

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

述评 EDITORIAL

基于肠道菌群的视角探讨中医药治疗肝纤维化

吕生霞, 王章程, 朱 颖, 贾玲娟, 朱 梦, 陶凌辉, 王一科, 朱飞叶, 张永生

吕生霞, 王章程, 朱颖, 贾玲娟, 朱梦, 陶凌辉, 王一科, 张永生, 浙江中医药大学基础医学院 浙江省杭州市 310053

朱飞叶, 浙江中医药大学中医药科学院 浙江省杭州市 310053

吕生霞, 博士研究生, 主要从事中医药防治消化疾病的研究.

基金项目: 浙江省自然科学基金重点项目, No. LZ22H270001.

作者贡献分布: 此课题思路由张永生设计; 吕生霞执笔; 张永生、朱飞叶负责指导修改; 朱颖、陶凌辉、王一科负责查找文献; 王章程、贾玲娟、朱梦负责论文讨论与修订; 论文写作由吕生霞、张永生共同完成.

通讯作者: 张永生, 研究员, 310053, 浙江省杭州市滨江区滨文路548号, 浙江中医药大学基础医学院. alex.yszhang@zcmu.edu.cn

收稿日期: 2023-10-07
修回日期: 2023-10-27
接受日期: 2023-11-01
在线出版日期: 2023-11-08

Discussion on treatment of liver fibrosis with traditional Chinese medicine from the perspective of gut microbiota

Sheng-Xia Lv, Zhang-Cheng Wang, Ying Zhu, Ling-Juan Jia, Meng Zhu, Ling-Hui Tao, Yi-Ke Wang, Fei-Ye Zhu, Yong-Sheng Zhang

Sheng-Xia Lv, Zhang-Cheng Wang, Ying Zhu, Ling-Juan Jia, Meng Zhu, Ling-Hui Tao, Yi-Ke Wang, Yong-Sheng Zhang, School of Basic Medical Sciences, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, Zhejiang Province, China

Fei-Ye Zhu, Academy of Chinese Medical Sciences, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, Zhejiang Province, China

Supported by: Zhejiang Provincial Natural Science Foundation of China, No. LZ22H270001.

Corresponding author: Yong-Sheng Zhang, Professor, School of Basic Medical Sciences, Zhejiang Chinese Medical University, No. 548 Binwen Road, Binjiang District, Hangzhou 310053, Zhejiang Province, China. alex.yszhang@zcmu.edu.cn

Received: 2023-10-07
Revised: 2023-10-27
Accepted: 2023-11-01
Published online: 2023-11-08

Abstract

Liver fibrosis is the key stage of various chronic liver diseases, and its occurrence and development are closely related to the imbalance of the gut microbiota. In terms of treatment, there is still a lack of ideal chemical drugs, but traditional Chinese medicine has shown unique clinical efficacy in the treatment of hepatic fibrosis. In recent years, research on the regulation of the gut microbiota by traditional Chinese medicine has attracted widespread attention in the academic community. The primary target of the active ingredients of traditional Chinese medicine compound in hepatic fibrosis may be the gut microbiota, or they exert biological effects through the intestinal flora medium and the characteristic reconstruction of the gut microbiota. From the perspective of the "gut-liver axis", the therapeutic effect of traditional Chinese medicine on liver fibrosis is closely connected with regulating the intestinal flora and "treating the liver and spleen together". Based on the viewpoint of the gut-liver axis, this paper discusses the anti-hepatic fibrosis effects of traditional Chinese medicine and its active ingredients by regulating the gut microbiota, with an aim to provide a new research perspective for the therapeutic effect of traditional Chinese medicine on hepatic fibrosis.

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

Key Words: Liver fibrosis; Gut microbiota; Traditional Chinese medicine; Gut-liver axis; Harmonizing the liver and spleen

Citation: Lv SX, Wang ZC, Zhu Y, Jia LJ, Zhu M, Tao LH, Wang YK, Zhu FY, Zhang YS. Discussion on treatment of liver fibrosis with traditional Chinese medicine from the perspective of gut microbiota. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(21): 889-895
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i21/889.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i21.889

摘要

肝纤维化是各种慢性肝病的关键阶段, 其发生发展与肠道微生物菌群失调密切相关. 在治疗方面, 目前尚缺乏理想的化学药物, 然而中药在该领域显示出独特的临床疗效. 近年来中医药在肠道菌群调节方面的研究备受学术界关注, 中药复方抗肝纤维化有效成分的首要作用靶点可能是肠道菌群, 或者通过肠道菌群媒介、菌群特征性重构发挥生物学效应. "肠肝轴"视角下, 中医药通过"肝脾同治"调节肠道菌群, 与抗肝纤维化紧密相连. 本文立足"肠肝轴", 以调和肝脾为落脚点, 讨论中药及其活性成分通过调节肠道菌群从而发挥其抗肝纤维化作用, 为中医药抗肝纤维化提供新的研究视角.

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

关键词: 肝纤维化; 肠道菌群; 中医药; 肠肝轴; 调和肝脾

核心提要: 从"肠肝轴"、"肝脾理论"以及"肝肠同治"等相关理论出发, 探讨中药及其活性成分如何通过调节肠道菌群来发挥其抗肝纤维化作用, 可能为中医药抗肝纤维化提供新的研究视角.

文献来源: 吕生霞, 王章程, 朱颖, 贾玲娟, 朱梦, 陶凌辉, 王一科, 朱飞叶, 张永生. 基于肠道菌群的视角探讨中医药治疗肝纤维化. 世界华人消化杂志 2023; 31(21): 889-895

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i21/889.htm

DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i21.889

0 引言

肝纤维化是各类致病因素引起肝脏发生损伤-修复反应的结果之一, 其进程与肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)的激活及其平滑肌肌动蛋白α(smooth muscle alpha actin, α-SMA)表型转变密切相关, 激活的HSC分泌胶原为主要成分的细胞外基质(extra cellular matrix, ECM), 导致ECM沉积与降解衡, 最终造成胶原含量增多, 而其病理过程迁延不愈, 久之则可以发展成为肝硬化, 甚至肝癌[1].我国是慢性肝病高发的国家之一, 有超过700万的慢性肝病相关的肝硬化患者[2], 除了肝移植外, 目前尚无理想的治疗方法[3,4]. 早期肝硬化(微癥结)[5]阶段能够在祛除致病因子、得到有效治疗后获得一定程度的缓解和逆转, 但其进程一旦到了肝硬化阶段则无法实现有效逆转, 所以及早实施针对性的干预是慢性肝病肝纤维化治疗的关键[6]. 根据中华医学会2019年发布的《肝纤维化诊断及治疗共识》[7], 目前缺乏被广泛认可的有效抗肝纤维化化学药物或生物制剂, 而中医药在抗肝纤维化治疗方面展现了独特的疗效.

肠道菌群平衡是维持人体健康的重要保障, 其生态失调会导致多种疾病的发生. 大量研究证实, 肝纤维化患者普遍存在肠道菌群结构和种群比例的异常变化, 这种肠道菌群失调不仅与肝纤维化的发生有关, 也会加剧疾病的进展[8,9]. 中医学认为, 肝脏疏泄功能障碍和脾胃运化功能减退是肝纤维化的关键病机之一. 本文基于中医"调和肝脾"的理论, 立足于"肠肝轴"视角, 以调节肠道菌群为切入点, 深入探讨中医调理肝脾、肝肠同治的方法对预防和治疗肝纤维化的积极作用, 这将为中西医结合治疗肝纤维化提供新思路.

1 肠道菌群与肝纤维化

1.1 *正常肠道菌群的结构及功能* 肠道菌群是指定居在宿主肠道内的微生物群落的总称, 近年来成为微生物学、医学、基因组学等领域研究热点. 人体内微生物总数达1万亿(包括50个细菌门和约100-1000个细菌物种), 是人体细胞的10倍之多, 编码的基因数比人体基因组多100倍[10], 被认为是人体内一个"沉默的器官". 研究显示[11], 整个胃肠道被大量具有不同功能的共生体定殖, 在健康和疾病中发挥着重要作用. 肠道微生物群动态变化, 参与免疫、代谢、内分泌和神经调节, 对身体和心理健康影响显著. 宿主与肠道菌群相互作用, 也同样在健康和疾病发展中具有重大意义[12,13].

1.2 *肠肝轴在肝纤维化发展中的作用* 肝脏和肠道在胚胎发育中源自同一胚层, 它们之间存在着多种解剖和功能上的联系. 自从1998年Marshall提出"肠肝轴"的概念后, 关于肠道与肝脏疾病关系的研究日益受到学术界的关注. 在生理学上, 肠道与肝脏起源于共同的胚胎组织, 即前肠; 在人体解剖学上, 肠道和肝脏通过门脉系统紧密连接在一起. 肝脏接收的血液约70%来自门静脉系统, 其中包含来自肠道的营养物质和代谢产物, 同时这些物质也包括食物抗原和肠道细菌产物等有害物质, 可激活肝脏的固有免疫系统. 肝脏不仅拥有内分泌、免疫应答和代谢功能, 还能通过分泌胆汁并参与肝肠循环, 对肠道产生作用[14]. 此外, 菌群平衡和肠屏障的稳定对于维持肠道和人体的代谢与免疫功能至关重要.

最近研究指出[15], 肝纤维化的发生和发展与肠道屏障功能密切相关. 一方面, 肠道受到多种因素引起的损伤, 导致肠道通透性增加和肠屏障功能障碍, 肠内细菌及其代谢产物(如脂多糖)可通过受损的肠黏膜进入肝脏, 从而加重肝纤维化的进程. 在肝脏内, 细菌DNA和内毒素能够通过与病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)或损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMPs)相互作用, 直接作用于HSC; 同时, 它们也可通过激活肝内枯否

细胞(kupffer cells, KCs), 间接促进HSC的活化, 导致与纤维化相关的基因表达水平上调, 进而加重肝纤维化的进展[16,17]. 另一方面, 肝纤维化的进程中, 炎症反应不仅直接损伤肝细胞, 还通过激活KCs和单核细胞来释放促炎介质, 如白细胞介素-1β(interleukin-1β, IL-1β)、肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor α, TNF-α)等, 这些促炎因子可能随着胆汁进入肠道, 破坏肠道的机械屏障, 引发肠黏膜上皮之间紧密连接蛋白水平下降[18]. 因此, 肝纤维化与肠道屏障之间存在相互影响和相互促进的关系, 二者互为因果.

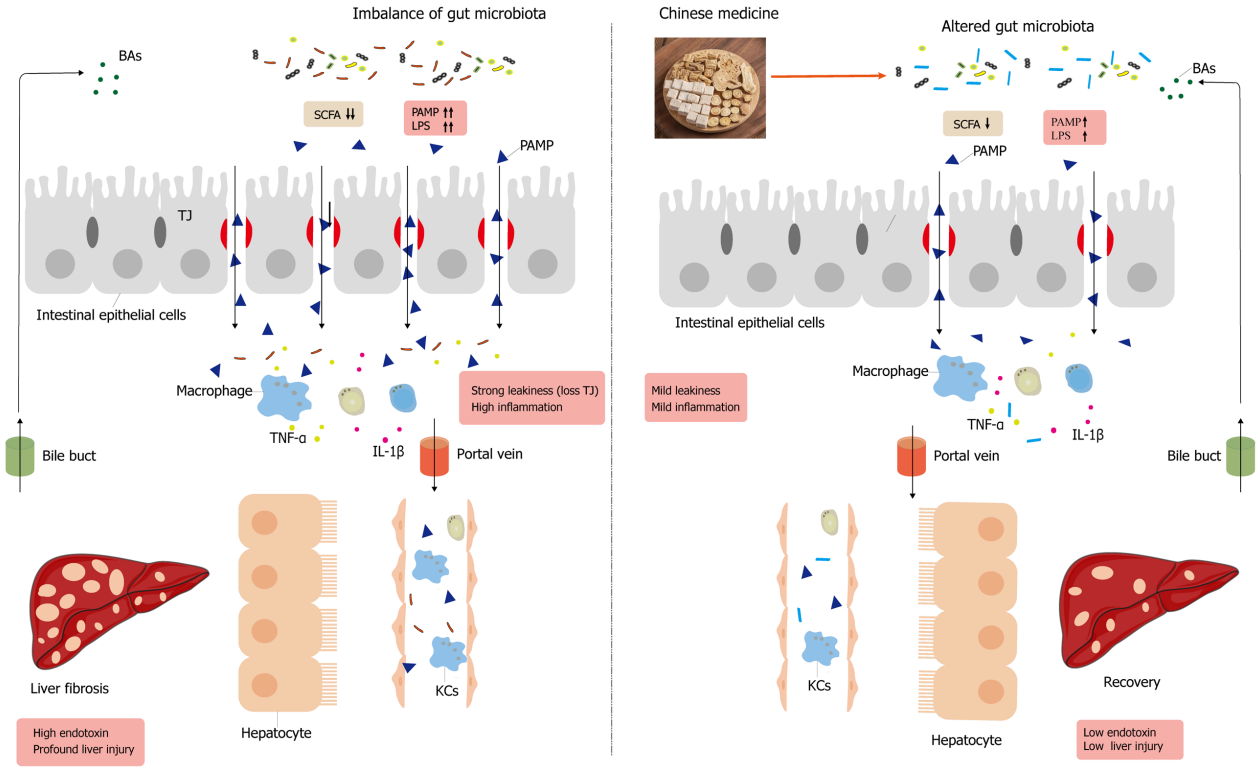
作为构成“肠肝轴”的核心元素, 肠道微生物群及其代谢产物对肠道和肝脏的生理学和病理生理学方面产生深远影响[19]. 肠道菌群在调控代谢紊乱的多方面扮演着关键角色, 这种调节依赖于微生物产生的多种代谢物以及它们与宿主细胞受体的相互作用. 参与相互作用的细菌代谢物种类繁多, 主要包括短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFAs)和细菌完整性所需的复杂大分子, 如肽聚糖和脂多糖(lipopolysaccharide, LPS). 由此可见, 保护肠黏膜屏障, 防止细菌及其产物的移位, 对于调节肝纤维化的病理进程至关重要(图1).

1.3 肠道菌群与肝纤维化的相关研究进展 肠道菌群失调可对机体的正常生理功能造成损害, 甚至引发多种疾病[20]. 近年来随着研究的深入, 发现肠道微生物群不仅对肠道环境的稳定性产生直接影响, 还可能导致许多肠外病变[21,22]. 我们所关注的慢性肝脏疾病所致的肝纤维化与肠道菌群更有着千丝万缕的关系. 肠道微生物菌群的作用在慢性肝脏疾病研究领域有了新的发现, 其中关注点大多在于各种疾病发生、发展过程中肠道菌群的改变, 胆道分泌物对肠道微生物的作用等方面. 例如, 对于非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)、脂代谢等方面的研究, 国内学者胡义扬等认为肠道微生态可能成为NAFLD的重要治疗目标, 提示肠道菌群及其代谢物和肠屏障功能均与中药干预相关. 已有研究表明[23], 肠道微生物菌群失调与肝纤维化病情进展密切相关. 肝纤维化往往伴随着肠道菌群的紊乱, 而这种菌群紊乱可能加剧肝纤维化的程度[9]. 课题组在前期实验中发现, 经过肠道菌群清除后的大鼠, 在肝纤维化模型诱导中呈现出了病理改变的明显加剧(研究结果未发表, 见后研究基础), 提示肠道菌群与维持正常肝脏组织学的重要作用不容忽视. 然而, 尽管“肠肝轴”的双向相互作用已成为肝病的实验和临床研究的关键因素, 但对于肠道屏障、膳食成分、肠道微生物及其相关代谢产物构成的复杂宿主-微生物相互作用机制, 以及“肠肝轴”上的双向通信反馈作用, 我们对其了解仍然不足. 例如, 在这一概念中, 早期的关键因素是什么, 机体健康状态下是否在肠道具备无菌环境等问题仍然未知[24]. 因此, 从“肠肝轴”的视角来分析, 抗肝纤维化的有效药物是否能够通过调节肝纤维化患者肠道的微生物菌群, 通过微生物菌群的重构, 从而起到调理肝脾的作用?与肝纤维化相关特征性微生物菌群改变又是什么？这些问题仍值得深入探索.

