

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2023 年 11 月 28 日 第 31 卷 第 22 期 (Volume 31 Number 22)



22 / 2023

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

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



述评

- 913 小分子制剂在炎症性肠病中的临床应用: 现状与未来
毛靖伟
- 922 肠菌移植治疗肠易激综合征的研究进展及展望
刘心怡, 吴盛迪
- 933 肠道菌群与胃癌: 致癌还是治癌?
张雅楠, 崔曼莉, 张灵敏, 路宁, 权昕, 殷坤, 李安娜, 张明鑫

临床实践

- 940 基于血清炎症指标、T淋巴细胞亚群、康复情况、治疗费用探究厄他培南联合甲硝唑在复杂性腹腔感染治疗中的疗效
杜海旭, 洪春霞, 喻彤

病例报告

- 949 腺垂体功能减退症误诊为胃肠炎1例
段盛蕾, 杜林柯, 郑烈

消 息

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

封面故事

本刊编委凌江红, 教授, 上海中医药大学附属曙光医院消化内科, 专长为中医药治疗功能性胃肠病的创新研究, 揭示疏肝理气法能经内质网应激、线粒体自噬相关通路调节中枢和外周部分脑肠肽及其受体发挥促胃动力作用, 为疏肝治疗功能性胃肠病提供科学依据. 主持国家自然科学基金课题4项, 省(部)级课题4项. 作为全国组长, 牵头GCP项目1项. 发表论文150余篇, 其中SCI论文10篇; 主编专著1部, 获得专利2项, 获得省级科技进步奖二等奖1项, 其他各类奖项6项. 第一批广西医学高层次骨干人才、第十二届广西青年科技奖获得者.

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 郭旭; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名
(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2023-11-28

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

共同主编

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

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

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

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

田艳涛, 博士, 教授, 主任医师, 100021, 北京市, 国

家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胰胃外科

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

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

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

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

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

编辑部

王金磊, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

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

Telephone: +1-925-3991568

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

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

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

Telephone: +1-925-3991568

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

制作

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

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

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

特别声明

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

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2023 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.



Contents

Volume 31 Number 22 November 28, 2023

EDITORIAL

- 913 Small molecule agents in clinical management of inflammatory bowel disease: Current status and future prospects
Mao JW
- 922 Fecal microbiota transplantation for treatment of irritable bowel syndrome: Current advances and future perspectives
Liu XY, Wu SD
- 933 Gut microbiota in gastric cancer: A determinant of etiology or a therapeutic approach?
Zhang YN, Cui ML, Zhang LM, Lu N, Quan X, Yin K, Li AN, Zhang MX

CLINICAL PRACTICE

- 940 Ertapenem combined with metronidazole for treatment of complex abdominal infections: Efficacy and impact on serum inflammatory indicators and T lymphocyte subsets
Du HX, Hong CX, Yu T

CASE REPORT

- 949 Misdiagnosis of hypopituitarism as gastroenteritis: A case report
Duan SL, Du LK, Zheng L

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 31 Number 22 November 28, 2023

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Jiang-Hong Ling, Professor, Department of Gastroenterology, Shuguang Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, No. 185 Pu'an Road, Huangpu District, Shanghai 200021, China. 459183870@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: *Xu Guo*

Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date November 28, 2023

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

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

CO-EDITORS-IN-CHIEF

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, The Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xiao-Zhong Guo, Professor, Department of Gastroenterology, North Theater General Hospital, Shenyang 110840, Liaoning Province, China

Li-Juan Huo, Chief Physician, Department of Gastroenterology, The First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Digestive Center of The Second Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250001, Shandong Province, China

Yan-Tao Tian, Professor, Chief Physician, National Cancer Center/Department of Pancreatic and Gastric Surgery, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing

100021, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

EDITORIAL OFFICE

Jin-Lei Wang, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

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

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

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

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381901

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2023 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

小分子制剂在炎症性肠病中的临床应用: 现状与未来

毛靖伟

毛靖伟, 大连医科大学附属第一医院消化内科 辽宁省大连市 116011

毛靖伟, 主任医师, 主要从事消化系免疫性疾病(自身免疫性肝病和炎症性肠病)的基础与临床研究.

作者贡献分布: 本文由毛靖伟完成.

通讯作者: 毛靖伟, 主任医师, 教授, 116011, 辽宁省大连市中山路222号, 大连医科大学附属第一医院消化内科. maojingwei@dmu.edu.cn

收稿日期: 2023-09-26

修回日期: 2023-10-29

接受日期: 2023-11-03

在线出版日期: 2023-11-28

Small molecule agents in clinical management of inflammatory bowel disease: Current status and future prospects

Jing-Wei Mao

Jing-Wei Mao, Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116011, Liaoning Province, China

Corresponding author: Jing-Wei Mao, Chief Physician, Professor, Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, No. 222 Zhongshan Road, Dalian 116011, Liaoning Province, China. maojingwei@dmu.edu.cn

Received: 2023-09-26

Revised: 2023-10-29

Accepted: 2023-11-03

Published online: 2023-11-28

Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD), encompassing ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD), is a chronic non-specific inflammatory disorder affecting the intestines. It is characterized by a protracted course with frequent relapses, potentially resulting in disability, heightened surgical risk,

diminished patient quality of life, and increased familial and societal economic burden. Current understanding posits that genetic, immune, and environmental factors, as well as the intestinal microbiota, collectively contribute to the pathogenesis and progression of these diseases. Notably, the prevalence of IBD in China has exhibited a gradual rise in recent years. The inadequate effectiveness and adverse effects of conventional medications, including 5-aminosalicylic acid (5-ASA), corticosteroids, and immunosuppressants, have hindered the effective management of certain patients with IBD. In the realm of biological agents, anti-tumor necrosis factor (TNF) antagonists have emerged as the pioneering targeted therapy, extensively employed for an extended period. However, extensive data analysis spanning several decades reveals a notable proportion of primary and secondary loss of response to these agents. Hence, the ongoing introduction of novel targeted therapy medications, including small molecule agents, has presented a new avenue for individuals who have experienced inadequate response to conventional treatment and anti-TNF therapy. Nevertheless, additional investigation and research are required to determine the optimal role of small molecule agents as initial treatment options. This article provides a comprehensive overview of the efficacy and safety of small molecular agents in recent clinical trials for the treatment of IBD, and explores the treatment decision-making process to identify optimal subsequent treatment drugs and guide the selection of appropriate first-line targeted therapy drugs.