2 肠道菌群与中医肝脾关系

2.1 中医肝肠学说 关于肝与肠之间的脏腑关系, 早在《内经·五脏别论篇》中就有关于“肝肠同源”的表述, 从脏腑归属理论来看, 肝属于五脏, 肠属于六腑, 肝主疏泄, 肠主传导, 肝通过疏泄气机的作用, 对肠道的蠕动起推动作用; 从物质归属来看, 肝藏血, 血液运行依靠肝的推动作用, 而血液运行则提供肠道营养, 肠道健康则反过来滋养肝血; 从精神活动来看, 情绪变化直接影响肝气的调畅, 而肝气的畅达又影响胃肠道气机的运行, 因此肝主疏泄功能的延伸蕴含着肝肠同病、肝肠同治的思想. 明代医家李梴首次提出了“肝与大肠相通”的理论, 他在《医学入门脏腑相通篇》中指出: “心与胆相通……肝与大肠相通……此合一之妙也.” 提出了肝与大肠的关系是阴阳、脏腑、经络、手足相通的关系. 在脏腑相通理论指导下, 后世医家广泛验证了“肝病肠治”、“肠病肝治”、“肝肠同治”的法则. 中医藏象理论认为, 五脏之中, 脾主要包括现代医学中整个消化系统, 而肠道则是脾实现功能的主要部位[25]. 肠道微环境是从脾论治肝病的重要生物学基础[26], 因此肠道菌群在一定程度上体现了中医理论中的“脾土思想”[27], 并进一步丰富了“肠肝轴”理论.

2.2 中医肝脾理论 肝纤维化一病在中医古籍中并没有明确记载, 依其临床表现可归属于中医学“积聚”“胁痛”“黄疸”等范畴, 临床以慢性乙型肝炎、非酒精性脂肪肝、酒精性脂肪肝为主要病因. 从中医病因病机来分析, 病位多累及五脏之肝、脾, 多责之于毒、痰、瘀三者相互滋生, 病理基础是肝郁络阻, 早期以湿、毒为主要证候表现, 迁延日久, 则可以出现气滞血瘀、脉络瘀阻等证候. 《难经》指出: “所以治未病者, 见肝之病, 则知肝当传之于脾, 故先实其脾气……故曰治未病焉”, 这是首次明确提出了肝病当“实脾”的指导思想. 《金匮要略》在此基础上进一步指出“治未病者, 见肝之病, 知肝传脾, 当先实脾”, 指出肝病“实脾”谓之上工之举. 在治疗肝纤维化方面, 当肝肠同病发展到一定病理阶段, 患者常出现乏力、腹胀、少食、右上腹触及包块等症状, 病情重者可出现腹水. 中医辨证多将其归纳为肝脾失和、肝郁脾虚等证, 治疗上当以调和肝脾为要. 肝肠学说与中医以五脏为核心“肝脾”理论有异曲



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i21.889 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 1 肝纤维化中肠肝轴改变及中药对肝纤维化的改善作用机制示意图. KCs: 枯否细胞; BAs: 胆汁酸; SCFA: 短链脂肪酸; TJ: 紧密连接蛋白; PAMP: 病原体相关分子模式; LPS: 脂多糖; TNF-α: 肿瘤坏死因子α; IL-1β: 白细胞介素-1β.

同源之理. “肠肝轴”是基于中医“肝脾理论”框架下, 并对其理论的细化和延伸, 肝、脾、肠等消化系统之间的作用相辅相成, 故调和肝脾类中药的药理作用可能与其对“肠肝轴”的调控密不可分. 对肝肠同病相关疾病, 如NAFLD肝脾不和证, 该类中药通常显示出较好的治疗效果[28].

从临床诊疗来看, 在尚未到达肝硬化的进一步发展之前, 抗肝纤维化有效的中药品种多与健脾、疏肝、理气相关, 归经也以肝、脾两脏为主. 从中药的性、味、归经等特性来分析, 临床有效的药物多与调理肝脾相关, 与现代医学的胃肠道密切相关, 从这个角度来看, 调理肝脾的治则与肠道的微生物菌群之间密切相关, 阐明调和肝脾类中药治疗功效的科学内涵将为中医药诊治“肠肝轴”相关疾病提供思路, 同时拓宽临床治疗用药选择.

3 中医药“肝肠同治”抗肝纤维化的实验及临床研究

3.1 中医药“肝肠同治”抗肝纤维化实验研究 近来研究发现, 中药可通过减少肠道内毒素的产生和移位, 调节肠道菌群平衡, 改善肠道功能障碍, 促进并维护免疫系统的正常发育和活动等, 发挥其抗肝纤维化作用. 李楠楠等[29]研究表明, 软肝冲剂在治疗CCl_4引起的大鼠肝纤维化, 通过影响肠道菌群的多样性和丰富度, 发挥了抗肝纤维化作用. 张禹等[30]的研究表明, 软肝散加味方可能通过降低内毒素生成以及调整肝纤维化大鼠的肠道菌群结构, 具有抗肝纤维化的潜力. 徐宝贵等[31]的研究发现, 桂枝茯苓丸对肝纤维化模型小鼠的肠道菌群多样性和菌群结构具有调节作用, 增加了结肠紧密连接蛋白的表达, 降低了肠道通透性, 从而通过调节“肠肝轴”改善了肝纤维化.周雅等[32]的研究表明, 白术-白芍药对可能通过显著改善白藜芦菌科、乳酸杆菌科、蔗糖单胞菌科的变化, 减轻CCl_4诱导的大鼠肝纤维化. 王成等[33]研究发现, 连翘提取物通过抑制炎症、调节肠道微生物群稳态以及促进肠黏膜屏障的修复减轻CCl_4诱导的小鼠肝纤维化. 任海霞等[34]探讨了双氢青蒿素对肝纤维化大鼠影响, 发现治疗后大肠杆菌相对表达量减少, 而双歧杆菌和乳酸杆菌相对表达量增加. 总体而言, 中药在抗肝纤维化方面具有多种作用机制发挥其作用, 相关的中药制剂在动物实验中也取得了良好的效果. 这些研究为中药在肝纤维化治疗中的应用提供了理论依据, 并为未来开发新的治疗方法提供了启示. 然而, 这些作用机制亟需进一步的研究来验证, 并进行相关临床试验, 以确保其在人体中的安全性和有效性.

3.2 中医药“肝肠同治”抗肝纤维化临床研究 在肝纤

维化的临床研究中, 徐俊等[35]探讨了抗纤软肝颗粒对慢乙肝肝纤维化患者肝硬度值及肠道菌群的影响, 结果提示, 治疗组对患者肠道菌群具有调节作用, OTU数量明显增加, Chao1指数、Shannon指数显著增高. 吴波明等[36]运用疏肝理气方对肝郁脾虚型慢性乙型肝炎治疗6月后, 观察组患者肝郁脾虚症状、肝功能指标和肝纤维化指标明显优于对照组, 且观察组患者的双歧杆菌和乳酸杆菌水平明显高于对照组, 大肠杆菌和肠球菌水平明显低于对照组. 江鸿等[37]研究了茵芪三黄解毒汤联合双歧杆菌三联活菌胶囊对慢性乙型肝炎患者肝纤维化、免疫功能的效果, 结果表明, 茵芪三黄解毒汤联合双歧杆菌三联活菌胶囊可明显改善CHB患者肝功能及肝纤维化水平, 有效调节患者免疫功能及肠道菌群. 中药及其活性成分可通过调节肠道菌群、改善肠道功能发挥其抗肝纤维化作用. 而在临床中, 基于“肝肠同治”理论, 见肝之病, 知肝传脾, 当先实脾, 注重疏肝健脾, 兼以化痰活血, 即为调节肠道菌群, 改善肠道屏障, 可防止疾病进一步传变, 改善患者肝纤维化的病情.

4 展望与建议

4.1 肠道菌群在中医药治疗肝纤维化进展中的应用前景

近来研究表明肠道菌群稳态失衡与肝纤维化的发生和发展密切相关, 针对肠道菌群稳态的干预逐渐成为当前宿主疾病防治的前沿策略和研究热点. 同时, 随着多组学检测技术的发展, 越来越多的高水平杂志报道了中医药调控肠道菌群改善宿主疾病的作用机制研究进展. 中医作为一种整体性的医疗体系, 其在调节肠道菌群和改善肝脏疾病方面具有潜在的优势, 因此在中医药治疗肝纤维化方面的应用前景备受关注. 肝纤维化发生时, 肠道微生物的组成及丰度发生明显变化. 越来越多的标志性菌群被发现, 并有望在未来的临床诊断中发挥一定的辅助作用. 研究显示[38], 当阿克曼菌属(*Akkermansia muciniphila*)的数量减少时, 会导致肠道黏液层变薄并增加肠道通透性, 进而可能导致细菌及其代谢产物的渗漏, 从而增加罹患肝纤维化的风险. 此外, 研究还发现在肝纤维化患者的粪便样本中, 变形菌门和大肠杆菌的丰度明显增加, 而厚壁菌门的数量则减少[39]. 肝纤维化的发展受到多种因素的影响, 其中包括遗传因素、生活方式和环境等. 中医药治疗强调个体化, 将根据每个患者的不同体质和病情制定相应的治疗方案, 结合肠道菌群调节的信息, 可以实现更加个体化的治疗策略, 提高治疗效果.

中药已成为临床干预疾病的有效治疗手段之一, 中药成分进入人体后, 肠道微生态系统是其重要靶点, 中药可通过调节肠道菌群的种类和数量比例, 促进肠道菌群平衡, 从而发挥治疗作用, 因此, 中药和肠道菌群在调节人体功能方面有共通之处, 可以看作一种“药菌同源”的关系. 将具有调节肠道菌群功效的中药组分与特定的益生菌菌株相结合, 可以更加有针对性地调节肠道菌群, 加强中医药治疗肝纤维化的效果. “药菌同源”为中医药提供了新的研究视角, 也为指导临床提供了新思路.

4.2 多学科交叉促进肠道菌群与中医药研究的发展

与现代医学不同, 中医药是以辨证论治、个体化治疗为主体的整体医学体系. 越来越多的证据表明, 中医药在心血管疾病、代谢疾病、传染病等多种复杂疾病中具有独特的治疗作用, 然而, 早期缺乏解释化学成分复杂性的分析策略, 严重阻碍了中医药的现代研究和应用. 中药以其多成分、多靶点的特性而著称, 因此通过单一通路的研究难以完全诠释中医药独有的“整体观念”治疗思想, 相比之下, 多组学联用研究则更加契合这一观点. 利用基因组、转录组、蛋白质组和代谢组等现代组学技术全面阐释中医药, 使其不仅能保持传统的理论和诊疗方法, 又具备现代科学的表征指标, 易于被国际学术界理解和接纳, 简言之, 就是利用现代科学技术来解读传统中医药原理, 从而推动中医药现代化和国际化.

加强微生态学、中医药学、系统生物学等领域的交叉研究, 深入挖掘肠道菌群与中医证型、中药药效之间的内在联系. 建立基于微生物组和代谢组的中医药证型分类和药效评价模式, 为开发微生态调控型中医药提供理论支撑. 积极应用高通量测序、生物统计等手段, 解析不同中医证型患者的肠道菌群特征; 运用机器学习等方法, 建立基于微生态标志的中医证型判别及治疗反应预测模型, 促进中医药经典理论与新兴技术的有机结合; 加强转化医学和中西医结合研究, 运用多组学技术, 阐明中药的多靶点调节机制, 同时探索中西医结合应用菌群制剂的策略, 拓展中医药在肠道菌群调节领域的应用, 为临床提供循证医学证据.

5 结论

总的来说, 中医药在抗肝纤维化中具有潜在的治疗作用. 肝纤维化作为慢性肝脏疾病的关键阶段, 其发生发展与肠道菌群的失衡密切相关. 中医药强调“肝肠同治”, 通过调节肝脾功能和改善肠道菌群平衡来对抗肝纤维化的进展. 同时, 肠道菌群与中医药在抗肝纤维化领域的研究和应用为中医药现代化和国际化提供了新的发展机遇. 多学科合作和研究交叉的努力将进一步推动肝纤维化治疗方法的创新和优化, 可以为患者提供更有效和个性化的抗肝纤维化治疗策略.

6 参考文献

1 Zhang J, Liu Q, He J, Li Y. Novel Therapeutic Targets in Liver Fibrosis. *Front Mol Biosci* 2021; 8: 766855 [PMID: 34805276 DOI: 10.3389/fmolb.2021.766855]

2 Lurie Y, Webb M, Cytter-Kuint R, Shteingart S, Lederkremer GZ. Non-invasive diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 11567-11583 [PMID: 26556987 DOI: 10.3748/wjg.v21.i41.11567]

3 Ginès P, Krag A, Abraldes JG, Solà E, Fabrellas N, Kamath PS. Liver cirrhosis. *Lancet* 2021; 398: 1359-1376 [PMID: 34543610 DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01374-X]

4 Lee YA, Wallace MC, Friedman SL. Pathobiology of liver fibrosis: a translational success story. *Gut* 2015; 64: 830-841 [PMID: 25681399 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-306842]

5 张永生, 徐珊. 论肝纤维化与肝组织微癥结. 浙江中西医结合杂志 2008; 6: 331-333 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-4561.2008.06.001]

6 Gill US, Bertoletti A. Clinical Trial Design for Immune-Based Therapy of Hepatitis B Virus. *Semin Liver Dis* 2017; 37: 85-94 [PMID: 28564718 DOI: 10.1055/s-0037-1600522]

7 陆伦根, 尤红, 谢渭芬, 贾继东. 肝纤维化诊断及治疗共识(2019年). 实用肝脏病杂志 2019; 22: 793-803 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2019.06.006]

8 Qi X, Yang M, Stenberg J, Dey R, Fogwe L, Alam MS, Kimchi ET, Staveley-O'Carroll KF, Li G. Gut microbiota mediated molecular events and therapy in liver diseases. *World J Gastroenterol* 2020; 26: 7603-7618 [PMID: 33505139 DOI: 10.3748/wjg.v26.i48.7603]

9 Liu S, Wu J, Chen P, Mohammed SAD, Zhang J, Liu S. TAK-242 Ameliorates Hepatic Fibrosis by Regulating the Liver-Gut Axis. *Biomed Res Int* 2022; 2022: 4949148 [PMID: 36017390 DOI: 10.1155/2022/4949148]

10 Ley RE, Peterson DA, Gordon JI. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell* 2006; 124: 837-848 [PMID: 16497592 DOI: 10.1016/j.cell.2006.02.017]

11 Lee JY, Tsolis RM, Bäumler AJ. The microbiome and gut homeostasis. *Science* 2022; 377: eabp9960 [PMID: 35771903 DOI: 10.1126/science.abp9960]

12 Adak A, Khan MR. An insight into gut microbiota and its functionalities. *Cell Mol Life Sci* 2019; 76: 473-493 [PMID: 30317530 DOI: 10.1007/s00018-018-2943-4]

13 van Best N, Rolle-Kampczyk U, Schaap FG, Basic M, Olde Damink SWM, Bleich A, Savelkoul PHM, von Bergen M, Penders J, Hornef MW. Bile acids drive the newborn's gut microbiota maturation. *Nat Commun* 2020; 11: 3692 [PMID: 32703946 DOI: 10.1038/s41467-020-17183-8]

14 Tripathi A, Debelius J, Brenner DA, Karin M, Loomba R, Schnabl B, Knight R. The gut-liver axis and the intersection with the microbiome. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018; 15: 397-411 [PMID: 29748586 DOI: 10.1038/s41575-018-0011-z]

15 Albillos A, de Gottardi A, Rescigno M. The gut-liver axis in liver disease: Pathophysiological basis for therapy. *J Hepatol* 2020; 72: 558-577 [PMID: 31622696 DOI: 10.1016/j.jhep.2019.10.003]

16 Yu S, Chen X, Xiu M, He F, Xing J, Min D, Guo F. The regulation of Jmjd3 upon the expression of NF-κB downstream inflammatory genes in LPS activated vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2017; 485: 62-68 [PMID: 28189690 DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.02.020]

17 Wang H, Liu S, Wang Y, Chang B, Wang B. Nod-like receptor protein 3 inflammasome activation by Escherichia coli RNA induces transforming growth factor beta 1 secretion in hepatic stellate cells. *Bosn J Basic Med Sci* 2016; 16: 126-131 [PMID: 26773180 DOI: 10.17305/bjbms.2016.699]

18 De Simone G, Andreata F, Bleriot C, Fumagalli V, Laura C, Garcia-Manteiga JM, Di Lucia P, Gilotto S, Ficht X, De Ponti FF, Bono EB, Giustini L, Ambrosi G, Mainetti M, Zordan P, Bénéchet AP, Ravà M, Chakarov S, Moalli F, Bajenoff M, Guidotti LG, Ginhoux F, Iannacone M. Identification of a Kupffer cell subset capable of reverting the T cell dysfunction induced by hepatocellular priming. *Immunity* 2021; 54: 2089-2100.e8 [PMID: 34469774 DOI: 10.1016/j.immuni.2021.05.005]

19 Trebicka J, Bork P, Krag A, Arumugam M. Utilizing the gut microbiome in decompensated cirrhosis and acute-on-chronic liver failure. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2021; 18: 167-180 [PMID: 33257833 DOI: 10.1038/s41575-020-00376-3]

20 Lynch SV, Pedersen O. The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease. *N Engl J Med* 2016; 375: 2369-2379 [PMID: 27974040 DOI: 10.1056/NEJMra1600266]

21 Tilg H, Cani PD, Mayer EA. Gut microbiome and liver diseases. *Gut* 2016; 65: 2035-2044 [PMID: 27802157 DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312729]

22 Chen D, Le TH, Shahidipour H, Read SA, Ahlenstiel G. The Role of Gut-Derived Microbial Antigens on Liver Fibrosis Initiation and Progression. *Cells* 2019; 8 [PMID: 31717860 DOI: 10.3390/cells8111324]

23 Yu LX, Schwabe RF. The gut microbiome and liver cancer: mechanisms and clinical translation. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 14: 527-539 [PMID: 28676707 DOI: 10.1038/nrgastro.2017.72]

24 Tilg H, Adolph TE, Trauner M. Gut-liver axis: Pathophysiological concepts and clinical implications. *Cell Metab* 2022; 34: 1700-1718 [PMID: 36208625 DOI: 10.1016/j.cmet.2022.09.017]

25 张旭, 赵宇峰, 胡义扬, 刘平, 赵立平. 基于功能元基因组学的人体系统生物学新方法:中医药现代化的契机. 世界科学技术(中医药现代化) 2011; 13: 202-212 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-3849.2011.02.001]

26 张晨阳, 刘天浩, 王维, 姚政, 易杨, 肖倩, 陈文慧. 论肠道微环境是从脾论治肝病的重要生物学基础. 中华中医药杂志 2019; 34: 2877-2880

27 杨化冰, 邹小娟, 孔明望, 刘洪涛. 肠道微生态与传统中医思想内涵. 中医杂志 2017; 58: 1070-1072 [DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2017.12.023]

28 Sun Q, Xin X, An Z, Hu Y, Feng Q. Therapeutic Potential of Natural Plants Against Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Targeting the Interplay Between Gut Microbiota and Bile Acids. *Front Cell Infect Microbiol* 2022; 12: 854879 [PMID: 35356532 DOI: 10.3389/fcimb.2022.854879]

29 李楠楠, 孟宪生, 郭文昭, 卢秉久, 薛立平. 软肝冲剂对四氯化碳诱导大鼠肝纤维化及肠道菌群的影响. 辽宁中医杂志 2023; 50: 191-193+228-229 [DOI: 10.13192/j.issn.1000-1719.2023.04.050]

30 张禹, 张弓, 杨沈秋, 黄秋思, 李佳泽, 邵忠林. 基于"肝肠同治"理论探讨软肝散加味方调控肠道菌群治疗肝纤维化的作用机制. 中国中医药科技 2022; 29: 947-951

31 徐宝贵, 杨最素, 丁贤君. 桂枝茯苓丸防治小鼠肝纤维化的分子机制研究. 浙江海洋大学 2022 [DOI: 10.27747/d.cnki.gzjhy.2022.000471]

32 周雅, 汪琪, 孙庆珠, 赵雨哲, 张永生. 白术-白芍药对的抗肝纤维化作用及对肠道微生物群的调控. 中华中医药杂志 2022; 37: 1919-1923

33 王成, 付珂, 龚莉虹, 马程, 刘艳芳, 李芸霞. 基于肠道菌群探讨连翘提取物的抗肝纤维化作用. 中华中医药杂志 2023; 38: 2028-2035

34 任海霞, 郭永泽, 李淑霞, 王建华, 郭晓会, 平付敏, 王恩雨, 单铁强. 双氢青蒿素对肝纤维化大鼠肠道菌群及NLRP3炎性小体的影响. 现代中西医结合杂志 2023; 32: 915-919+925 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2023.07.008]

35 徐俊, 戚璐, 周涛, 胡聪, 郭晟, 张凡, 程良斌. 从肠道菌群探讨抗纤软肝颗粒防治慢性乙型肝炎肝纤维化的临床研究. 中西医结合肝病杂志 2021; 31: 776-780 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2021.09.002]

36 吴波明, 胡爱荣, 应茵, 夏建萍, 周洋. 疏肝理气方改善肝郁脾虚型慢性乙型肝炎肝功能、肝纤维化的作用以及对肠道菌群的影响. 中华中医药学刊 2020; 38: 206-209 [DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2020.09.052]

37 江鸿, 魏超, 万雪梅, 陈婧. 茵芪三黄解毒汤联合双歧杆菌三联活

菌胶囊对慢性乙型肝炎患者肝纤维化、免疫功能及肠道菌群的影响. 四川中医 2023; 41: 133-137
38 Schneider KM, Mohs A, Gui W, Galvez EJC, Candels LS, Hoenicke L, Muthukumarasamy U, Holland CH, Elfers C, Kilic K, Schneider CV, Schierwagen R, Strnad P, Wirtz TH, Marschall HU, Latz E, Lelouvier B, Saez-Rodriguez J, de Vos W, Strowig T, Trebicka J, Trautwein C. Imbalanced gut microbiota fuels hepatocellular carcinoma development by shaping the hepatic inflammatory microenvironment. *Nat Commun* 2022; 13: 3964 [PMID: 35803930 DOI: 10.1038/s41467-022-31312-5]
39 Loomba R, Seguritan V, Li W, Long T, Klitgord N, Bhatt A, Dulai PS, Caussy C, Bettencourt R, Highlander SK, Jones MB, Sirlin CB, Schnabl B, Brinkac L, Schork N, Chen CH, Brenner DA, Biggs W, Yooseph S, Venter JC, Nelson KE. Gut Microbiome-Based Metagenomic Signature for Non-invasive Detection of Advanced Fibrosis in Human Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Cell Metab* 2017; 25: 1054-1062.e5 [PMID: 28467925 DOI: 10.1016/j.cmet.2017.04.001]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2023年11月8日; 31(21): 896-903

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i21.896

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

文献综述 REVIEW

色氨酸代谢在炎症性肠病中的研究进展

李梦琳, 孙少鹏, 孙 可, 吕 宾, 范一宏

李梦琳, 吕宾, 范一宏, 浙江中医药大学附属第一医院消化科 浙江省杭州市 310000

孙少鹏, 浙江省胃肠病病理生理学重点实验室 浙江省杭州市 310053

孙可, 浙江中医药大学附属第一医院肾内科 浙江省杭州市 310000

李梦琳, 研究生在读, 住院医师, 研究方向为炎症性肠病和功能性胃肠病基础和临床研究.

基金项目: 浙江省中医药科技计划, No. 2019ZA056, 2022ZB129和2021ZA057; 浙江省医药卫生科技计划项目, No. 2023KY864.

作者贡献分布: 此课题由李梦琳设计; 由孙少鹏、孙可查阅文献; 本论文写作由李梦琳完成; 吕宾、范一宏对文章的知识性内容作批评性审阅.

通讯作者: 范一宏, 教授, 310000, 浙江省杭州市上城区邮电路54号, 浙江中医药大学附属第一医院消化科. yhfansjr@163.com

收稿日期: 2023-10-07
修回日期: 2023-10-26
接受日期: 2023-11-01
在线出版日期: 2023-11-08

Role of tryptophan metabolism in inflammatory bowel disease

Meng-Lin Li, Shao-Peng Sun, Ke Sun, Bin Lv, Yi-Hong Fan

Meng-Lin Li, Bin Lv, Yi-Hong Fan, Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310000, Zhejiang Province, China

Shao-Peng Sun, Zhejiang Provincial Key Laboratory of Pathophysiology of Gastrointestinal Diseases, Hangzhou 310053, Zhejiang Province, China

Ke Sun, Department of Nephrology, The First Affiliated Hospital of Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310000, Zhejiang Province, China

Supported by: Zhejiang Province Traditional Chinese Medicine Science and Technology Plan, No. 2019ZA056, No. 2022ZB129, and No. 2021ZA057; Zhejiang Provincial Medical and Health Technology Plan Project, No. 2023KY864.

Corresponding author: Yi-Hong Fan, Professor, Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, No. 54 Youdian Road, Shangcheng District, Hangzhou 310000, Zhejiang Province, China. yhfansjr@163.com

Received: 2023-10-07
Revised: 2023-10-26
Accepted: 2023-11-01
Published online: 2023-11-08

Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD) is comprised of ulcerative colitis and Crohn's disease, the pathogenesis of which is closely related to intestinal flora disorders. Abnormalities in the intestinal microenvironment caused by intestinal flora disorders affect amino acid metabolism. Tryptophan is an essential amino acid, and its metabolites are involved in the regulation of immunity, neuronal function, intestinal homeostasis, *etc*. The development of IBD disease is accompanied by tryptophan deficiency or metabolic abnormalities. This review focuses on the relationship between the intestinal flora metabolite tryptophan and its metabolites and the occurrence and development of IBD disease, and provides new ideas for future diagnostic methods for predicting IBD disease activity and protocols for treating IBD.

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

Key Words: Inflammatory bowel disease; Intestinal flora; Tryptophan; Aryl hydrocarbon receptor; Kynurenine pathway; 5-hydroxytryptamine

Citation: Li ML, Sun SP, Sun K, Lv B, Fan YH. Role of tryptophan metabolism in inflammatory bowel disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(21): 896-903
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i21/896.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i21.896

摘要

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)包括溃疡性结肠炎和克罗恩病, 其发病机制与肠道菌群紊乱密切相关. 肠道菌群紊乱导致的肠道微环境异常影响氨基酸的代谢. 色氨酸作为人体必需氨基酸, 其代谢产物参与调节免疫、神经元功能和肠道稳态等. IBD疾病的发生与发展伴随色氨酸的缺乏或代谢异常. 本综述主要介绍了肠道菌群代谢物色氨酸及其代谢产物与IBD疾病发生与发展之间的关系, 并为未来预测IBD疾病活动的诊断方法和治疗IBD的方案提供了新思路.

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

关键词: 炎症性肠病; 肠道菌群; 色氨酸; 芳烃受体; 犬尿氨酸途径; 5-羟色胺

核心提要: 色氨酸(L-Tryptophan, Trp)是人体必须氨基酸, 其代谢产物参与调节免疫、神经元功能和肠道稳态. 本文详细介绍了Trp的三条代谢通路, 以及Trp和其代谢产物与炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)发生与发展之间的关系, 为未来IBD的诊断与治疗提供新思路、新靶点.

文献来源: 李梦琳, 孙少鹏, 孙可, 吕宾, 范一宏. 色氨酸代谢在炎症性肠病中的研究进展. 世界华人消化杂志 2023; 31(21): 896–903
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i21/896.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i21.896

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一组以腹痛、腹泻、便血为主要特征的肠道疾病, 包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD). 全世界大约有500万人受到IBD的困扰, 且目前尚无完全治愈IBD的方法[1]. 目前认为, IBD的发病机制是遗传易感性、环境影响和微生物组相互作用的结果, 通过削弱肠道屏障导致不适当的肠道免疫激活[2]. 在此过程中, 肠道微生物及其代谢产物的改变对IBD发生与发展起到了重要作用[3].

1 色氨酸代谢

色氨酸(L-Tryptophan, Trp)是一种人体必需氨基酸, 占总氨基酸的1%, 仅从人类的饮食摄入中获得. 常见的Trp天然食物来源包括燕麦、香蕉、干梅干、牛奶、金枪鱼、奶酪、面包、家禽、花生、巧克力等[4]. 世界卫生组织将Trp的推荐摄入量定为4 mg/kg/d. 迄今为止, 没有报道过膳食中过量Trp的不利影响.

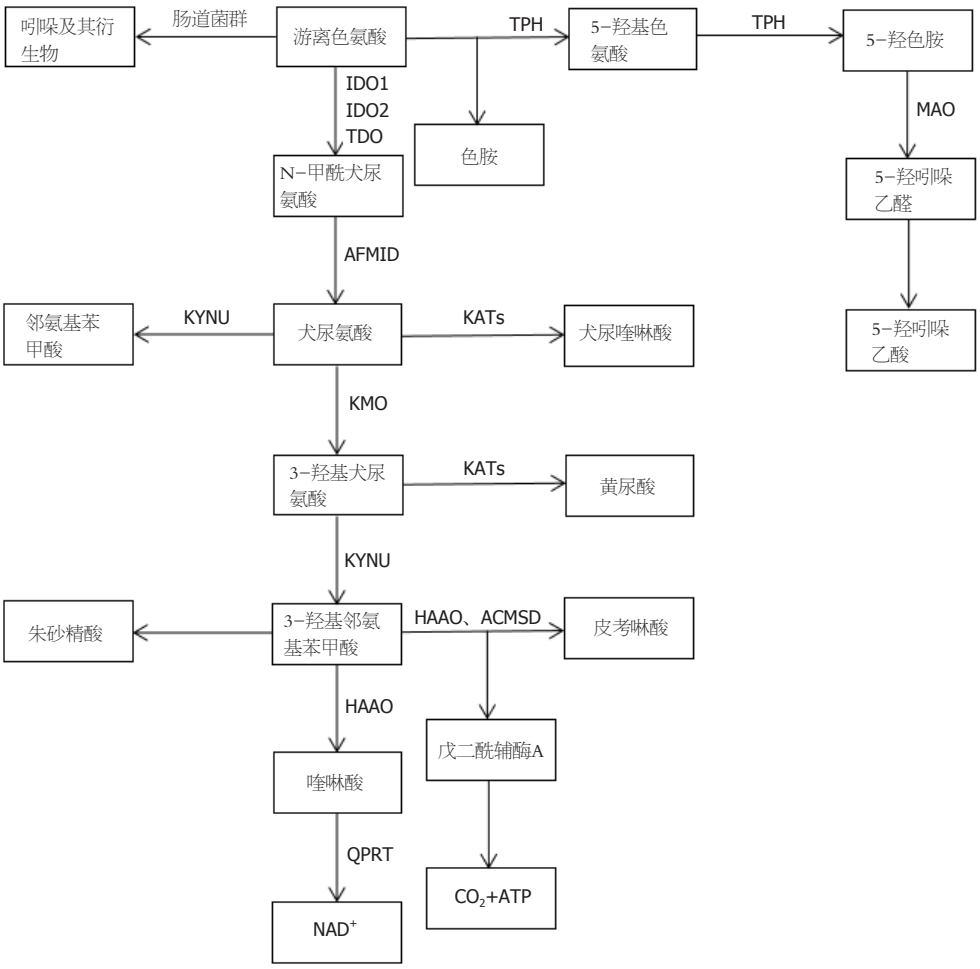
Trp在内源酶或微生物代谢作用下生成许多Trp代谢产物, 其代谢产物在不同的生理过程中发挥关键作用, 包括参与调节免疫、神经元功能和肠道稳态等[5]. 而Trp的缺乏或代谢过程受阻直接导致其代谢产物减少, 从而引起肠道菌群失衡, 甚至诱发或加重IBD[6-8].

Trp参与动物体内血浆蛋白质的更新, 并可促使核黄素发挥作用. 其次, Trp代谢物在从细胞生长和维持到协调有机体对环境和饮食产生反馈的过程中充当了神经递质和信号分子[9]. 这些代谢物在维持肠道稳态和系统免疫中起着至关重要的作用, 也潜在地影响着炎症性肠病、肿瘤、肥胖和代谢综合征、神经系统疾病、感染性疾病、血管炎症和心血管疾病以及肝纤维化等疾病的发生和发展. 它们不仅能促进抗炎巨噬细胞、调节性T细胞、$CD4^+$ $CD8\alpha\alpha^+$调节性细胞、白介素10(interleukin 10, IL-10)和/或白介素35(interleukin 35, IL-35)表达阳性的调节性B细胞的分化和功能, 还能促进产生IL-22的固有淋巴细胞3, 参与维持肠道黏膜稳态[8]. 总之, 这些功能表明了Trp代谢在进化过程中承担了细胞和有机体交流的部分功能, 这些功能使食物供应与人体的生理和行为保持一致.

体内游离Trp的水平由食物摄入量和三种Trp代谢途径的活动决定. Trp的代谢途径包括以下三种[4](图1): (1)经肠道菌群的直接代谢途径; (2)通过限速酶吲哚胺2,3-双加氧酶1(indoleamine-2,3-dioxygenase 1, IDO1)在免疫细胞和上皮细胞中的犬尿氨酸(kynurenine, Kyn)途径(kynurenine pathway, KP)代谢; (3)肠嗜铬细胞中通过Trp羟化酶1(TpH1)产生血清素的途径, 即5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)途径.