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

Key Words: Inflammatory bowel disease; Ulcerative colitis; Crohn's disease; Small molecule agents

Citation: Mao JW. Small molecule agents in clinical management of inflammatory bowel disease: Current status and future prospects. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2023; 31(22): 913-921

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i22/913.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i22.913>

摘要

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)主要包括溃疡性结肠炎和克罗恩病,属于慢性非特异性肠道炎症性疾病,其病程长、病情反复,发展至后期可增加手术、致残风险,降低患者生活质量、加重家庭及社会经济负担。目前认为遗传、免疫、肠道菌群及环境等因素均参与了疾病的发生与发展。近年来,该病在我国的发病率逐步升高,由于传统药物如5-氨基水杨酸、皮质类固醇、免疫抑制剂等疗效不足及副作用,使得一部分IBD患者的病情未能得到有效控制。在生物制剂方面,作为靶向治疗“开山者”的抗肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)拮抗剂应用持续时间最长、范围最为广泛,但数十年的应用数据统计显示其原发、继发失应答的人群比例较为显著。因此,新型靶向治疗药物譬如小分子制剂的不断问世,为传统治疗效果不佳及抗TNF治疗失败的人群开辟了新的道路,但小分子制剂作为一线治疗的定位亦需进一步探索研究。该文主要总结归纳近期临床试验中小分子制剂在IBD治疗中的有效性和安全性,分析其对传统生物制剂尤其是抗TNF治疗原发、继发失应答或不耐受人群的应答、缓解疗效,进行治疗决策的探索,以期探索后续理想的接续治疗药物,指导选择合适的一线靶向治疗药物。

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

关键词: 炎症性肠病; 溃疡性结肠炎; 克罗恩病; 小分子制剂

核心提要: 随着炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)治疗药物的不断问世,肠道损伤及致残率显著下降。与生物制剂相比,口服小分子制剂同样具有靶向治疗作用,且因小分子结构而独具优势,具有良好的疗效与安全性,为IBD患者提供了更多选择。

文献来源: 毛靖伟. 小分子制剂在炎症性肠病中的临床应用: 现状与未来. 世界华人消化杂志 2023; 31(22): 913–921

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i22/913.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i22.913>

0 引言

肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)拮抗剂(简称抗TNF)的诞生标志着炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)治疗进入靶向治疗时代,揭开大分子生物制剂崭新前景,推动了IBD治疗进展,对既往应用5-氨基水杨酸(5-aminosalicylic acid, 5-ASA)、皮质类固醇、免疫抑制剂治疗无法获得、维持满意缓解或不能耐受患者意义重大。然而,抗TNF被广泛应用以来,问题也逐渐暴

露,研究表明1/3接受治疗的病人出现原发失应答,每年13%-20%继发失应答^[1],且再次应用同种或同类抗TNF治疗效果并不理想。失应答原因主要是免疫原性诱发抗药物抗体产生、组织药物浓度不足、主要炎症机制非TNF驱动。硫唑嘌呤(azathioprine, AZA)与抗TNF联用可降低免疫原性,二者联用在无激素缓解率、黏膜愈合率均高于二者单一治疗^[2,3],但目前而言获益并不充分。进行药物水平监测(therapeutic drug monitoring, TDM),根据药物水平加强治疗后患者并未得到明确获益,其作用仍受争议^[4]。既往抗TNF治疗失败的人群较无抗TNF暴露史者使用新型生物制剂不应答的风险更高,且不同生物制剂间缺乏足够的头对头研究,均对一线抗TNF治疗提出挑战。因而,逐渐催生了不同作用机制的新型生物制剂,其不断问世,给IBD治疗带来了更多选择。治疗选择更多既是机遇又是挑战:(1)疗效明确、起效迅速、成本效益高、安全性较高以及抗TNF类似物的发展可能预示未来较长时间抗TNF仍处于主导地位;(2)但目前众多新型生物制剂临床研究发现既往抗TNF治疗失败史人群较无抗TNF暴露史人群不应答风险更高;(3)目前生物制剂间缺乏直接比较试验导致定位不清,这对临床医生提出挑战,开启一线抗TNF治疗成为谨慎决定。

值得注意的是,近年来,新型口服小分子制剂亦得到了越来越多关注,与生物制剂相比同样具有靶向治疗作用,因小分子结构而独具优势,主要体现在:(1)不同患者间的药代动力学差异小^[5];(2)无免疫原性;(3)半衰期短,后遗效应小;(4)减少住院需求及注射相关费用,减轻患者经济负担;(5)相关便利性亦能辅助增加患者依从性^[6]。但小分子制剂与处方药、非处方药的药物代谢相互影响必须考虑。除此之外,小分子制剂对全身具有广泛作用,可能导致脱靶毒性^[7]。对包括抗TNF在内的生物制剂以及小分子制剂的原发或继发失应答可能是难治性IBD的特征之一,总结、探索能够预示高度难治病情的因素可以指导进行早期积极治疗,达到改善预后的目的,也避免对低风险人群过度治疗^[8,9]。本文主要通过小分子制剂在IBD治疗中的有效性和安全性进行评述,为临床制定治疗决策提供借鉴。

1 小分子制剂在溃疡性结肠炎中的应用

1.1 酪氨酸激酶抑制剂

1.1.1 托法替布(Tofacitinib): JAK家族包括JAK1、JAK2、JAK3和TYK2。托法替布为口服小分子JAK1/3抑制剂,抑制JAK-STAT通路,减少包括白介素(interleukin, IL)-6, IL-23, IL-13, IL-15和干扰素(interferon, IFN)- γ 在内的免疫介质的产生。3项III期双盲随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)^[5]中2项诱导试验(OCTAVE诱导试