1.1 经肠道菌群的直接代谢途径 肠道微生物可以将Trp直接转化为吲哚及其衍生物等多种分子. 这些吲哚衍生物都是芳烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AhR)的配体[10,11], 如吲哚-3-醛(indole-3-aldehyde, IAld)、吲哚-3-乙酸(indole-3-acid-acetic, IAA)、吲哚-3-丙酸(indole-3-propionic acid, IPA)、吲哚-3-乙醛(indole-3-acetaldehyde, IAAld)、吲哚丙烯酸等. AhR信号被认为是适应性免疫和肠屏障功能的关键组成部分, 对肠道稳态至关重要. AhR直接被食物激活. 它能促进局部IL的产生, 促进上皮细胞的更新和肠道黏膜屏障的完整性, 并且作用于许多类型的免疫细胞, 如上皮内淋巴细胞、辅助性T细胞17、固有淋巴细胞、巨噬细胞、树突状细胞和中性粒细胞[12]. 此外, 许多AhR配体被细胞色素p450家族蛋白加工并失活. 例如Cyp1A1是AhR的直接转录靶标, 构成AhR信号[13]的反馈环路.

微生物代谢在肠道AhR活性中的作用占主导地位. 有研究证明[14], 在无菌或者患病小鼠的肠道中缺乏AhR激动剂. 但是目前被证实能产生AhR配体的肠道共生菌仍是少数, 如鲁塞尔普氏链球菌[15]和乳酸杆菌[14]. 可



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i21.896 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 1 色氨酸的代谢途径. IDO1: 吲哚胺2,3-双加氧酶1; IDO2: 吲哚胺2,3-双加氧酶2; TDO: 色氨酸2,3-双加氧酶; AFMID: 犬尿氨酸甲酰胺酶; KYNU: 犬尿氨酸酶; KATs: 犬尿氨酸氨基转移酶Ⅰ-Ⅲ; KMO: 犬尿氨酸3-单加氧酶; HAAO: 3-羟基氨基苯甲酸-3,4-双加氧酶; ACMSD: α-氨基-β-羧基粘康酸-ε-半醛脱羧酶; QPRT: 喹啉酸磷酸核糖转移酶; TPH: 色氨酸羟化酶; AADC: 芳香族-L-氨基酸脱羧酶; MAO: 单胺氧化酶.

能还有许多能够产生AhR配体的肠道共生菌有待发现. 在人类肠道微生物群中已经发现了色氨酸代谢途径. Williams的研究证明[16], 生孢梭菌可以使Trp脱羧, 生成神经递质色胺, 并且参与氧化还原反应导致IAA和IPA的产生. IAA和IPA这两种Trp代谢产物已知会影响肠道通透性和宿主免疫[12,17]. 在大肠杆菌中已经鉴定出色氨酸和吲哚活性转运蛋白. 将色氨酸转化为吲哚的色氨酸酶在大肠杆菌和乳酸杆菌中都有表达[18], 但参与吲哚进一步加工的精确微生物酶学途径, 以及它们在其他共生物种中的存在和活性还有待进一步研究描述. 吲哚也是一种种间信号分子, 能够控制细菌生理的各个方面, 如抗生素耐药性、孢子和生物膜的形成. 在不生产吲哚的细菌中, 吲哚及其衍生物显著抑制群体感应并调节毒力因子[19]. 然而, 这些复杂现象在肠道生态系统中的重要性尚未得到明确阐述.

1.2 犬尿氨酸途径 超过95%的游离Trp是KP的底物, 产生多种代谢产物[5]. 其中, 肠道中KP的Trp代谢由IDO1介导, 并导致Kyn和下游产物的产生, 例如喹啉酸(quinolinic acid, QA)、烟酸、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸和犬尿酸(kynurenic acid, Kna)[9,20]. 另外还有两种酶将Trp代谢为Kyn, 分别是色氨酸2, 3-双加氧酶(trp 2,3-dioxygenase, TDO)和吲哚胺2,3-双加氧酶2(indoleamine-2,3-dioxygenase 2, IDO2). KP终产物参与调节多种宿主生物学过程, 涉及神经传递, 炎症和免疫反应. 此外, 一些代谢物似乎在肠道中发挥特定作用. Kna就是这种情况, 其浓度沿着胃肠道逐渐增加, 并表现出黏膜保护和免疫调节作用, 这可能是通过G蛋白偶联受体(G protein-coupled receptor, GPR35)来实现的[21]. GPR35主要在上皮和免疫细胞中表达.

肠道微生物群在刺激IDO1活性方面的关键作用已经得到了明确证明, 特别是在无菌和抗生素治疗的小鼠中[4]. 例如, 约翰逊乳杆菌在大鼠中的定植也降低了回肠

IDO mRNA水平和血清犬尿氨酸浓度, 这与约翰逊乳杆菌培养无细胞上清液降低HT-29肠上皮细胞中IDO1活性的作用一致(减少47%)[22,23]. 此外, 有几种肠道细菌编码与真核生物KP同源的酶, 因此也能产生Kyn和下游代谢产物[4].

1.3 5-HT途径 色氨酸羟化酶(tryptophan hydroxylase , TPH)是血清素生物合成的第一步限速酶, 将Trp转化为5-羟基色胺酸, 又将5-羟基色氨酸转化为5-HT[24,25]. 单胺氧化酶(monoamine oxidase , MAO)可将5-羟色胺转化为5-羟吲哚乙醛, 然后转化为5-羟吲哚乙酸[26], 最终通过尿液排出体外. 芳香族-L-氨基酸脱羧酶可以将色氨酸直接转化为色胺. 褪黑素也可以在血清素的N-乙酰化和O-甲基化后产生[27].

95%的5-HT存在于外周组织中, 而肠嗜铬细胞是肠道中血清素生物合成的主要场所[25]. 它是肠道内分泌细胞中最具特色的细胞, 分散在整个肠道黏膜中. 在生理条件下, 外周5-HT不能通过血脑屏障. 外周5-HT在胃肠道中触发多种功能, 通过激活特异性5-HT受体[28]参与广泛的人体生理功能. 具体来说, 5-HT是一种重要的胃肠道信号分子, 它将信号从肠道传递给内在或外在的神经元, 影响肠道蠕动和运动、分泌、血管舒张以及营养物质的吸收. 此外, 表达于肠上皮细胞顶膜和基底侧膜的5-HT选择性再摄取转运体(SERT; 由SLC6A4基因编码)从间质中清除5-HT.

肠道菌群是肠道5-HT生成的主要参与者. 研究证明[25], 在无菌小鼠中表现出结肠中5-HT生成受损和血液中5-HT浓度低. 肠道菌群调节5-HT生成的机制尚不完全清楚, 但短链脂肪酸在刺激TPH1表达中的作用已被证实. 此外, 一些次级胆汁酸, 如微生物生物转化胆酸盐产生的脱氧胆酸盐, 也可以刺激5-HT生物合成[25].

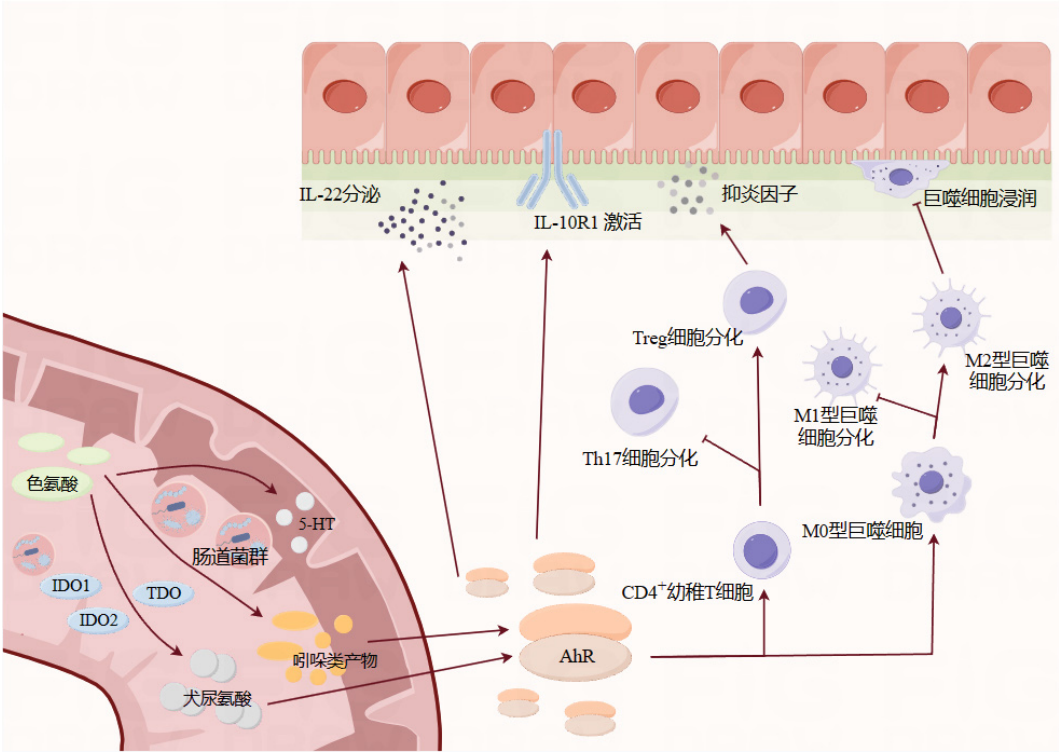
2 色氨酸代谢与IBD

肠道菌群在各种生理功能中起着不可或缺的作用, 如能量代谢[29], 营养物质的消化吸收[30], 宿主免疫稳态[31]. 肠道微生物群的不平衡已被证明与IBD的发展有关, 药物对肠道微生物群的调节和有益细菌的作用可以有效缓解肠道炎症[32]. 除了肠道微生物群组成外, 肠道微生物群代谢物, 包括Trp、胆汁酸和短链脂肪酸, 在维持肠道屏障的完整性和免疫稳态方面也起着重要作用[33]. 表明微生物群的作用至少部分由Trp代谢介导. 一项纳入了535例IBD患者的研究结果显示[34]活动期IBD患者的色氨酸分解代谢增加, 色氨酸代谢产物(尤其是喹啉酸)水平升高, 导致IBD患者的血清色氨酸水平明显低于健康者, 并且CD患者的血清色氨酸水平下降幅度较UC患者更大, IBD患者的血清色氨酸水平与疾病活动度、C反应蛋白及IL-22水平呈负相关. 一种解释可能是与UC相比, CD患者的营养状况更为降低[35]. 因此, 我们将IBD与色氨酸代谢联系起来(图2).

2.1 吲哚类代谢物与IBD 肠道微生物群的改变在IBD中的作用已经得到了明确的证明, 一些重要的文献强调了肠道Trp代谢的改变与肠道微生物的潜在联系. 研究发现[14], 受遗传因素的影响, IBD患者肠道菌群产生的AhR配体与健康受试者相比减少, 肠道组织中AhR表达降低. 还有研究证明, UC患者血清中色氨酸代谢物IPA降低[10].

CARD9是其多态性或突变导致IBD易感性的基因, 通过吲哚类代谢物促进IL-22的产生, 改善结肠炎[14]. 吲哚类代谢物是AHR的强效激动剂. 它们介导了肠道微生物群-上皮细胞互相作用的主要部分. AHR是一种转录因子, 其刺激导致IL-22的产生, 最终有助于黏膜愈合、Foxp3+调节性T细胞的发育和炎症[36]的减弱. 有趣的是, 一些与IBD相关的遗传易感因素, 如白介素23受体(interleukin 23 receptor, IL23R)的多态性与IL-22的功能失调有关[37]. 吲哚代谢物即使在其生理浓度下, 也能增强肠上皮细胞的粘液产生, 并改变炎症反应[38]. 无菌小鼠的结肠上皮屏障中连接蛋白表达减少, 而用吲哚胶囊处理后, 紧密连接和粘附连接相关蛋白增加, 上皮屏障得到保护[39]. 同样, 吲哚胶囊在体内也能对葡聚糖硫酸钠盐(dextran sulfate sodium salt, DSS)诱导的结肠炎产生保护作用[39]. IPA能以AhR依赖的方式增加培养的肠上皮细胞上白细胞介素10受体亚单位1(interleukin-10 receptor subunit 1, IL-10R1)的表达, 并在体内改善结肠炎[10]. 其中IL-10R1的突变和功能无效与幼年时期发病早和难治性IBD有关. AHR拮抗剂逆转了IPA对结肠炎的有益作用[40]. 这些发现表明, 即使在生理浓度下也能强烈激活AHR的吲哚代谢物在肠道的稳态和健康中起着关键作用.

2.2 KP与IBD KP的改变可能也参与了IBD的发病机制. IDO1-/-小鼠更易患结肠炎, 证明IDO1是肠道炎症的负调控因子[41]. 与IDO1缺失相关的病理损伤部分是由于促炎细胞因子的激活和结肠中CD4+ Foxp3+调节性T细胞数量的减少[41]. 但是其中涉及的精确机制和代谢物仍然未知. 炎症增加了免疫细胞尤其是树突状细胞中IDO1的表达. IDO1是免疫调节的关键成分, 可防止炎症反应中的过度反应[42]. 较高的IDO1表达诱导树突状细胞耐受, 并同样导致Foxp3+调节性T细胞的分化[43]. 此外, 较高的IDO1表达与M1/M2型巨噬细胞向M2亚型的偏移有关. 巨噬细胞的M2亚型以释放抗炎细胞因子如IL10来缓解炎症而闻名. Kyn是已知的AhR激动剂, 它刺激AhR, 从而促进幼稚T细胞向调节性T细胞而不是辅助性T细胞17分化[43]. 因此, 它可以增加抗炎细胞因子, 减少促炎细胞因子, 减轻炎症[44]. 但在肝癌细胞系中诱导AhR活性所需



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i21.896 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 2 色氨酸代谢与IBD之间机制路线图. 犬尿氨酸途和吲哚类途径通过激活AhR的活性参与肠道炎症, 5-HT受体的每个亚型都带来保护或破坏作用, 需要未来的研究. IDO1: 吲哚胺2,3-双加氧酶1; IDO2: 吲哚胺2,3-双加氧酶2; TDO: 色氨酸2,3-双加氧酶; 5-HT: 5羟色胺; AhR: 芳烃受体.

的浓度使其在生理条件下作为AhR激动剂的相关性受到质疑[18]. 下游代谢通路的改变可能导致抗炎代谢物如Kna的缺乏, 但这仍有待证明. Michaudel的研究证明[45], 回输犬尿喹啉酸可以改善DSS诱导结肠炎小鼠的结肠炎症. 在IBD的背景下, 来自失调微生物群的异常信号可能是KP失衡的驱动因素.

有研究证明[46], 活动期IBD患者的IDO1表达水平升高, 并且犬尿酸水平和犬尿酸/色氨酸比值升高, 这表明在活动期IBD中色氨酸经KP分解增加. Acovic研究发现[47], 血清和粪便犬尿氨酸水平在UC和黏膜愈合患者中升高. 还有研究发现[48], 虽然CD患者的犬尿氨酸水平在与健康者相比无显著差异, 但是犬尿氨酸/色氨酸比值存在差异, 并与CD的疾病活动指数、红细胞沉降率和C反应蛋白水平呈正相关. 有趣的是, 当Gupta等[48]进一步研究同一CD患者在两个不同时间点的犬尿氨酸和疾病活动期的水平, 犬尿氨酸水平的差异变得显著. 出现这种情况可能与该项研究纳入患者例数较少有关, 患者之间的营养状态以及饮食习惯的不同, 存在一定的偏移. 在一项前瞻性随机实验中, 经过饮食诱导缓解的轻中度CD儿童患者粪便中的犬尿氨酸水平也随之下降[49]. 这些发现表明, KP或许是肠道炎症的负调控途径, 未来可以成为治疗IBD的新靶点. 而测定IBD患者血清和粪便样品中的犬尿氨酸可作为预测或监测IBD患者疾病活动度和黏膜愈合的一种新的诊断方法, 但因为存在个体差异性, 未来仍需大数量的研究进一步验证犬尿氨酸的截断值.

IBD患者较普通人群有更高的抑郁患病率, 且这种更高的患病率在疾病活动期患者中尤为明显[50]. 双向肠-脑相互作用已被广泛接受来解释IBD和抑郁症相互作用的机制[51]. 研究证明[52,53], KP代谢产物如血清素、喹啉酸(QUIN)和犬尿喹啉酸(KYNA)的失调与动物模型和人类的抑郁行为有关.

2.3 5-HT与IBD 5-HT途径的失调与肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)的发病机制密切相关[54]. Minderhoud等[55]报道结肠中较高的黏膜TPH含量与IBD患者出现IBS样症状有关. IBD患者的黏膜5-HT浓度是正常人群的7倍以上[56]. 活动期克罗恩病患者的5-HT水平显著高于缓解期或难治性患者. Manzella等[57]猜测可能是SERT-5-HT-AhR轴的破坏在IBD发病机制中具有额外的作用. 但遗憾的是, 进一步活动期CD与难治性CD之间5-HT差异的机制未有文献阐明. 但5-HT可以起到区分活动期CD与难治性CD的标志物作用, 为难治性CD尽早确诊以及加强用药提供依据. 此外, 血清5-HT在区分克罗恩病严重程度方面优于C反应蛋白(C-reactive protein,

CRP)和循环细胞因子, 如肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor α, TNF-α), IL-1β, IL-6, IL-7, IL-17A和IL-22[57].

体外研究发现, 炎症介质如IL-1β和脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)可增加克罗恩病患者肠嗜铬细胞分泌5-HT[56]. 在DSS和2,4,6-三硝基苯磺酸(2,4,6Trinitrobenzenesulfonic, TNBS)诱导的结肠炎中, TPH+/+小鼠比TPH-/-小鼠表现出更严重的结肠炎[58]. 一项动物实验证明[59], 微生物从Tph1-/-转移到Tph1+/-小鼠可以降低结肠炎的炎症程度. Tph1-/-小鼠的肠道微生物组成也可以缓解接受DSS治疗的无菌小鼠的结肠炎. 5-HT可减少结肠上皮细胞中防御β素的产生, 并改变肠道微生物组成[59].

似乎黏膜5-HT在炎症过程中增加, 但5-HT受体的每个亚型都有自己的作用. 因此, 对这些受体中的每一个进行选择性的药理学干预可能有助于改善结肠炎的管理. 我们对5-HT受体各亚型的认识有限, 仍存在诸多争议. 未来的研究需要解决这一谜团.

此外, 5-HT被证明与肠道微生物群和肠-脑轴相关[53,60]. 它是Trp最重要的代谢产物之一, 参与中枢神经系统对情绪、行为和认知功能的调节. 选择性5-HT再摄取抑制剂已被临床作为抗抑郁药使用. 而心理治疗不但可以减轻IBD患者焦虑、抑郁等心理症状, 同时对肠道等躯体症状兼具改善效果, 还可以降低IBD活动度, 预防不必要的治疗升级, 是对IBD传统治疗的重要补充.

3 总结

色氨酸及其代谢产物的缺乏与IBD的疾病发生与发展存在密切关联, 甚至和IBD患者产生抑郁状态有关. 而肠道菌群的失调似乎是引起肠道色氨酸代谢失衡的重要原因. 目前研究证明, 色氨酸及其代谢产物似乎可以作为预测或监测IBD患者疾病活动度和黏膜愈合的一种新的诊断方法, 成为的新的非侵入性的生物标志物应用于临床, 为IBD患者减少不必要的侵入性检查. 从治疗的角度来看, 肠道中的Trp代谢是可以进行操作的, 使用特定途径的分子或利用操纵Trp代谢的微生物作为益生菌. 然而, 微生物-宿主相互作用的复杂性以及所研究疾病和模型的复杂性, 需要进一步的研究来细化靶点和治疗干预. 由于目前的研究数据大多数是来自细胞及动物的基础研究, 未来仍需更多的多中心大样本临床随机试验数据, 色氨酸代谢有望成为IBD治疗的新靶点.

4 参考文献

1 Kaplan GG. The global burden of IBD: from 2015 to 2025. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12: 720-727 [PMID: 26323879 DOI: 10.1038/nrgastro.2015.150]

2 Ramos GP, Papadakis KA. Mechanisms of Disease: Inflammatory Bowel Diseases. *Mayo Clin Proc* 2019; 94: 155-165 [PMID: 30611442 DOI: 10.1016/j.mayocp.2018.09.013]

3 Weingarden AR, Vaughn BP. Intestinal microbiota, fecal microbiota transplantation, and inflammatory bowel disease. *Gut Microbes* 2017; 8: 238-252 [PMID: 28609251 DOI: 10.1080/19490976.2017.1290757]

4 Agus A, Planchais J, Sokol H. Gut Microbiota Regulation of Tryptophan Metabolism in Health and Disease. *Cell Host Microbe* 2018; 23: 716-724 [PMID: 29902437 DOI: 10.1016/j.chom.2018.05.003]

5 Platten M, Nollen EAA, Röhrig UF, Fallarino F, Opitz CA. Tryptophan metabolism as a common therapeutic target in cancer, neurodegeneration and beyond. *Nat Rev Drug Discov* 2019; 18: 379-401 [PMID: 30760888 DOI: 10.1038/s41573-019-0016-5]

6 Li X, Zhang ZH, Zabed HM, Yun J, Zhang G, Qi X. An Insight into the Roles of Dietary Tryptophan and Its Metabolites in Intestinal Inflammation and Inflammatory Bowel Disease. *Mol Nutr Food Res* 2021; 65: e2000461 [PMID: 33216452 DOI: 10.1002/mnfr.202000461]

7 Hu Y, Chen Z, Xu C, Kan S, Chen D. Disturbances of the Gut Microbiota and Microbiota-Derived Metabolites in Inflammatory Bowel Disease. *Nutrients* 2022; 14 [PMID: 36501169 DOI: 10.3390/nu14235140]

8 Su X, Gao Y, Yang R. Gut Microbiota-Derived Tryptophan Metabolites Maintain Gut and Systemic Homeostasis. *Cells* 2022; 11 [PMID: 35892593 DOI: 10.3390/cells11152296]

9 Cervenka I, Agudelo LZ, Ruas JL. Kynurenines: Tryptophan's metabolites in exercise, inflammation, and mental health. *Science* 2017; 357 [PMID: 28751584 DOI: 10.1126/science.aaf9794]

10 Alexeev EE, Lanis JM, Kao DJ, Campbell EL, Kelly CJ, Battista KD, Gerich ME, Jenkins BR, Walk ST, Kominsky DJ, Colgan SP. Microbiota-Derived Indole Metabolites Promote Human and Murine Intestinal Homeostasis through Regulation of Interleukin-10 Receptor. *Am J Pathol* 2018; 188: 1183-1194 [PMID: 29454749 DOI: 10.1016/j.ajpath.2018.01.011]

11 Alkhalaf LM, Ryan KS. Biosynthetic manipulation of tryptophan in bacteria: pathways and mechanisms. *Chem Biol* 2015; 22: 317-328 [PMID: 25794436 DOI: 10.1016/j.chembiol.2015.02.005]

12 Dodd D, Spitzer MH, Van Treuren W, Merrill BD, Hryckowian AJ, Higginbottom SK, Le A, Cowan TM, Nolan GP, Fischbach MA, Sonnenburg JL. A gut bacterial pathway metabolizes aromatic amino acids into nine circulating metabolites. *Nature* 2017; 551: 648-652 [PMID: 29168502 DOI: 10.1038/nature24661]

13 Schiering C, Wincent E, Metidji A, Iseppon A, Li Y, Potocnik AJ, Omenetti S, Henderson CJ, Wolf CR, Nebert DW, Stockinger B. Feedback control of AHR signalling regulates intestinal immunity. *Nature* 2017; 542: 242-245 [PMID: 28146477 DOI: 10.1038/nature21080]

14 Lamas B, Richard ML, Leducq V, Pham HP, Michel ML, Da Costa G, Bridonneau C, Jegou S, Hoffmann TW, Natividad JM, Brot L, Taleb S, Couturier-Maillard A, Nion-Larmurier I, Merabtene F, Seksik P, Bourrier A, Cosnes J, Ryffel B, Beaugerie L, Launay JM, Langella P, Xavier RJ, Sokol H. CARD9 impacts colitis by altering gut microbiota metabolism of tryptophan into aryl hydrocarbon receptor ligands. *Nat Med* 2016; 22: 598-605 [PMID: 27158904 DOI: 10.1038/nm.4102]

15 Wlodarska M, Luo C, Kolde R, d'Hennezel E, Annand JW, Heim CE, Krastel P, Schmitt EK, Omar AS, Creasey EA, Garner AL, Mohammadi S, O'Connell DJ, Abubucker S, Arthur TD, Franzosa EA, Huttenhower C, Murphy LO, Haiser HJ, Vlamakis H, Porter JA, Xavier RJ. Indoleacrylic Acid Produced by Commensal Peptostreptococcus Species Suppresses Inflammation. *Cell Host Microbe* 2017; 22: 25-37.e6 [PMID: 28704649 DOI: 10.1016/j.chom.2017.06.007]

16 Williams BB, Van Benschoten AH, Cimermancic P, Donia MS, Zimmermann M, Taketani M, Ishihara A, Kashyap PC, Fraser JS, Fischbach MA. Discovery and characterization of gut microbiota decarboxylases that can produce the neurotransmitter tryptamine. *Cell Host Microbe* 2014; 16: 495-503 [PMID: 25263219 DOI: 10.1016/

j.chom.2014.09.001]
17 Galligan JJ. Beneficial actions of microbiota-derived tryptophan metabolites. *Neurogastroenterol Motil* 2018; 30 [PMID: 29341448 DOI: 10.1111/nmo.13283]
18 Hubbard TD, Murray IA, Perdew GH. Indole and Tryptophan Metabolism: Endogenous and Dietary Routes to Ah Receptor Activation. *Drug Metab Dispos* 2015; 43: 1522-1535 [PMID: 26041783 DOI: 10.1124/dmd.115.064246]
19 Lee JH, Wood TK, Lee J. Roles of indole as an interspecies and interkingdom signaling molecule. *Trends Microbiol* 2015; 23: 707-718 [PMID: 26439294 DOI: 10.1016/j.tim.2015.08.001]
20 Kennedy PJ, Cryan JF, Dinan TG, Clarke G. Kynurenine pathway metabolism and the microbiota-gut-brain axis. *Neuropharmacology* 2017; 112: 399-412 [PMID: 27392632 DOI: 10.1016/j.neuropharm.2016.07.002]
21 Gao J, Xu K, Liu H, Liu G, Bai M, Peng C, Li T, Yin Y. Impact of the Gut Microbiota on Intestinal Immunity Mediated by Tryptophan Metabolism. *Front Cell Infect Microbiol* 2018; 8: 13 [PMID: 29468141 DOI: 10.3389/fcimb.2018.00013]
22 Valladares R, Bojilova L, Potts AH, Cameron E, Gardner C, Lorca G, Gonzalez CF. Lactobacillus johnsonii inhibits indoleamine 2,3-dioxygenase and alters tryptophan metabolite levels in BioBreeding rats. *FASEB J* 2013; 27: 1711-1720 [PMID: 23303207 DOI: 10.1096/fj.12-223339]
23 Freewan M, Rees MD, Plaza TS, Glaros E, Lim YJ, Wang XS, Yeung AW, Witting PK, Terentis AC, Thomas SR. Human indoleamine 2,3-dioxygenase is a catalyst of physiological heme peroxidase reactions: implications for the inhibition of dioxygenase activity by hydrogen peroxide. *J Biol Chem* 2013; 288: 1548-1567 [PMID: 23209301 DOI: 10.1074/jbc.M112.410993]
24 Wang SJ, Sharkey KA, McKay DM. Modulation of the immune response by helminths: a role for serotonin? *Biosci Rep* 2018; 38 [PMID: 30177522 DOI: 10.1042/BSR20180027]
25 Yano JM, Yu K, Donaldson GP, Shastri GG, Ann P, Ma L, Nagler CR, Ismagilov RF, Mazmanian SK, Hsiao EY. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell* 2015; 161: 264-276 [PMID: 25860609 DOI: 10.1016/j.cell.2015.02.047]
26 Höglund E, Øverli Ø, Winberg S. Tryptophan Metabolic Pathways and Brain Serotonergic Activity: A Comparative Review. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019; 10: 158 [PMID: 31024440 DOI: 10.3389/fendo.2019.00158]
27 Slominski A, Semak I, Pisarchik A, Sweatman T, Szczesniewski A, Wortsman J. Conversion of L-tryptophan to serotonin and melatonin in human melanoma cells. *FEBS Lett* 2002; 511: 102-106 [PMID: 11821057 DOI: 10.1016/s0014-5793(01)03319-1]
28 Mawe GM, Hoffman JM. Serotonin signalling in the gut--functions, dysfunctions and therapeutic targets. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 473-486 [PMID: 23797870 DOI: 10.1038/nrgastro.2013.105]
29 Cani PD, Delzenne NM. The role of the gut microbiota in energy metabolism and metabolic disease. *Curr Pharm Des* 2009; 15: 1546-1558 [PMID: 19442172 DOI: 10.2174/138161209788168164]
30 Ramakrishna BS. Role of the gut microbiota in human nutrition and metabolism. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28 Suppl 4: 9-17 [PMID: 24251697 DOI: 10.1111/jgh.12294]
31 Iacob S, Iacob DG, Luminos LM. Intestinal Microbiota as a Host Defense Mechanism to Infectious Threats. *Front Microbiol* 2018; 9: 3328 [PMID: 30761120 DOI: 10.3389/fmicb.2018.03328]
32 Sang LX, Chang B, Zhang WL, Wu XM, Li XH, Jiang M. Remission induction and maintenance effect of probiotics on ulcerative colitis: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 1908-1915 [PMID: 20397271 DOI: 10.3748/wjg.v16.i15.1908]
33 Liu J, Tan Y, Cheng H, Zhang D, Feng W, Peng C. Functions of Gut Microbiota Metabolites, Current Status and Future Perspectives. *Aging Dis* 2022; 13: 1106-1126 [PMID: 35855347 DOI: 10.14336/AD.2022.0104]
34 Nikolaus S, Schulte B, Al-Massad N, Thieme F, Schulte DM, Bethge J, Rehman A, Tran F, Aden K, Häsler R, Moll N, Schütze G, Schwarz MJ, Waetzig GH, Rosenstiel P, Krawczak M, Szymczak S, Schreiber S. Increased Tryptophan Metabolism Is Associated With Activity of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology* 2017; 153: 1504-1516.e2 [PMID: 28827067 DOI: 10.1053/j.gastro.2017.08.028]
35 Filippi J, Al-Jaouni R, Wiroth JB, Hébuterne X, Schneider SM. Nutritional deficiencies in patients with Crohn's disease in remission. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 185-191 [PMID: 16534419 DOI: 10.1097/01.MIB.0000206541.15963.c3]
36 Gutiérrez-Vázquez C, Quintana FJ. Regulation of the Immune Response by the Aryl Hydrocarbon Receptor. *Immunity* 2018; 48: 19-33 [PMID: 29343438 DOI: 10.1016/j.immuni.2017.12.012]
37 Mizoguchi A, Yano A, Himuro H, Ezaki Y, Sadanaga T, Mizoguchi E. Clinical importance of IL-22 cascade in IBD. *J Gastroenterol* 2018; 53: 465-474 [PMID: 29075900 DOI: 10.1007/s00535-017-1401-7]
38 Bansal T, Alaniz RC, Wood TK, Jayaraman A. The bacterial signal indole increases epithelial-cell tight-junction resistance and attenuates indicators of inflammation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 228-233 [PMID: 19966295 DOI: 10.1073/pnas.0906112107]
39 Shimada Y, Kinoshita M, Harada K, Mizutani M, Masahata K, Kayama H, Takeda K. Commensal bacteria-dependent indole production enhances epithelial barrier function in the colon. *PLoS One* 2013; 8: e80604 [PMID: 24278294 DOI: 10.1371/journal.pone.0080604]
40 Aoki R, Aoki-Yoshida A, Suzuki C, Takayama Y. Indole-3-Pyruvic Acid, an Aryl Hydrocarbon Receptor Activator, Suppresses Experimental Colitis in Mice. *J Immunol* 2018; 201: 3683-3693 [PMID: 30429284 DOI: 10.4049/jimmunol.1701734]
41 Takamatsu M, Hirata A, Ohtaki H, Hoshi M, Hatano Y, Tomita H, Kuno T, Saito K, Hara A. IDO1 plays an immunosuppressive role in 2,4,6-trinitrobenzene sulfate-induced colitis in mice. *J Immunol* 2013; 191: 3057-3064 [PMID: 23956437 DOI: 10.4049/jimmunol.1203306]
42 Chung DJ, Rossi M, Romano E, Ghith J, Yuan J, Munn DH, Young JW. Indoleamine 2,3-dioxygenase-expressing mature human monocyte-derived dendritic cells expand potent autologous regulatory T cells. *Blood* 2009; 114: 555-563 [PMID: 19465693 DOI: 10.1182/blood-2008-11-191197]
43 Chen W, Liang X, Peterson AJ, Munn DH, Blazar BR. The indoleamine 2,3-dioxygenase pathway is essential for human plasmacytoid dendritic cell-induced adaptive T regulatory cell generation. *J Immunol* 2008; 181: 5396-5404 [PMID: 18832696 DOI: 10.4049/jimmunol.181.8.5396]
44 Nguyen NT, Kimura A, Nakahama T, Chinen I, Masuda K, Nohara K, Fujii-Kuriyama Y, Kishimoto T. Aryl hydrocarbon receptor negatively regulates dendritic cell immunogenicity via a kynurenine-dependent mechanism. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 19961-19966 [PMID: 21041655 DOI: 10.1073/pnas.1014465107]
45 Michaudel C, Danne C, Agus A, Magniez A, Aucouturier A, Spatz M, Lefevre A, Kirchgesner J, Rolhion N, Wang Y, Lavelle A, Galbert C, Da Costa G, Poirier M, Lapière A, Planchais J, Nádvorník P, Illes P, Oeuvray C, Creusot L, Michel ML, Benech N, Bourrier A, Nion-Larmurier I, Landman C, Richard ML, Emond P, Seksik P, Beaugerie L, Arguello RR, Moulin D, Mani S, Dvorák Z, Bermúdez-Humarán LG, Langella P, Sokol H. Rewiring the altered tryptophan metabolism as a novel therapeutic strategy in inflammatory bowel diseases. *Gut* 2023; 72: 1296-1307 [PMID: 36270778 DOI: 10.1136/gutjnl-2022-327337]
46 Sofia MA, Ciorba MA, Meckel K, Lim CK, Guillemin GJ, Weber CR, Bissonnette M, Pekow JR. Tryptophan Metabolism through the Kynurenine Pathway is Associated with Endoscopic Inflammation in Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2018; 24: 1471-1480 [PMID: 29796641 DOI: 10.1093/ibd/izy103]
47 Acovic A, Simovic Markovic B, Gazdic M, Arsenijevic A, Jovicic N, Gajovic N, Jovanovic M, Zdravkovic N, Kanjevac T, Harrell CR,