验1和2)予口服托法替布10 mg BID, 第8周临床缓解率分别为18.5%、16.6%, 均较安慰剂(8.2%、3.6%)显著增高; 黏膜愈合率31.3%、28.4%, 较安慰剂(15.6%、11.6%)有统计学差异; 健康相关生活质量(HRQL)亦显著改善. 而且起效迅速, 第2周排除内镜评分的部分 Mayo评分(Partial Mayo Score, PMS)即见明显改善. 另一项为维持缓解试验, 予托法替布5 mg或10 mg BID在第52周临床缓解率为34.3%、40.6%, 显著高于安慰剂组(11.1%); 52 wk黏膜愈合率和持续无激素缓解率(8 wk至52 wk)亦较安慰剂有显著差异. 三项研究中对缓解的定义更加严格(增加了直肠出血0分要求), 更加支持托法替布对中重度活动期溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)诱导和维持缓解作用. 对比有和无TNF拮抗剂治疗史所获得诱导缓解的效果相似, 有抗TNF治疗失败史亚组中大多数患者可获得与整体相似的疗效. 相较于生物制剂易因免疫原性和病情严重导致血药浓度不够的缺点, 托法替布血药浓度较为稳定. 临床数据表明其可能成为抗TNF治疗失败的难治性UC获得缓解的接续治疗.

安全性方面, OCTAVE诱导试验1和试验2中不良事件(adverse events, AEs)(56.5% vs 59.8%, 54.1% vs 52.7%)、严重不良事件(severe adverse events, SAEs)(3.4% vs 4.1%, 4.2% vs 8.0%)以及维持阶段5 mg和10 mg组AEs(72.2%、79.6% vs 75.3%)、SAEs(5.1%、5.6% vs 6.6%)发生率均与安慰剂组相似. 3项试验中大多数感染为轻中度, 2项诱导试验感染比例(23.3%、18.2%)高于安慰剂组(15.6%、15.2%), 维持阶段5 mg组35.9%、10 mg组39.8%、安慰剂组24.2%, 无严重带状疱疹感染患者, 维持阶段10 mg组率(5.1%)较明显高于安慰剂组(0.5%)和5 mg组(1.5%). 试验中无明确证据表明可致肠穿孔, 此外还可能出现非黑色素瘤皮肤癌复发、心血管事件、血脂异常、肌酸激酶升高、绝对淋巴细胞计数下降, 但发生率极低.

在真实世界研究中, 自2018年以来, 已有7项托法替布治疗UC的队列研究的结果, 但这些回顾性研究受到样本量小、结果测量定义不明确和数据缺失而证据等级低. 总体来讲, 这几项真实世界的研究均表明: 托法替布在第8周的临床应答率为36%-48%、临床缓解率为33%-75%, 第24周的临床应答率为41%、临床缓解率为32%. 在国内, 托法替布片剂已经通过国家药品监督管理局的批准上市, 在新版国家医保目录中托法替布已经进入乙类医保范围, 医保支付的价格较为便宜, 但目前国内获批的适应症主要为甲氨蝶呤疗效不足或对其无法耐受的中度至重度活动性类风湿性关节炎成年患者的治疗、一种或多种TNF阻滞剂疗效不足或对其无法耐

受的活动性强直性脊柱炎成人患者以及活动性银屑病关节炎.

1.1.2 Peficitinib: Peficitinib为一种口服JAK抑制剂, 对JAK3的选择性高于JAK1、JAK2和TYK2. 在IIb期双盲RCT^[10]中同样早在第2周即表现出更高的应答和缓解率, 而且第16周进一步升高. 中重度活动期UC患者分别口服Peficitinib 25 mg、75 mg、150 mg QD或75 mg BID, 第8周组间未能观察到与剂量相关的 Mayo评分较基线下降幅度效应关系, 但 ≥ 75 mg QD剂量组临床应答率(3组均为54.5% vs 39.5%)、临床缓解率(15.9%、27.3%、15.9% vs 7.0%)、黏膜愈合率(29.5%、45.5%、36.4% vs 18.6%), 炎症性肠病问卷(inflammatory bowel disease questionnaire, IBDQ)改善(下降 >20 分)、粪钙卫蛋白(fecal calprotectin, FCP)下降至正常比例均较安慰剂组升高. 从上述IIb期研究的结果可以看到Peficitinib展现出了能够诱导临床及内镜改善的效果. 8 wk左右各组分别有38.6%、45.5%、50.0%、47.7%发生1种以上AEs, 安慰剂34.9%; 所有Peficitinib组整体SAEs3.4%, 安慰剂组4.7%; 与其它JAK抑制剂相比, 无新的安全警示.

1.1.3 乌帕替尼(Upadacitinib): 乌帕替尼属于选择性JAK1抑制剂. 评估其诱导缓解疗效的首个IIb期中中心双盲RCT中^[11], 中重度UC患者分为7.5 mg、15 mg、30 mg和45 mg QD组, 第8周临床缓解率分别为8.5%($P=0.052$)、14.3%、13.5%、19.6%, 对比安慰剂组(0%), 其中三组有统计学差异, 具有剂量应答关系; 临床应答率、内镜和组织改善率在所有剂量组均有统计学差异; 30 mg(9.6%)和45 mg(17.9%)组内镜缓解率(内镜评分0分)显著. 与托法替布相比乌帕替尼同样起效迅速同样起效迅速, 第2周即可观察到PMS得到改善. 临床缓解采用排除医生整体评估(Physician Global Assessment, PGA)的Mayo评分, 内镜缓解要求内镜评分为0, 具有更加严格的有效性评估标准, 更好地证明了乌帕替尼诱导UC缓解的作用. 研究对象多数为全结肠炎和生物制剂难治型, 也间接证实乌帕替尼对难治性UC有效, 且表现出良好的安全性.