Fellabaum C, Dolicanin Z, Djonov V, Arsenijevic N, Lukic ML, Volarevic V. Indoleamine 2,3-dioxygenase-dependent expansion of T-regulatory cells maintains mucosal healing in ulcerative colitis. *Therap Adv Gastroenterol* 2018; 11: 1756284818793558 [PMID: 30159037 DOI: 10.1177/1756284818793558]
48 Gupta NK, Thaker AI, Kanuri N, Riehl TE, Rowley CW, Stenson WF, Ciorba MA. Serum analysis of tryptophan catabolism pathway: correlation with Crohn's disease activity. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 1214-1220 [PMID: 21823214 DOI: 10.1002/ibd.21849]
49 Ghiboub M, Penny S, Verburgt CM, Boneh RS, Wine E, Cohen A, Dunn KA, Pinto DM, Benninga MA, de Jonge WJ, Levine A, Van Limbergen JE. Metabolome Changes With Diet-Induced Remission in Pediatric Crohn's Disease. *Gastroenterology* 2022; 163: 922-936.e15 [PMID: 35679949 DOI: 10.1053/j.gastro.2022.05.050]
50 Panara AJ, Yarur AJ, Rieders B, Proksell S, Deshpande AR, Abreu MT, Sussman DA. The incidence and risk factors for developing depression after being diagnosed with inflammatory bowel disease: a cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 802-810 [PMID: 24588323 DOI: 10.1111/apt.12669]
51 Gracie DJ, Hamlin PJ, Ford AC. The influence of the brain-gut axis in inflammatory bowel disease and possible implications for treatment. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019; 4: 632-642 [PMID: 31122802 DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30089-5]
52 Chen LM, Bao CH, Wu Y, Liang SH, Wang D, Wu LY, Huang Y, Liu HR, Wu HG. Tryptophan-kynurenine metabolism: a link between the gut and brain for depression in inflammatory bowel disease. *J Neuroinflammation* 2021; 18: 135 [PMID: 34127024 DOI: 10.1186/s12974-021-02175-2]
53 Li D, Yu S, Long Y, Shi A, Deng J, Ma Y, Wen J, Li X, Liu S, Zhang Y, Wan J, Li N, Ao R. Tryptophan metabolism: Mechanism-oriented therapy for neurological and psychiatric disorders. *Front Immunol* 2022; 13: 985378 [PMID: 36159806 DOI: 10.3389/fimmu.2022.985378]
54 Binienda A, Storr M, Fichna J, Salaga M. Efficacy and Safety of Serotonin Receptor Ligands in the Treatment of Irritable Bowel Syndrome: A Review. *Curr Drug Targets* 2018; 19: 1774-1781 [PMID: 29284389 DOI: 10.2174/1389450119666171227225408]
55 Minderhoud IM, Oldenburg B, Schipper ME, ter Linde JJ, Samsom M. Serotonin synthesis and uptake in symptomatic patients with Crohn's disease in remission. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 714-720 [PMID: 17481962 DOI: 10.1016/j.cgh.2007.02.013]
56 Kidd M, Gustafsson BI, Drozdov I, Modlin IM. IL1beta- and LPS-induced serotonin secretion is increased in EC cells derived from Crohn's disease. *Neurogastroenterol Motil* 2009; 21: 439-450 [PMID: 19019013 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2008.01210.x]
57 Manzella CR, Jayawardena D, Pagani W, Li Y, Alrefai WA, Bauer J, Jung B, Weber CR, Gill RK. Serum Serotonin Differentiates Between Disease Activity States in Crohn's Patients. *Inflamm Bowel Dis* 2020; 26: 1607-1618 [PMID: 32844174 DOI: 10.1093/ibd/izaa208]
58 Li N, Ghia JE, Wang H, McClemens J, Cote F, Suehiro Y, Mallet J, Khan WI. Serotonin activates dendritic cell function in the context of gut inflammation. *Am J Pathol* 2011; 178: 662-671 [PMID: 21281798 DOI: 10.1016/j.ajpath.2010.10.028]
59 Kwon YH, Wang H, Denou E, Ghia JE, Rossi L, Fontes ME, Bernier SP, Shajib MS, Banskota S, Collins SM, Surette MG, Khan WI. Modulation of Gut Microbiota Composition by Serotonin Signaling Influences Intestinal Immune Response and Susceptibility to Colitis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2019; 7: 709-728 [PMID: 30716420 DOI: 10.1016/j.jcmgh.2019.01.004]
60 O'Mahony SM, Clarke G, Borre YE, Dinan TG, Cryan JF. Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behav Brain Res* 2015; 277: 32-48 [PMID: 25078296 DOI: 10.1016/j.bbr.2014.07.027]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2023年11月8日; 31(21): 904-912

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i21.904

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

脑卒中伴吞咽障碍患者行胃造瘘术后营养状况的影响因素及列线图分析

高艳芳, 康春博, 邓海连, 高 雅

高艳芳, 康春博, 邓海连, 首都医科大学附属北京康复医院胃肠康复中心 北京市 100144

高雅, 首都医科大学附属北京康复医院神经康复中心 北京市 100144

基金项目: 北京市残疾人联合会项目, No. GFTC18AA0252-01; 首都医科大学附属医院青年项目, No. 2021-039.

作者贡献分布: 此课题由高艳芳设计; 研究过程由高艳芳、康春博、邓海连、高雅操作完成; 数据分析由高艳芳、高雅完成; 文章指导由康春博完成; 文章写作由高艳芳完成.

通讯作者: 康春博, 主任医师, 100144, 北京市石景山区八大处西下庄1号, 首都医科大学附属北京康复医院胃肠康复中心. dzgkang@163.com

收稿日期: 2023-09-25
修回日期: 2023-10-30
接受日期: 2023-11-03
在线出版日期: 2023-11-08

Identification of influencing factors and development of a nomogram for nutrition status after percutaneous endoscopic gastrostomy in stroke patients with swallowing disorders

Yan-Fang Gao, Chun-Bo Kang, Hai-Lian Deng, Ya Gao

Yan-Fang Gao, Chun-Bo Kang, Hai-Lian Deng, Gastrointestinal Rehabilitation Center, Beijing 100144, China

Ya Gao, Neurology Rehabilitation Center, Beijing Rehabilitation Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100144, China

Supported by: Beijing Disabled Persons' Federation Project, No. GFTC18AA0252-01; Youth Project of Beijing Rehabilitation Hospital Affiliated to Capital Medical University, No. 2021-039.

Corresponding author: Chun-Bo Kang, Chief Physician, Gastrointestinal Rehabilitation Center, Beijing Rehabilitation Hospital Affiliated to Capital Medical University, No. 1 Xixiazhuang, Badachu, Shijingshan District, Beijing 100144, China. dzgkang@163.com

Received: 2023-09-25
Revised: 2023-10-30
Accepted: 2023-11-03
Published online: 2023-11-08

Abstract

BACKGROUND

Malnutrition is one of the factors that affect the prognosis and increase mortality in stroke patients with swallowing disorders. Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) provides an important way to continuously improve the nutritional status of these patients. However, the nutritional status and risk factors of PEG patients after operation are not completely clear.

AIM

To investigate the nutritional status after PEG in stroke patients with swallowing disorders and to explore the related influencing factors, in order to provide reference for nutritional intervention in such patients.

METHODS

From June 2018 to June 2022, a total of 108 stroke patients with swallowing disorders who underwent PEG and completed 12-week follow-up at Beijing Rehabilitation Hospital Affiliated to Capital Medical University were included as the research subjects. According to the results of Nutrition Risk Screening 2002 (NRS 2002), the patients were divided into either a high nutritional risk group or a low nutritional risk group. Random Forest machine learning algorithm and Logistic regression method were used to evaluate the influencing factors of nutritional status of stroke patients with swallowing disorders after PEG, and a nomogram prediction model was established. The accuracy and efficiency of the nomogram model were evaluated by receiver operating characteristic (ROC) curve, calibration curve, and decision curve analyses.

RESULTS

Among the 108 patients, there were 70 cases (64.8%) in the low nutritional risk group and 38 (35.2%) in the high nutritional risk group. Logistic regression results showed that age ≥ 60 years, poor family economic conditions, and local/systemic infection were significantly positively correlated with high nutritional risk ($\beta > 0$, $P < 0.05$). Further medical treatment, high serum albumin level, and body mass index were negatively correlated with high nutritional risk ($\beta < 0$, $P > 0.05$). The area under the ROC curve of the developed nomogram was 0.819, and the calibration curve fitted well.

CONCLUSION

The nomogram constructed based on variables including age (≥ 60 *vs* < 60 years), family economic conditions (good *vs* poor), further medical treatment (yes *vs* no), and infection (yes *vs* no) can predict the nutritional risk of stroke patients with dysphagia after PEG, which has appreciated guiding significance for strengthening the nutritional management of such patients.

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

Key Words: Stroke; Swallowing disorders; Percutaneous endoscopic gastrostomy; Nutritional status

Citation: Gao YF, Kang CB, Deng HL, Gao Y. Identification of influencing factors and development of a nomogram for nutrition status after percutaneous endoscopic gastrostomy in stroke patients with swallowing disorders. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(21): 904-912

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i21/904.htm

DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i21.904

摘要

背景

营养不良是影响脑卒中伴吞咽障碍患者预后质量及增加死亡率的因素之一. 内镜下经皮胃造瘘管术(percutaneous endoscopic gastrostomy, PEG)为此类患者提供了持续改善营养状况的重要途径. 但是PEG术后患者营养状况及风险因子尚不完全明确, 值得关注.

目的

了解脑卒中伴吞咽障碍患者行PEG术后的营养状态, 并探讨相关影响因素, 为加强脑卒中伴吞咽障碍患者的营养干预提供参考.

方法

纳入2018-06/2022-06间于首都医科大学附属北京康复医院接受PEG手术并完成12 wk随访的108位脑卒中伴吞咽障碍患者为研究对象. 利用营养风险筛查2002(nutrition risk screening 2002, NRS2002)评分结果将研究对象分为高营养风险组和低营养风险组. 基于随机森林的机器学习算法和Logistic回归分析脑卒中伴吞咽障碍患者PEG术后12 wk营养风险的影响因素并构建列线图预测模型, 通过受试者工作特征曲线(receiver operating curve, ROC)、校准曲线和决策曲线评价列线图模型的准确性与效能.

结果

108名患者中, 低营养风险组有70例(占64.8%)、高营养风险组有38例(占35.2%). Logistic回归结果表明, 年龄≥60岁、家庭经济条件差、存在感染与高营养风险存在显著正相关(均β>0, P<0.05); 接受了进一步医治、高血清白蛋白水平、体质量指数与高营养风险存在显著负相关(均β<0, P>0.05). 列线图预测营养风险的曲线下面积为0.819, 校准曲线贴合良好.

结论

由年龄(≥60 *vs* <60岁)、家庭经济条件(良好 *vs* 差)、有无接受进一步医疗治疗(有 *vs* 无)、感染情况(有 *vs* 无)等变量构建的列线图能够预测脑卒中伴吞咽障碍患者行PEG术后的营养风险, 对加强行PEG脑卒中伴吞咽障碍患者的营养管理有一定指导意义.

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

关键词: 脑卒中; 吞咽障碍; 经皮内镜下胃造瘘置管术; 营养状况

核心提要: 研究首次利用Logistic回归分析筛选了脑卒中伴吞咽障碍患者行经皮内镜下胃造瘘置管术术后营养的影响因素, 并利用机器学习算法构建列线图模型定量化、可视化地分析影响因子的权重及排序, 为提高脑卒中伴吞咽障碍患者营养支持的有效性提供了新参考.

文献来源: 高艳芳, 康春博, 邓海连, 高雅. 脑卒中伴吞咽障碍患者行胃造瘘术后营养状况的影响因素及列线图分析. 世界华人消化杂志 2023; 31(21): 904–912

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i21/904.htm

DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i21.904

0 引言

我国每年约有300万例新发脑卒中病人, 死亡人数达110万人, 死亡率为36.67%, 脑卒中已成为我国人群的主要死因之一, 给患者家庭和社会医疗带来了巨大负担[1]. 有近50%的脑卒中患者因脑桥或延髓损伤导致迷走神经或舌咽神经受损而引起吞咽障碍, 或因广泛的大脑皮层及白质损伤出现意识障碍而无法自主吞咽[2]. 早期吞咽困难易诱发患者发生吸入性肺炎、内环境紊乱和营养质量欠佳, 进一步导致患者功能下降和生活质量降低, 甚至增加致残率和死亡率. 临床上, 对于合并吞咽障碍

的患者多采用管饲肠内营养的方法来维持患者所需营养. 行经皮内镜下胃造瘘置管术(percutaneous endoscopic gastrostomy, PEG)[3]是管饲肠内营养的方法之一, 具有创伤小、维持时间长等优点, 已被广泛应用于无法长期经口进食患者的长期营养干预中[4]. 由于患者的特殊性, 在脑卒中伴长期吞咽障碍的患者中, 接受PEG后影响营养状态的因素仍不明确, 这都增加了此类患者的不良预后风险. 鉴于此, 本研究评估了我院收治的PEG术后脑卒中伴吞咽障碍患者营养状况的影响因素并构建列线图预测模型, 以期为脑卒中伴吞咽障碍的营养干预提供参考.

1 材料和方法

1.1 材料 本研究已得到医院伦理委员会的审批(审批号: 2018bkkyLW021)并获得了患者与家属的知情同意, 所有研究对象均签署知情同意书. 采用回顾性队列研究的方法, 纳入2018-06/2022-06间于首都医科大学附属北京康复医院接受PEG术并完成随访12 wk的108例脑卒中合并吞咽障碍患者为研究对象, 利用营养风险筛查2002量表(Nutrition Risk Screening 2002, NRS 2002)调查研究对象的营养不良发生风险状况.

纳入标准: (1)符合脑卒中合并吞咽障碍临床诊断标准, 且需要长期(3 mo以上)营养支持者; (2)急性脑卒中后均给予了鼻胃管饲, 鼻饲营养3 wk-4 wk吞咽功能仍未恢复后行PEG者; (3)于我院顺利完成PEG术并建立有效随访至术后12 wk者; (4)年龄≥18岁; (5)预计生存期不低于6 mo. 排除标准为: (1)合并有其他典型器质性病变如心脏、肾脏、肺功能异常者, 癌症患者; (2)合并严重消化道、腹膜炎、凝血功能障碍、败血症及器官功能障碍者; (3)妊娠或者哺乳期妇女等; (4)有精神病史, 长期卧床者.