一项乌帕替尼治疗中重度UC的关键III期临床研究(所有纳入研究的患者中使用激素者约40%, 既往使用过生物制剂者超过一半)中^[12], 第8周U-ACHIEVE和U-ACCOMPOLISH诱导治疗组的临床缓解率分别为26%及33%, 显著高于安慰剂组5%和4%, 第52周, 30 mg/d组与15 mg/d组的临床缓解率分别为52%、42%, 均显著高于安慰剂组12%; 乌帕替尼诱导治疗8 wk, 约4成患者实现内镜改善, 维持治疗52 wk, 30 mg/d组与15 mg/d组内镜改善分别为62%、49%, 组织学内镜黏膜改

善(HEMI)分别为50%、35%, 黏膜深度愈合率分别为19%、18%, 均显著高于安慰剂组14%、12%、5%, 表明乌帕替尼维持治疗52 wk可以多维度促进黏膜深度愈合; 除此之外, 乌帕替尼口服一日起效, 快速改善包括稀便频次、直肠出血在内的症状; 安全性方面, 乌帕替尼维持治疗不良事件发生率与安慰剂组相近, 且30 mg组较15 mg组相比, 严重不良事件发生率并未升高, 特别关注的不良事件中, 使用乌帕替尼发生深静脉血栓很少见, 未报告活动性/潜伏性结核感染。乌帕替尼治疗UC的适应症于今年的2月份正式在国内获批上市, 为更多的UC患者带来治疗选择。

1.1.4 TD-1473: 与选择性JAK抑制剂相反, TD-1473为一种口服泛JAK抑制剂, 但TD-1473具有肠道选择性, 口服给药后全身暴露剂量低, 增加安全程度。一项I b期多中心双盲RCT中^[13], 与口服安慰剂组中重度活动期UC相比, 每日口服20 mg、80 mg、270 mg TD-1473的UC患者, 第28天各组与安慰剂组相比展示出更高的临床应答率(11% vs 20%、20%和50%)、内镜改善率(0% vs 20%、30%和18%)以及减少血清CRP水平明显趋势。TD-1473起效迅速, 第14天直肠出血评分在所有剂量组与安慰剂相比均较基线大幅下降。TD-1473抑制TYK2的作用强于托法替布将近40倍, 通过JAK2/TYK2抑制IL-12所诱发STAT4磷酸化的效力较托法替布高约10倍, 可能由此获得额外的临床获益。而且与托法替布相比, 不会减少免疫细胞数量以及血红蛋白水平, 减少感染风险, 具有良好的研究前景。有关TD-1473治疗UC的一项II b、III期的临床试验(NCT03758443)、克罗恩病(Crohn's disease, CD)的II期临床试验(NCT03635112)已经启动, 期待其在IBD中更多的疗效及安全性数据。

1.2 鞘氨醇受体调节剂

1.2.1 奥扎莫德(Ozanimod): 奥扎莫德属于S1P1、S1P5受体拮抗剂, 能够减少淋巴细胞进入胃肠道。一项II期双盲RCT临床试验中^[14], 186位中重度活动性UC患者完成每日口服0.5 mg、1 mg奥扎莫德8 wk诱导治疗后的临床缓解率分别为14%、16%, 与安慰剂组相比(6%), 1 mg组达主要终点, 0.5 mg组未能达到; 临床应答率方面, 1 mg组有统计学差异, 0.5 mg无统计学差异, 而黏膜愈合率在两组均有统计学差异。8 wk后进入维持缓解阶段, 有应答者继续保持盲性机制否则可进入开放标签, 在32 wk 1 mg剂量组临床缓解率、组织缓解率较8 wk升高, 表明延长治疗可能获得更强疗效。此外第8周绝对淋巴细胞计数在1 mg、0.5 mg组有不同程度下降, 同样具有阻碍淋巴细胞转运作用的维得利珠单抗(Vederizumab, VDZ)在维持治疗阶段显

示出更多获益, 因此8 wk的时长可能不足以展现出其诱导缓解的有效性。一项III期多中心双盲RCT再次开展奥扎莫德(每日0.92 mg)对中重度活动期UC患者的试验治疗^[14], 诱导阶段包括双盲人群(Cohort 1)和开放标签人群(Cohort 2), 接受10 wk诱导治疗后, 主要终点临床缓解率(18.4% vs 6.0%)和关键次要终点临床应答率(47.8% vs 25.9%)、内镜改善率(27.3% vs 11.6%)、黏膜愈合率(12.6% vs 3.7%)均显著高于安慰剂组。双盲维持治疗至第52周, 临床缓解率(37.0% vs 18.5%)、临床应答率(60.0% vs 41.0%)、内镜改善率(45.7% vs 26.4%)、黏膜愈合率(29.6% vs 14.1%)较安慰剂组明显升高。综上, 奥扎莫德对中重度UC诱导和维持缓解有效, 10 wk的诱导时程效果更佳。

1.2.2 Etrasimod: Etrasimod(APD334)为口服选择性S1P1、S1P4、S1P5受体调节剂, 使细胞表面丧失S1P1, 阻止细胞通过S1P梯度迁移, 淋巴组织内淋巴细胞驻留, 从而减少外周组织内淋巴细胞的聚集。一项II期双盲平行组RCT对中重度活动期UC予每日口服1 mg或2 mg进行12 wk的诱导缓解治疗, 为减少样本量需要, 主要终点调整为排除PGA的mayo临床评分^[15]。该临床研究结果显示, 在第12周主要终点改善幅度以及次要终点内镜改善率在2 mg组较安慰剂更高, 有统计学差异, 但1 mg组均无统计学差异; 12 wk临床缓解率为33%, 安慰剂组为8.1%, 具有统计学差异。安全性方面, 大多数为轻中度的不良反应, 相关心脏不良反应需要进一步试验研究明确。与奥扎莫德间接对比, Etrasimod起效及停药后效应消失时间均更快, 这提示其可能更适合感染风险高的患者。

1.3 TLR9激动剂-Cobitolimod(DIMS0150) Cobitolimod(DIMS0150)为首创基于DNA的寡聚核苷酸, 属于Toll样受体9(toll-like receptor 9, TLR9)激动剂, 促进UC患者黏膜内巨噬细胞和T细胞产生IL-10, 纠正肠道Th17/调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)的免疫失衡, 使损伤愈合。一项多中心双盲RCT对常规治疗难治的中重度活动性UC在0、4 wk应用Cobitolimod直肠灌肠30 mg进行疗效研究^[16]。该临床试验表明, 第12周44.4%的患者达到临床缓解, 安慰剂组46.5%达临床缓解, 无显著统计学差异。第4周症状缓解率(便中无血、便次<35次/wk)和临床及内镜缓解率[临床疾病活动指数(clinical activity index, CAI)≤4且内镜Mayo评分≤1]较安慰剂均有统计学差异。研究对象中超过1/3患者接受过抗TNF治疗, 其中75%属于抗TNF难治型。局部应用TLR-9拮抗剂对中重度活动性UC以及抗TNF难治性UC具有治疗前景, 而且可能早期即可获得内镜获益, 值得进一步研究。

一项回顾性分析研究(COLLECT)显示^[17], 局部应

用能够诱导中重度UC患者获得自我报告结局(patient reported outcome, PRO)缓解, 但有抗TNF治疗史亚组中症状缓解、临床缓解率均低于无抗TNF治疗史者。一项IIb期双盲剂量范围RCT显示^[18], 分别在0、3 wk予Cobitolimod 250 mg直肠灌肠诱导缓解中重度左半结肠难治性UC(对传统或生物治疗应答不充分), 在第6周主要终点临床缓解率显著高于安慰剂组, 内镜改善虽无统计学差异, 但效果明显; 6 wk仅需应用2次即可获得缓解, 便利性高也属于明显优势之一; 而相同暴露剂量的4次125 mg组未观察到显著临床缓解作用, 说明早期高剂量对于诱导缓解控制炎症可能是必要的, 与其他UC的靶向治疗研究结论一致。

1.4 磷酸二酯酶抑制剂-Apremilast Apremilast属于口服小分子磷酸二酯酶4(phosphodiesterase 4, PDE4)抑制剂, 抑制肠道固有层单核细胞内TNF和MMP3促炎因子的产生。一项II期双盲RCT中^[19], 中重度活动期UC接受每日两次, 每次30 mg、40 mg apremilast或者安慰剂口服12 wk, 患者随后被随机分组, 分别接受每日两次, 每次30 mg或40 mg apremilast治疗, 持续40 wk。研究结果表明, 在第12周时, 30 mg组的临床缓解率显著高于安慰剂组(31.6% vs 12.1%), 40 mg组仅21.8%的患者在第12周时达到临床缓解, 与安慰剂组相比无差异; 与基线相比, 两组的Mayo评分(排便频率评分、直肠出血评分、医师总体评估)各组成部分均有相似改善; 第12周, 30 mg和40 mg组CRP和粪便钙卫蛋白的中位降幅超过安慰剂组; 第52周时, 在最初分配到apremilast 30 mg组和40 mg组的患者中, 分别有40.4%和32.7%达到了临床缓解; 不良反应方面, 与apremilast相关的最常见AEs是头痛和恶心。该研究中的纳入对象为未接受过生物制剂或者生物制剂治疗失败、无法耐受或存在传统治疗禁忌症, 此类患者治疗选择有限, 生物制剂治疗后长期有效性和安全性目前难以维系, 探索在生物制剂使用前采用某种附加治疗成为新思路。

1.5 其他小分子口服药物

1.5.1 K(D)PT: K(D)PT属于KPV衍生物, 其能触发一种内源性神经肽, 即前阿皮黑素皮质激素的翻译后衍生物 α -MSH(alpha-melanocyte stimulating hormone)起抗炎作用。一项多中心双盲II期RCT研究^[20], 纳入的轻-中度UC患者在口服5-ASA、AZA或口服皮质类固醇基础上加服每日两次K(D)PT(20 mg, 50 mg和100 mg), 3组总体在第2、4周较安慰剂有更好的临床缓解率, 且8 wk的持续CAI应答(较0天改善 $\geq 50\%$)亦显著升高; 亚组分析中, 发现有超过一种基础治疗药物的患者联用K(D)PT, 持续应答率在第4、6周较安慰剂组显著升高。这对临床上接受5-ASA联合皮质类固醇或硫唑嘌呤但病情仍恶化的UC患者意义重大, 通常此情况下需

接受生物制剂治疗, 但K(D)PT可能成为一种新的治疗选择, 还可以避免生物制剂价格昂贵而且增加严重感染率风险缺陷。

1.5.2 GSK2982772: TNF通过受体相互作用蛋白(receptor-interacting protein kinase, RIPK)-1通路触发细胞凋亡和坏死性凋亡导致结肠炎症。GSK2982772是首个选择性RIPK1抑制剂, 阻断TNF信号传导, 抑制细胞死亡和细胞因子产生。一项II期多中心双盲RCT中^[21], 共36名活动期UC患者纳入研究, 其中24名患者接受3次/d, 每次60 mg GSK2982772治疗, 12名患者服用安慰剂, 所有患者进入42 d开放标签维持缓解阶段, 分别在第43天、第85天进行CRP和粪钙卫蛋白水平、临床有效性(总Mayo评分)、内镜评分、组织疾病活动度、生活质量(IBDQ)评估, 结果发现与安慰剂相比, 改善结果均相似; 且血浆与结肠活组织样本GSK2982772浓度相似, 排除在结肠组织内分布不良。因此, 单独应用GSK2982772抑制RIPK1活性诱导UC临床改善不明显。但此结果不排除与较少的整体样本量和治疗组较安慰剂组难治程度更高(近30%口服免疫抑制剂)相关。

2 小分子制剂在CD中的应用

2.1 Smad7阻滞剂-Mongersen(GED-0302) CD患者肠黏膜内胞质蛋白Smad7水平升高, 抑制了胞内转化生长因子(transforming growth factor, TGF) β 1/Smad信号传递, mongersen(GED-0301)为Smad7的反义寡核苷酸, 下调Smad7的表达水平, 从而恢复TGF β 1触发的抑制肠道黏膜炎症作用^[22]。一项II期多中心双盲RCT结果表明, mongersen(GED-0301)160 mg/d口服2 wk, 临床缓解率[第15天至第28天保持克罗恩病活动指数即(CD activity index, CDAI) <150]高达65%^[23]。另一项Ib期双盲随机非对照试验首次进行了关于内镜结局的评估^[24], 该临床研究中, 活动期CD患者分别接受长达4 wk、8 wk、12 wk口服160 mg/d的诱导缓解治疗, 第12周3组总计有37%获内镜应答(SES-CD较基础下降 $\geq 25\%$), 基础内镜疾病活性高(SES-CD >12)的亚组内高达63%达内镜应答, 第12周三组临床缓解率(CDAI <150)分别为32%、35%、48%。此研究结果表明经mongersen治疗可使活动期CD患者获内镜受益, 既往应用抗TNF较未行抗TNF治疗者应答可能更小(29% vs 43%)。