1.2 方法 PEG置管与肠内营养方案: 所有纳入的研究对象均统一遵照相关临床标准由专业医师进行PEG置管和给予肠内营养干预. 行PEG置管前患者要严格禁食12 h以上, 由操作经验丰富的医师从口腔插入胃镜, 观察胃粘膜情况, 胃充气后再选择胃前壁为穿刺点, 用2%的利多卡因进行局部麻醉, 切开腹壁皮肤, 用胃镜光纤定位后, 用穿刺针从腹壁刺入胃内, 穿入导丝, 用活检钳拉出导丝到口腔外后退出胃镜, 用导丝引导胃造瘘管(美国强生)从胃内拉至体外, 消毒后固定. 再次插入胃镜观察胃造瘘导管的固定及在位情况, 是否有胃内壁出血等并发症, 并调整胃造瘘管指向十二指肠方向. 术后指导患者或家属进行瘘口的护理和管饲喂养. 行PEG患者均在术后给与适量匀浆膳粉配合肠内营养乳进行营养支持, 根据患者病情及体质, 每日管饲液量在2500 mL-3500 mL间, 管饲量应根据患者胃肠道及心肾功能酌情调整, 并核算其所需营养[5], 重症急性应激期患者能量供给20-25 kcal/(kg·d)(1 kcal = 4.184 kJ, 下同), 轻症非卧床患者能量供给25-35 kcal/(kg·d), 膳食纤维摄入应尽可能接近到25-30 g/d, 且脂肪量低于总摄入能量的35%, 饱和脂肪酸低于10%, 多不饱和脂肪酸6%-11%.

1.3 资料搜集方法

1.3.1 一般资料表: 用自制的包含患者年龄、性别、卒中类型、体质量指数(body mass index, BMI)指数、进一步医治情况(若患者就自身营养状况接受了任何相关治疗如皮下注射胰岛素、辅助肠外营养、使用糖皮质激素或免疫抑制剂、输血治疗、中医内科治疗等则被认为是接受了进一步的治疗)、家庭经济条件(差: 收入<2万元/年, 中等: 2-10万元/年, 良好: >10万元/年)等资料统计表, 部分临床资料来自住院部或门诊电子病历档案.

1.3.2 NRS 2002: 利用NRS 2002对患者术前(术前一天)及行PEG术12 wk后营养风险进行评估, 量表包括营养状态受损程度(由人体质量、近期体重减轻、饮食摄入量减少3个变量进行评估)和疾病严重程度2个部分评分组成, 得分范围为0-7分, 具有较高的适用性. 其中, NRS 2002评分<3分则为低营养风险, NRS 2002评分>3分则为高营养风险[6], 并以此标准对入组患者的营养风险等级进行划分.

1.3.3 血清营养指标: 对患者术前(术前一天)及行PEG术12 wk后晨起空腹静脉血中的血清总蛋白、白蛋白、血红蛋白等血清营养指标进行采集.

1.3.4 术后12 wk内感染、并发症及疾病进展情况: 统计患者PEG术后12 wk内发生感染、并发症及疾病进展情况, 其中, 感染包括局部/系统如造瘘口感染、中枢神经系统感染、肺部感染、消化道感染、泌尿系感染等; PEG营养相关并发症包括消化道出血/血肿、伤口感染、反流性食管炎、造瘘口旁渗出、瘘口堵塞等; 病情进展: 若患者有新发颅内出血灶出现(原发出血或继发出血)可认为出血灶存在进展[7]; 存在神经功能的重度缺损与恶化如出现走路不稳、认知下降, 伴随有全身性的症状如意识障碍、瞳孔散大、生命体征不稳定或斯堪的纳维亚卒中量表(scandinavian stroke scale, SSS)增加2分和/或NIHSS评分增加2分及以上, 可认为梗死灶存在进展[8,9].

1.4 机器学习预测营养状态影响因素 由NRS 2002评分结果可将患者分为高、低危营养风险组. 通过随机森林算法(random forest, RF)将患者按照7:3的比例随机分为训练集和验证集, 在训练集患者中对纳入变量进行权重评估和重要性打分, 并在验证集中报告RF的灵敏性和特异性并绘制混淆矩阵, 之后对纳入变量的重要性进行排

序.

1.5 列线图构建与效能检测 采用“rms”的*R*包绘制列线图模型, 绘制受试者工作者特征曲线(receiver operating curve, ROC), 采用ROC曲线下面积(area under the curve, AUC)、校准曲线和决策曲线分析(decision curve analysis, DCA)来评估列线图预测模型的准确性, 用Bootstrap法进行内部验证.

统计学处理 利用SPSS 25.0软件进行数据分析, 计量资料采用Shapiro-Wilk检验进行正态性检验, 计量资料以mean±SD表示, 行*t*检验, 计数资料用*n*(%)表示, 行χ^2检验. 对高、低营养风险患者间的差异变量利用Logistic回归分析筛选. 以*P*<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 一般基线资料比较 纳入的108例行PEG脑卒中伴吞咽障碍患者中男58例、女50例, 术前平均年龄为(64.55±5.85)岁, 术前BMI为(22.36±1.37) kg/m^2, 术前血清总蛋白为(64.29±2.63) g/L、血清白蛋白为(34.42±1.58) g/L、血红蛋白为(129.57±16.28) g/L, 术前NRS2002评分为(3.47±0.41)分. 行PEG术后12 wk, 低营养风险有70例(低营养风险组), 高营养风险有38例(高营养风险组). 术后12 wk, 两组性别、脑卒中类型、病程、血清总蛋白、血红蛋白、伴有PEG营养并发症占比、病情进展情况等比较, 差异无统计学意义(均*P*>0.05); 两组在年龄、感染发生比例、血清白蛋白水平、BMI指数、接受进一步医治占比、家庭经济条件等比较, 差异有统计学意义(均*P*<0.05). 见表1.

2.2 行PEG脑卒中伴吞咽障碍患者营养风险的多因素Logistic回归分析 以单因素分析中差异有统计学意义的年龄(赋值: <60岁 = 0, ≥60岁 = 1)、血清白蛋白(赋值: 实测值代入)、BMI指数(赋值: 实测值代入)、感染情况(赋值: 无 = 0, 有 = 1)、接受进一步医治情况(赋值: 无 = 0, 有 = 1)和家庭经济条件(赋值: 良好 = 0, 中等 = 1, 差 = 2)为自变量, 以营养风险(赋值: 低风险 = 0, 高风险 = 1)为因变量进行多因素Logistic回归分析. 结果显示, 年龄(³60岁)、血清白蛋白、BMI指数、发生过感染、家庭经济条件(差)是行PEG脑卒中伴吞咽障碍患者营养风险的独立影响因素(均*P*<0.05), 见表2.

2.3 营养风险因素的权重和排序分析 采用RF机器学习算法, 对纳入的108例患者按照7:3的比例随机分为训练集(*n* = 75)和验证集(*n* = 33). 纳入年龄(是否<60岁)、血清白蛋白、BMI指数、感染情况、接受进一步医治情况、家庭经济条件, 按照各变量的权重排序, 营养风险因素的风险性由高到底分别是: 年龄、家庭经济条件、接受进一步医治情况、感染情况、血清白蛋白和BMI指数, 见图1A. ROC曲线证实了RF模型的预测优越性(AUC = 1000), 并且展示出了RCO曲线拐点的预测能力, 见图1B. 由混淆矩阵可知, RF预测模型的灵敏性为100%、特异性为100%、阳性预测值为100%, 准确度为100%, 见图1C.

2.4 列线图模型构建与效能验证 根据RF机器学习算法和Logistic回归分析结果, 针对年龄、家庭经济条件、进一步的医治情况、感染情况等较为重要的因素变量开发营养风险预测列线图. 根据每个变量对应的第一排分值相加, 即可得到总分. 再对照最下面两排的总分和营养不良发生风险. 当患者营养不良发生风险越高, 则认为患者接受PEG术后出现营养不良风险事件的概率越高, 越倾向与被分入高营养风险组; 当营养不良发生风险越低, 则相反, 见图2A. 利用Bootstrap法重复抽样2000次, 对列线图进行内部验证, 模型的C-index为0.823. 由ROC曲线知列线图的AUC = 0.819, 模型拐点的灵敏性和特异性分别为64.8%和94.8%见图2B. 拟合曲线显示列线图对本研究的拟合程度良好, 说明模型预测与实际观察结果有良好的一致性, 平均误差可以接受见图2C. 该模型稳定, 校准能力较高, 预测效力可靠且有效. 决策曲线分析显示列线图模型有着良好的净获益率见图2D和E.

3 讨论

脑卒中患者行PEG进行肠内营养比其他管饲营养方式能够获取更多营养, 也减少了患者外出时的不适与尴尬[10]. 既往研究表明[11], 相对于鼻胃管, PEG有更低的食管反流率, 且操作失败率、不良反应发生率与患者死亡率等均较低[12]. PEG也在一定程度上保护了患者吞咽功能和构音功能, 利于患者病情恢复和生活质量的提升[13,14]. 此外, PEG途径进行肠内营养的患者照顾者负担水平也显著低于其他管饲方式的患者[15]. PEG在改善脑卒中伴吞咽障碍患者营养状况和减少照顾者负担者虽有一定优势, 但能否使患者营养状况获益最大在学术界仍有争议[16], 因此探索脑卒中伴吞咽障碍患者行PEG术后营养风险的影响因素, 对于改善预后和促进脑卒中患者康复意义重大.

本研究结果表明, 年龄、家庭经济条件、感染情况是脑卒中合并吞咽障碍患者行PEG术后12 wk发生高营养风险的独立影响因子. 分析原因: (1)年龄: 年龄增加是脑卒中患者营养不良的独立危险因素, 与唐容等[17]研究结果相似. 年龄越大则增龄性合并发症也较多, 一旦发病, 老年人由于各项机能的衰退易受到如自理能力的下降、高血压、糖尿病胰岛素抵抗、代谢紊乱、心情压抑等综合因素会对自身营养形成的竞争风险而增大营养不良风险[18]; (2)家庭经济条件: 脑卒中病程长, 医疗费

表 1　两组一般基线资料比较

项目	低营养风险组(n = 70)	高营养风险组(n = 38)	t/χ^2值	P值
性别			0.057	0.811
男	37(52.9)	21(55.3)		
女	33(47.1)	17(44.7)		
年龄(岁)	63.43 ± 5.47	67.27 ± 6.39	3.133	0.003
<60岁	29(41.4)	8(21.1)	4.540	0.033
≥60岁	41(58.6)	30(78.9)		
脑卒中原因			0.130	0.719
脑出血	32(45.7)	16(42.1)		
脑梗死	38(54.3)	22(57.9)		
脑卒中病程(mo)			0.227	0.633
>6	42(60.0)	21(55.3)		
≤5	28(40.0)	17(44.7)		
血清总蛋白(g/L)	64.66 ± 1.73	64.24 ± 1.13	1.520	0.132
血清白蛋白(g/L)	35.38 ± 1.36	29.46 ± 2.25	14.806	<0.001
血红蛋白(g/L)	130.91 ± 10.18	127.39 ± 13.62	1.396	0.168
BMI指数(kg/m^2)	21.78 ± 0.94	19.14 ± 0.82	15.162	<0.001
感染发生			5.229	0.022
有	12(17.1)	14(36.8)		
无	58(82.9)	24(63.2)		
PEG营养相关并发症			0.487	0.485
有	16(22.9)	11(28.9)		
无	54(77.1)	27(71.1)		
颅内病情进展			1.807	0.179
有	14(20.0)	12(31.6)		
无	56(80.0)	26(68.4)		
接受进一步医治情况			5.703	0.017
有	33(47.1)	9(23.7)		
无	37(52.9)	29(76.3)		
家庭经济条件			20.828	<0.001
良好	15(21.4)	4(10.5)		
中等	40(57.1)	9(23.7)		
差	15(21.4)	25(39.5)		

BMI: 体质量指数; PEG: 内镜下经皮胃造瘘管术.

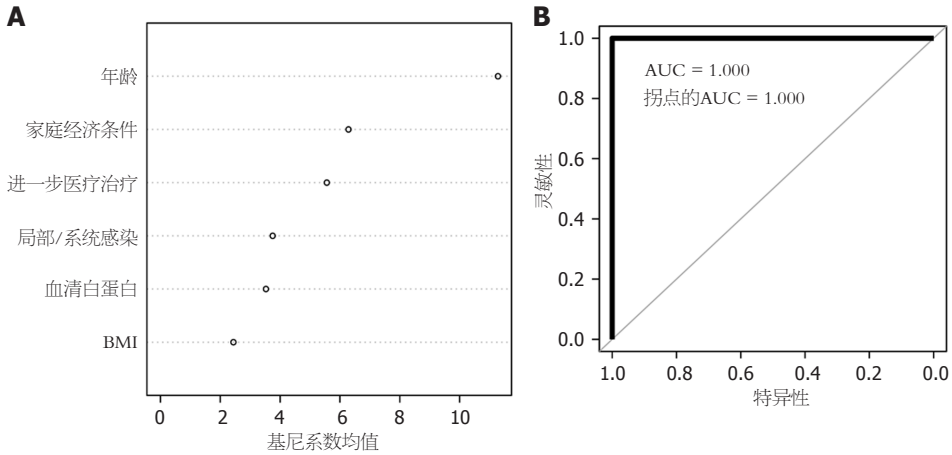
用支出大及因疾病而产生的交通费、误工费、营养费等对多数家庭经济承受能力影响很大[19], 而经济条件是健康的基本物质保障, 只有在满足日常需求后, 才会有足够的经济实力来满足患者的综合康复要求. 家庭经济条件良好的患者, 家庭能够承担长期的营养支持及护理费用, 营养干预的积极性及及时性也相对较高, 因而其营养改善的概率也会增大; (3)感染情况PEG虽在一定程度上降低吞咽障碍造成的经口饮食误吸的风险, 但是仍无法避免流质口咽分泌物及胃内容反流物造成的误吸, 造成吸入性肺炎发生, 降低患者抵抗力, 进而加重身体消耗, 不利于身体营养吸收而诱发营养不良. 此外, 营养不良会进一步削弱患者的机体免疫功能, 加大患者感染的风险和死亡率[20], 从而形成了恶性循环. 因此, 感染不仅是营养不良患者的危险因素, 也干扰了脑卒中患者的营养状态的维持和纠正. 提示, 医护人员及患者家属应密切关注年龄大、感染发生的患者营养状况, 及时做好营养风险评估及干预, 对家庭经济条件差的患者可协助其发起社会募捐、增加社区医疗服务次数等方式给予患者关怀和社会支持以增强其预后质量.

本研究还发现, 接受了进一步的医治、血清白蛋白水平越高、BMI指数越大则脑卒中合并吞咽障碍行PEG术后患者的营养不良风险也较小. 分析原因: (1)接受了进一步的医治 脑卒中伴吞咽障碍患者病情复杂多变, 且进展迅速, 患者自身反馈也普遍滞后, 故出现部分症状后如腹泻、感染等, 及时接受医护人员的医治则有助于降低病情对患者营养状况造成的下降风险[21]; (2)血清白

表 2　行PEG脑卒中伴吞咽障碍患者营养风险的多因素Logistic回归分析

变量	β	SE	Wald χ^2	OR(95%CI)	*P*值
年龄(以<60岁为参照)					
≥60岁	0.752	0.207	13.210	2.122(1.414–3.184)	<0.01
家庭经济条件(以良好为参照)					
中等	–0.065	0.049	1.764	0.937(0.851–1.031)	0.263
差	0.782	0.276	8.020	2.185(1.272–3.753)	<0.01
接受了进一步医治	–1.291	0.362	12.718	0.275(0.135–0.559)	<0.01
感染	0.387	0.124	9.721	1.472(1.154–1.877)	<0.01
血清白蛋白	–0.552	0.176	9.824	0.576(0.408–0.813)	<0.01
BMI指数	–0.367	0.108	11.530	0.693(0.561–0.856)	<0.01

BMI: 体质量指数; PEG: 内镜下经皮胃造瘘管术.