一项大规模III期多中心双盲RCT同样予160 mg/d持续口服12 wk诱导活动期CD缓解, 与上述两项令人振奋的研究结果形成鲜明对比, 该研究却因缺乏临床获益被提前终止^[25]。根据可获得的数据, 整体160 mg/d治疗组和安慰剂组主要终点第12周临床缓解率(CDAI <150)分别为22.8%、25.0%, 无统计学差异; CDAI <100 临床

应答、内镜应答率(SES-CD 较基础下降 $\geq 25\%$)在安慰剂组比例更高, 第52周3组与安慰剂相比临床缓解率均相似, hsCRP和FCP亦未见显著改善。因此, 来自多方面的指标均表明mongersen(GED-0301)治疗活动性CD无效。进一步分析导致治疗无效的原因: (1)考虑mongersen(GED-0301)在小肠末端释放吸收, 此前2期试验将病变位于胃部、小肠近端、横结肠或左半结肠的患者排除, 3期试验未行相同排除要求又无法实施组织药物浓度测定, 因此不能明确是否由结肠或回肠组织中药物浓度不足所致; (2)此外约一半患者此前有生物制剂暴露史可能导致应答和缓解率下降, 但无相关暴露史患者的mongersen(GED-0301)治疗结局亦未表现出与安慰剂的差异。

与上述研究结果截然不同的一项II期开放标签无对照研究^[22], 纳入的活动性CD患者予以口服160 mg/d持续12 wk进行诱导缓解, 且排除了有胃部、近端小肠病变患者且有两种以上抗TNF使用史。结果显示, 第4、8、12周临床缓解率分别为38.9%、55.6%、50.0%, 相应临床应答率72.2%、77.8%、77.8%, 第12周17位患者行内镜评估, 仅23.5%达内镜应答(SES-CD $\geq 20\%$), 表明有显著的临床改善(尤其对于腹痛和便秘), 但无显著内镜改善。体外研究数据清晰表明不同生产批次即使少许改变生产程序但却可以显著影响其降低Smad7表达的能力, 这可能是既往临床研究中mongersen(GED-0301)疗效差异大的重要原因。但此研究样本量小, 缺乏安慰剂对照, 需进一步研究明确mongersen(GED-0301)对CD的疗效以及不同批次对疗效的影响^[22]。

2.2 鞘氨醇受体调节剂-奥扎莫德 奥扎莫德为口服选择性作用于S1P1、S1P5受体的免疫调节剂, 其对中重度UC诱导和维持缓解的效果已在UC部分评述。一项II期多中心非对照前瞻单盲(观察者)终点试验首次评估了奥扎莫德对中重度活动期CD的疗效和安全性^[26]。口服1.0 mg/d持续12 wk(前7 d逐步增加剂量降低复发风险)诱导缓解治疗后内镜、组织(GHAS和RHI评分)、临床症状、CRP、FCP均见改善, 内镜应答率(SES-CD下降 $\geq 50\%$)达23.2%, 内镜缓解率(SES-CD ≤ 4 , SES-CD下降 ≥ 2 , 无SES-CD分项 >1)10.1%, 临床应答(CDAI下降 ≥ 100)56.5%, 临床缓解(CDAI <150)39.1%, PRO2(腹痛、便秘)临床应答率33.3%, PRO2临床缓解率24.6%。此研究虽然缺乏安慰剂对照, 但依靠集中评分评估内镜结局及组织病理来评断疗效, 结果较可靠, 支持奥扎莫德对中重度活动性CD治疗的有效性, 且在内镜、组织和临床三方面, 无生物制剂暴露史均较有生物制剂应用史者改善更明显。但GHAS和RHI在评估CD组织评分方面作用尚不确切, 进一步3期安慰剂对照试验已在进行中。

2.3 酪氨酸激酶抑制剂

2.3.1 托法替布 托法替布对于UC有明确的疗效, 但在CD治疗中的价值仍未明确。2项IIb期多中心双盲RCT研究中^[27], 分别对中重度活动期CD应用日两次口服托法替布5 mg或10 mg进行诱导和维持缓解治疗(15 mg组被提前终止), 8 wk的诱导治疗后5 mg、10 mg组和安慰剂组临床缓解率(CDAI <150)分别为43.5%、43.0%、36.7%, 两组较安慰剂无统计学差异, 达到CDAI <100 应答或临床缓解概率分别为71.8%、69.8%、55.6%, 仅5 mg组较安慰剂有统计学差异; 能够达到后者终点接受26 wk的维持治疗, 分组和治疗剂量与诱导阶段相同, 达到CDAI <100 临床应答(与诱导阶段的基线水平相比)或临床缓解概率分别为39.5%、55.8%、38.1%, 仍均较安慰剂无统计学差异; 诱导和维持治疗后CRP较安慰剂显著改善, 对FCP则无相似疗效。该研究结果显示托法替布虽有治疗效果, 但主要临床终点改善均并不显著。另一项2期双盲RCT分别予每日两次口服1 mg、5 mg、15 mg托法替布持续4 wk诱导中重度活动性CD缓解, 主要终点第4周临床应答(CDAI下降 ≥ 70)和次要终点临床缓解率(CDAI <150)与安慰剂组相亦无统计学差异^[28]。但上述研究均可以观察到较安慰剂组更高的应答率和缓解率, 改善不显著的原因均考虑与高安慰剂应答率相关, 因此不能全然否定托法替布对CD的治疗潜力, 需规范研究进一步探究。

2.3.2 乌帕替尼(Upadacitinib) 一项II期多中心双盲RCT研究中, 分别予每日两次口服3 mg、6 mg、12 mg、24 mg或每日口服24 mg共16 wk诱导缓解中重度活动期CD^[29]。该研究结果表明, 除了6 mg组外, 其余各组均较安慰剂表现出显著的内镜缓解, 且具有明显剂量反应关系; 完成诱导治疗者进入持续36 wk的双盲维持时期, 随机以1:1:1比例接受每日两次口服3 mg、12 mg或每日口服24 mg, 过程中每日口服24 mg组被停止纳入, 增加每日两次口服6 mg组, 结果显示均可以维持临床、内镜缓解。该研究纳入患者中的96%对一种或以上抗TNF应答不充分或不耐受, 高达64%(141/220)有两种或以上抗TNF暴露史, 42%(93/220)有非抗TNF生物制剂暴露史, 最终结果证明乌帕替尼可诱导病程长(中位病程9.6年)、生物制剂难治程度高的中重度CD得到内镜改善。另外, 将近一半(44%)患者口服基础水平剂量激素, 强制此类患者自第二周开始逐渐减量, 以明确乌帕替尼是否可以促进激素更早期减量, 结果证明诱导治疗阶段与安慰剂相比更高比例患者能够停药并达到临床缓解(腹痛、便秘)和CDAI <150 。安全性方面, 没有新发现的安全性警示, 但仍需警惕药物相关的胃肠道穿孔。目前, 乌帕替尼治疗CD的适应症也于今年的7月份在国内正式获批, 可以预

见未来纳入医保后更多的CD病人将会获益。

2.3.3 Filgotinib: Filgotinib(GLPG0634, GS-6034)属于选择性JAK1抑制剂, 一项II期双盲RCT首次采用集中内镜评分筛选纳入对象并评估filgotinib诱导缓解中重度活动期CD的内镜疗效^[30]。主要终点第10周时每日口服200 mg治疗组中47%达到临床缓解(CDAI<150), 与安慰剂组的23%相比, 具有统计学差异, 且10 wk内呈平稳增长趋势, CDAI-100应答率、生活质量(IBDQ评分)也明显改善, 且在肠道功能、全身症状、情绪、社会功能四方面均见改善。此外, 可观察到治疗组第10周有更高比例达SES-CD 50%应答, 内镜缓解和深度缓解, 但无统计学差异, 而SES-CD内镜应答定义备受争议, 仍需进一步研究确认。安全性方面, 严重感染率较安慰剂略高。

2.4 其他小分子口服药物 AZD9056为选择性嘌呤受体P2X7抑制剂, 阻碍与CD发病相关的促炎细胞因子产生和分泌, 主要包括IL-1 β 和IL-18。一项IIa期多中心双盲RCT中^[31], 纳入中重度活动性CD患者予以每日一次口服200 mg AZD9056, 共持续28 d。研究结果表明, 治疗组CDAI较基线下降显著, 与安慰剂相比有统计学差异, 达到主要终点; 与安慰剂相比, 更多患者获得CDAI<150临床缓解(11% vs 24%)、CDAI-70临床应答(20% vs 52%), 但差异并不显著。该研究中, CDAI评分明显改善, 但炎症标志物无改善(CRP、FCP), 考虑与CDAI的疼痛评分显著降低相关。该口服小分子制剂主要作用是削弱肠道感受器感觉功能, 因此可能成为用以缓解胃肠道疾病相关疼痛的重要药物。

3 总结与展望

IBD自从被明确为免疫紊乱相关性疾病, 包括皮质类固醇、免疫抑制剂、抗TNF在内的免疫治疗不断发展, IBD患者也因而获得了包括临床症状、炎症标志物、黏膜愈合等多方面改善。目前大部分情况下, 仍主要采取“阶梯式”治疗方案, 经5-ASA、皮质类固醇、免疫抑制剂治疗的中重度IBD仍不能获得满意缓解, 可升级为生物制剂治疗。

应用最为广泛、疗效明确、起效迅速的是抗TNF, 其在IBD治疗史上具有里程碑意义。IBD的治疗目标为诱导并长期维持缓解, 但治疗路上却挑战不断。近1/3患者抗TNF治疗出现原发失应答, 2/3患者8 wk诱导缓解治疗后未达缓解, 更糟糕的是安慰剂对照试验中发现每年高达50%的病人会逐渐出现失应答^[1]。尝试增加治疗剂量或应用频次的相关试验得出的结果差别大, 疗效备受争议。由于可能因失应答后体内已存在抗药抗体或非TNF驱动炎症发生等原因, 换用同类不同种TNF拮抗剂进行

替换治疗的疗效亦不尽如人意。有一种或多种抗TNF治疗失败史的IBD患者可能病情难治程度高, 在试验实施过程中更易招募且研究人员逐渐开始重视抗TNF治疗失败人群, 催生不同作用靶点的新型生物制剂及口服小分子制剂的诞生与发展, 新型生物制剂及小分子制剂也不断在一线抗TNF治疗失败的人群得到应用。结果令人欣慰, 此类药物可诱导IBD患者获得并维持缓解。

抗TNF治疗失败史会降低二线/三线应用小分子制剂的有效性。因此, 发现能够预示抗TNF治疗失应答情况的因素可能避免“走弯路”, 探索影响IBD愈合的危险因素, 可以成为做治疗决策时的“风向标”。此方面的研究探索仍在不断更新, 包括黏膜基因表达等。临床试验结果也提示抗TNF转小分子制剂的人群较一线应用小分子制剂(此前未抗TNF治疗)应答率、缓解率更低, 目前具体原因、机制不清楚, 归纳总结抗TNF治疗转小分子制剂前后临床特征可能发现线索。

总之, 小分子制剂对传统生物制剂的一线治疗地位提出挑战, 间接进行有效性和安全性比较可以探索答案, 直接的头对头研究结果将起到关键作用, 同时观察比较两类患者治疗过程中的临床特征或许会为个体化治疗方案制定带来更多更好的指导。