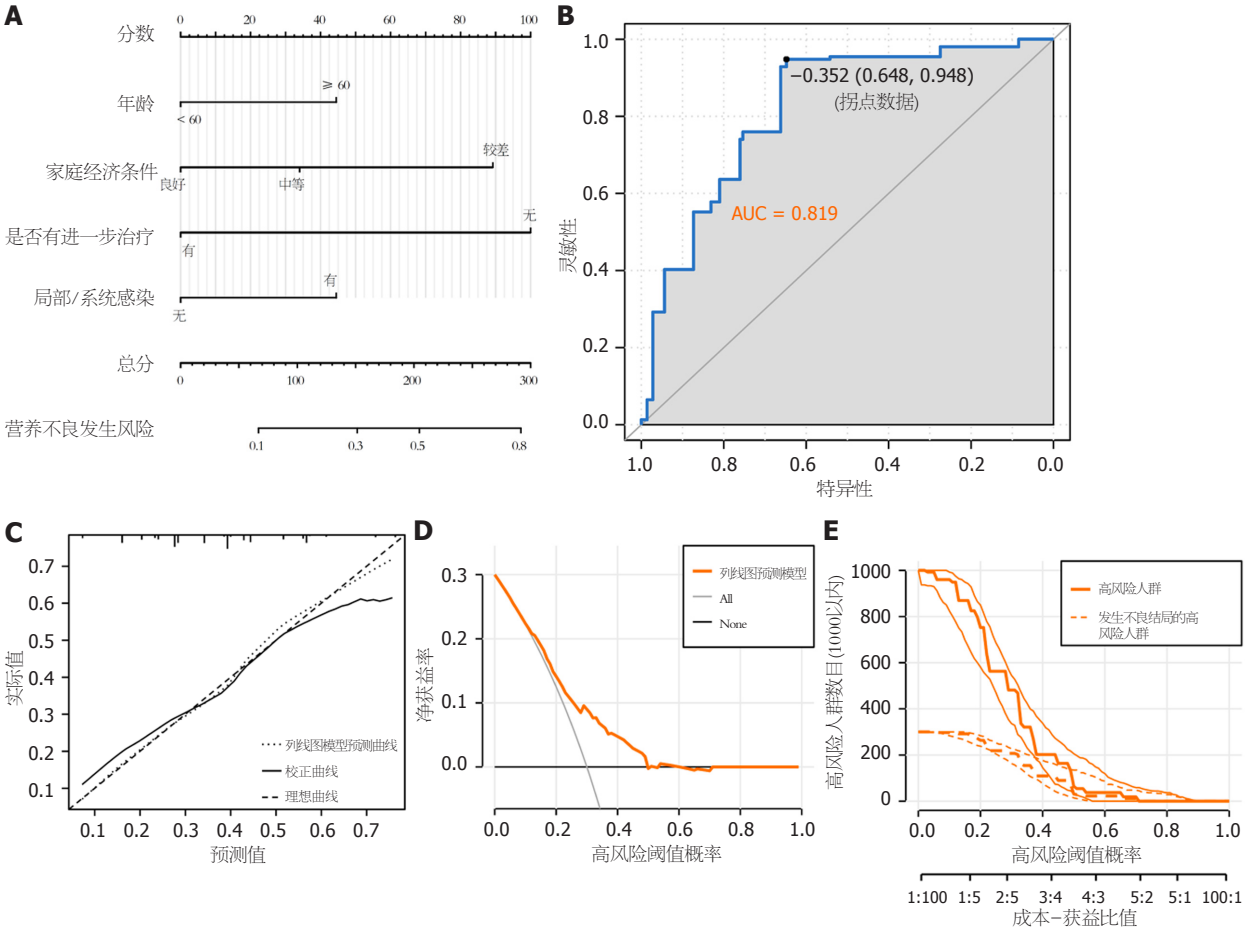
C

	营养低风险患者	营养高风险患者	总人数
预测的营养低风险患者	20	0	20
预测的营养高风险患者	0	13	13
总人数	20	13	33
预测正确的人数	20	13	33
敏感性	100.00%		
特异性		100.00%	
预测准确率			100%(AUC:1.000)

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i21.904 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 1　随机森林的预测结果. A: 随机森林对各纳入变量的权重排序; B: 随机森林的ROC曲线; C: 随机森林算法的混淆矩阵、灵敏性和特异性. ROC曲线: 受试者工作特征曲线; AUC: ROC曲线下面积.

蛋白水平 血清白蛋白水平的高低可以反映躯体的免疫及营养状况, 是判断营养不良的重要客观指标[22]. 过低的白蛋白水平会引发水肿, 造成电解质紊乱, 降低患者的抵抗力和活动能力, 对促进患者病情恢复极为不利, 及时补充高蛋白类制剂或流质食物则有助于改善患者的白蛋白水平. 有研究表明[23], 通过实施有效的营养干预, 在有助于提高患者营养水平的同时, 也能够有效改善因炎症导致的T淋巴细胞功能抑制情况, 进而从根本上促进患者免疫功能的恢复; (3)BMI指数 BMI指数是反映人体营养状态的直观表现. 由于脑卒中患者发病恢复



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i21.904 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 2 列线图预测模型结果. A: 构建的列线图模型; B: 列线图模型的ROC曲线, AUC = 0.819, 曲线拐点的特异性为0.648, 灵敏性为0.948; C: 列线图的校准曲线; D: 列线图的决策曲线; E: 列线图模型中高风险人群的成本—获益情况. ROC: 受试者工作特征曲线; AUC: ROC曲线下面积.

期活动量普遍减少, 机体需求热量也降低[24], 胃肠蠕动能力及其功能不可避免的下降, 造成患者摄入热量减少, 机体逐渐出现消瘦, 出现营养风险, 表现为BMI指数的降低. 有研究表明[25], 增加有效的营养管理策略则有助于提升脑卒中患者的BMI指数和预后质量. 提示医护人员应对脑卒中患者的血清白蛋白水平、BMI指数进行观测, 排除不良因素影响, 及时给予干预, 进而降低患者营养风险.

本研究首次通过机器学习筛选影响PEG术后营养状态的因素并构建列线图模型, 定量化、可视化地分析营养风险因子的影响权重. 机器学习算法极大地提升了预测模型的准确性, 并为影响患者营养状态的因素做了排序, 为临床管理的优先性提供了依据, 可有效节约医疗成本. 但本研究也有一定的局限性: (1)本研究属于单中心的回顾性研究, 纳入的单中心数据虽在一定程度上避免了来自不同医师操作和评估的偏倚, 但是限制了证据的外推应用性; (2)本研究纳入的样本量稍少, 且其他生化检验指标(如血糖、HbA1C、多种激素水平等)和影像学指标未能纳入分析, 一定程度削弱了结果的稳定性和临床应用前景.

4 结论

综上所述, 当脑卒中伴吞咽障碍患者年龄≥60岁、家庭经济条件较差、存在感染则在PEG术后发生高营养不良风险的概率较高; 当接受了进一步的医治、血清白蛋白越高、BMI指数越大则患者发生高营养风险的概率较低. 受限于单中心、回顾性研究的限制, 上述结论仍需大宗数据进行验证.

文章亮点

实验背景

对于需长期营养支持的脑卒中伴吞咽障碍的患者来说, 行内镜下经皮胃造瘘管术(percutaneous endoscopic gastrostomy, PEG)进行肠内营养支持在降低患者出门不适感, 管饲操作失败率和减轻照顾者负担等方面有一定优势, 但能否使患者的营养改善获益最大仍有争议, 积

极探索脑卒中伴吞咽障碍患者行PEG术后营养风险因子, 对于改善患者预后和促进康复意义重大.

实验动机

由于疾病的特殊性, 在脑卒中伴长期吞咽障碍的患者中, 影响PEG术后患者营养风险的因素仍不明确, 这无疑增加了此类患者的不良预后风险. 通过调查脑卒中伴吞咽障碍患者行PEG术后的营养状况, 以明确PEG术后的营养风险因素, 为进一步提高脑卒中伴吞咽障碍患者营养干预质量提供参考.

实验目标

初次尝试利用Logistic回归分析和RF机器学习法分析脑卒中伴吞咽障碍患者行PEG术后的营养风险因子及其权重排序, 旨在为脑卒中伴吞咽障碍患者营养干预获益最大提供科学依据.

实验方法

利用营养风险筛查2002量表调查纳入的108例脑卒中伴吞咽障碍患者行PEG术后12 wk的营养风险, 利用一般资料问卷调查表、Logistic回归分析、门诊回访检查、病案回查等方法分析影响患者的营养风险因素, 并尝试利用机器学习算法分析营养风险因素的权重及排序.

实验结果

本研究结果表明, 年龄≥60岁、家庭经济条件差、存在感染与脑卒中伴吞咽障碍患者行PEG术后12 wk的高营养风险呈显著正相关(均β>0, P<0.05); 接受了进一步医治、高血清白蛋白水平、体质量指数(body mass index, BMI)与高营养风险呈显著负相关(均β<0, P>0.05), 各因素的风险性由高到底分别是: 年龄、家庭经济条件、接受进一步医治情况、感染情况、血清白蛋白和BMI指数.

实验结论

年龄、家庭经济条件、接受进一步医治情况、感染情况、血清白蛋白水平、BMI指数等能有效预测脑卒中伴吞咽障碍患者行PEG术后的营养风险, 应注重对此类患者的营养风险评估和加强营养支持.

展望前景

本研究首次通过机器学习探讨影响PEG术后营养状态的因素并构建列线图模型, 定量化、可视化地分析营养风险因子的影响权重, 为患者营养支持管理的优先性提供了一定借鉴. 由于本研究为单中心的回顾性研究, 且纳入的样本量稍少, 对于客观、全面地反映患者的营养风险状况难免有一定的偏倚, 期望后续能开展多中心、大样本量的此类研究, 以确保结果的稳定性和扩大应用前景.

5 参考文献

1 Tu WJ, Zhao Z, Yin P, Cao L, Zeng J, Chen H, Fan D, Fang Q, Gao P, Gu Y, Tan G, Han J, He L, Hu B, Hua Y, Kang D, Li H, Liu J, Liu Y, Lou M, Luo B, Pan S, Peng B, Ren L, Wang L, Wu J, Xu Y, Xu Y, Yang Y, Zhang M, Zhang S, Zhu L, Zhu Y, Li Z, Chu L, An X, Wang L, Yin M, Li M, Yin L, Yan W, Li C, Tang J, Zhou M, Wang L. Estimated Burden of Stroke in China in 2020. *JAMA Netw Open* 2023; 6: e231455 [PMID: 36862407 DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.1455]

2 Daniels SK, Pathak S, Mukhi SV, Stach CB, Morgan RO, Anderson JA. The Relationship Between Lesion Localization and Dysphagia in Acute Stroke. *Dysphagia* 2017; 32: 777-784 [PMID: 28748320 DOI: 10.1007/s00455-017-9824-0]

3 姜跃龙, 李鹏, 李巍, 蒋云, 刘芳, 刚锐, 赵丽, 史济华, 张帆, 刘洁, 王佳超, 赵津辰, 龚涛, 张澍田, 许乐. 脑卒中后持续吞咽功能障碍患者经评估后采用内镜下经皮胃造瘘术的疗效分析. 中华老年医学杂志 2017; 36: 282-286 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2017.03.014]

4 Luhmann SJ, Furdock R. Preoperative Variables Associated With Respiratory Complications After Pediatric Neuromuscular Spine Deformity Surgery. *Spine Deform* 2019; 7: 107-111 [PMID: 30587301 DOI: 10.1016/j.jspd.2018.05.005]

5 卒中患者吞咽障碍和营养管理中国专家组. 卒中患者吞咽障碍和营养管理的中国专家共识(2013版). 中国卒中杂志 2013; 8: 973-983

6 许静涌, 杨剑, 康维明, 路潜, 蒋朱明. 营养风险及营养风险筛查工具营养风险筛查2002临床应用专家共识(2018版). 中华临床营养杂志 2018; 26: 131-135 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-635X.2018.03.001]

7 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国脑出血诊治指南(2019). 中华神经科杂志 2019; 52: 994-1005 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2019.12.003]

8 中华医学会神经外科学分会, 国家卫健委脑卒中筛查与防治工程委员会, 海峡两岸医药卫生交流协会神经外科分会缺血性脑血管病学组. 大面积脑梗死外科治疗指南.中华医学杂志 2021; 101: 3700-3711 [DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20210729-01687]

9 中医康复临床实践指南•缺血性脑卒中(脑梗死)制定工作组. 中医康复临床实践指南•缺血性脑卒中(脑梗死). 康复学报 2021; 31: 437-447 [DOI: 10.3724/SP.J.1329.2021.06001]

10 张榆晨, 安晓梅, 杨继妮. 间歇性经口至食管管饲法对脑卒中后吞咽障碍患者病耻感的影响. 神经损伤与功能重建 2019; 14: 296-298 [DOI: 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2019.06.008]

11 Mahmodabadi AZ, Zakerimoghadam M, Fatah SG, Sohrabi A, Dolatabadi ZA. Nursing empowerment by simulation in percutaneous endoscopic gastrostomy short-time complication control: Protocol study. *J Educ Health Promot* 2020; 9: 236 [PMID: 33209928 DOI: 10.4103/jehp.jehp_155_19]

12 叶国荣, 贾金凤, 舒建昌, 欧阳鹏, 刘序友. 经皮内镜胃造瘘与鼻胃管在神经性吞咽困难中的Meta分析. 胃肠病学和肝病学杂志 2018; 27: 543-550 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2018.05.016]

13 陈健鑫, 舒建昌, 朱永建, 黄海锋, 叶国荣. 经皮内镜下胃、空肠造瘘术在肠内营养之外的临床应用研究进展. 胃肠病学和肝病学杂志 2018; 27: 817-820 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2018.07.023]

14 肖凤霞, 卢少萍, 李绣球, 任晓晓. 脑卒中致吞咽障碍老年患者实施胃造瘘术后的康复护理研究. 中国老年保健医学 2013; 12: 99-100 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-4860.2013.06.061]

15 Ertem DH, Ilik F. Evaluation of burden and depression among caregivers of stroke patients: The role of percutaneous endoscopic gastrostomy feeding tube. *Clin Nutr ESPEN* 2019; 33: 154-157

[PMID: 31451253 DOI: 10.1016/j.clnesp.2019.06.002]
16 Geeganage C, Beavan J, Ellender S, Bath PM. Interventions for dysphagia and nutritional support in acute and subacute stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 10: CD000323 [PMID: 23076886 DOI: 10.1002/14651858.CD000323]
17 唐容, 段佳林, 李倩茜, 曾梁楠, 明霞, 许英, 杨昌美. 脑卒中患者营养不良相关因素的系统评价. 现代临床护理 2022; 21: 66-76 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-8283.2022.04.010]
18 石文贵, 黄才喜, 彭亮. 急危重症脑卒中患者接受不同营养支持治疗对脏器功能的影响效果评价. 中国社区医师 2019; 35: 81-82 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-614x.2019.19.055]
19 申静蓉, 王旭明, 崔文龙, 刘颖楠, 何连菊, 左春梅, 蔡乐. 云南省汉族、纳西族和白族农村居民脑卒中疾病负担及其对家庭经济影响. 中国公共卫生 2022; 38: 430-433 [DOI: 10.11847/zgggws1133536]
20 吴继云, 吴新校, 兰飞平, 姚林英, 吴冬琴. 重症脑卒中患者采用早期肠内营养支持的临床效果分析. 健康研究 2018; 38: 228-229 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-6449.2018.02.034]
21 庄平, 张佛明, 陈凤梅, 覃小静, 易玲, 刁海娟. 急性缺血性脑卒中患者家庭动力学和习得性无助感对延迟就医的影响. 现代临床护理 2022; 21: 15-19 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-8283.2022.05.003]
22 杨宇, 练玉颖, 赵钿. 全球领导人营养不良倡议标准、患者全面主观营养评估及血清白蛋白在肿瘤患者营养不良诊断中的一致性研究. 实用临床医药杂志 2022; 26: 82-87 [DOI: 10.7619/jcmp.20212940]
23 高鲁, 李仲颖, 刘飞, 吴炳山, 单明, 程宏伟. 早期肠内营养联合益生菌对重度颅脑外伤病人免疫功能的影响. 安徽医药 2019; 23: 2047-2049 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2019.10.036]
24 张倩, 黄宏汰, 方金菊, 阮贞, 庞舒娴, 汪莉. 老年脑卒中患者急性期营养不良的影响因素分析及其风险预测模型的构建. 内科 2023; 18: 8-13 [DOI: 10.16121/j.cnki.cn45-1347/r.2023.01.02]
25 蔡士义. 个体化全程营养管理对老年脑卒中吞咽困难患者体重指数及临床转归的影响. 河北医药 2023; 45: 949-952 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2023.06.038]

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人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com
www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2023年11月8日; 31(21): I-V
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

《世界华人消化杂志》投稿指南

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学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学事业的发展, 提高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, *T*1/2不能写成tl/2或T, *V*max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, ℃), *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 kD改为*M*r 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+、一及-后列出, 在±前后均要列出, 如37.6 ℃±1.2 ℃, 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1×10^{12}/L, WBC数用1×10^{9}/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. *M*r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、CO_2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、肌酸、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% CO_2应为50 mL/L CO_2; 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υ; (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$^aP<0.05$或$^bP<0.01$($P>0.05$不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则用$^cP<0.05$和$^dP<0.01$; 第三套为$^eP<0.05$和$^fP<0.01$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度, 例如6347意指6000分之一的精密度. 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/(mol/L), p/kPa, V/mL, t/℃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

© 2023 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.