4 参考文献

- Allez M, Karmiris K, Louis E, Van Assche G, Ben-Horin S, Klein A, Van der Woude J, Baert F, Eliakim R, Katsanos K, Brynskov J, Steinwurz F, Danese S, Vermeire S, Teillaud JL, Lémann M, Chowers Y. Report of the ECCO pathogenesis workshop on anti-TNF therapy failures in inflammatory bowel diseases: definitions, frequency and pharmacological aspects. *J Crohns Colitis* 2010; 4: 355-366 [PMID: 21122530 DOI: 10.1016/j.crohns.2010.04.004]
- Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, Márquez JR, Scott BB, Flint L, van Hoogstraten HJ, Chen AC, Zheng H, Danese S, Rutgeerts P. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014; 146: 392-400.e3 [PMID: 24512909 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.10.052]
- Ruffolo C, Scarpa M, Bassi N. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010; 363: 1086-7; author reply 1087-8 [PMID: 20848681 DOI: 10.1056/NEJMc1005805]
- D'Haens G, Vermeire S, Lambrecht G, Baert F, Bossuyt P, Pariente B, Buisson A, Bouhnik Y, Filippi J, Vander Woude J, Van Hoogtem P, Moreau J, Louis E, Franchimont D, De Vos M, Mana F, Peyrin-Biroulet L, Brixi H, Allez M, Caenepeel P, Aubourg A, Oldenburg B, Pierik M, Gils A, Chevret S, Laharie D; GETAID. Increasing Infliximab Dose Based on Symptoms, Biomarkers, and Serum Drug Concentrations Does Not Increase Clinical, Endoscopic, and Corticosteroid-Free Remission in Patients With Active Luminal Crohn's Disease. *Gastroenterology* 2018; 154: 1343-1351.e1 [PMID: 29317275 DOI: 10.1053/j.gastro.2018.01.004]
- Sandborn WJ, Su C, Panes J. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* 2017; 377: 496-497 [PMID: 28767341 DOI: 10.1056/NEJMc1707500]
- Shukla T, Sands BE. Novel Non-biologic Targets for Inflammatory

- Bowel Disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2019; 21: 22 [PMID: 31016396 DOI: 10.1007/s11894-019-0689-2]
- 7 Ma C, Battat R, Dulai PS, Parker CE, Sandborn WJ, Feagan BG, Jairath V. Innovations in Oral Therapies for Inflammatory Bowel Disease. *Drugs* 2019; 79: 1321-1335 [PMID: 31317509 DOI: 10.1007/s40265-019-01169-y]
 - 8 Ungaro RC, Aggarwal S, Topaloglu O, Lee WJ, Clark R, Colombel JF. Systematic review and meta-analysis: efficacy and safety of early biologic treatment in adult and paediatric patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 51: 831-842 [PMID: 32202328 DOI: 10.1111/apt.15685]
 - 9 Reinglas J, Gonczi L, Kurt Z, Bessissow T, Lakatos PL. Positioning of old and new biologicals and small molecules in the treatment of inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2018; 24: 3567-3582 [PMID: 30166855 DOI: 10.3748/wjg.v24.i32.3567]
 - 10 Sands BE, Sandborn WJ, Feagan BG, Lichtenstein GR, Zhang H, Strauss R, Szapary P, Johans J, Panes J, Vermeire S, O'Brien CD, Yang Z, Bertelsen K, Marano C; Peficitinib-UC Study Group. Peficitinib, an Oral Janus Kinase Inhibitor, in Moderate-to-severe Ulcerative Colitis: Results From a Randomised, Phase 2 Study. *J Crohns Colitis* 2018; 12: 1158-1169 [PMID: 29917064 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjy085]
 - 11 Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, Schreiber S, D'Haens G, Tanida S, Siffledeen J, Enejosa J, Zhou W, Othman AA, Huang B, Higgins PDR. Efficacy of Upadacitinib in a Randomized Trial of Patients With Active Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2020; 158: 2139-2149.e14 [PMID: 32092309 DOI: 10.1053/j.gastro.2020.02.030]
 - 12 Danese S, Vermeire S, Zhou W, Pangan AL, Siffledeen J, Greenbloom S, Hébuterne X, D'Haens G, Nakase H, Panés J, Higgins PDR, Juillerat P, Lindsay JO, Loftus EV Jr, Sandborn WJ, Reinisch W, Chen MH, Sanchez Gonzalez Y, Huang B, Xie W, Liu J, Weinreich MA, Panaccione R. Upadacitinib as induction and maintenance therapy for moderately to severely active ulcerative colitis: results from three phase 3, multicentre, double-blind, randomised trials. *Lancet* 2022; 399: 2113-2128 [PMID: 35644166 DOI: 10.1016/s0140-6736(22)00581-5]
 - 13 Sandborn WJ, Nguyen DD, Beattie DT, Brassil P, Krey W, Woo J, Situ E, Sana R, Sandvik E, Pulido-Rios MT, Bhandari R, Leighton JA, Ganeshappa R, Boyle DL, Abhyankar B, Kleinschek MA, Graham RA, Panes J. Development of Gut-Selective Pan-Janus Kinase Inhibitor TD-1473 for Ulcerative Colitis: A Translational Medicine Programme. *J Crohns Colitis* 2020; 14: 1202-1213 [PMID: 32161949 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jaa049]
 - 14 Sandborn WJ, Feagan BG, D'Haens G, Wolf DC, Jovanovic I, Hanauer SB, Ghosh S, Petersen A, Hua SY, Lee JH, Charles L, Chitkara D, Usiskin K, Colombel JF, Laine L, Danese S; True North Study Group. Ozanimod as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* 2021; 385: 1280-1291 [PMID: 34587385 DOI: 10.1056/NEJMoa2033617]
 - 15 Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L, Zhang J, Chiorean M, Vermeire S, Lee SD, Kühbacher T, Yacyshyn B, Cabell CH, Naik SU, Klassen P, Panés J. Efficacy and Safety of Etrasimod in a Phase 2 Randomized Trial of Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2020; 158: 550-561 [PMID: 31711921 DOI: 10.1053/j.gastro.2019.10.035]
 - 16 Schmitt H, Ulmschneider J, Billmeier U, Vieth M, Scarozza P, Sonnewald S, Reid S, Atreya I, Rath T, Zundler S, Langheinrich M, Schüttler J, Hartmann A, Winkler T, Admyre C, Knittel T, Dieterich Johansson C, Zargari A, Neurath MF, Atreya R. The TLR9 Agonist Cobitolimod Induces IL10-Producing Wound Healing Macrophages and Regulatory T Cells in Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis* 2020; 14: 508-524 [PMID: 31630153 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjz170]
 - 17 Atreya R, Reinisch W, Peyrin-Biroulet L, Scalfaferrri F, Admyre C, Knittel T, Kowalski J, Neurath MF, Hawkey C. Clinical efficacy of the Toll-like receptor 9 agonist cobitolimod using patient-reported-outcomes defined clinical endpoints in patients with ulcerative colitis. *Dig Liver Dis* 2018; 50: 1019-1029 [PMID: 30120066 DOI: 10.1016/j.dld.2018.06.010]
 - 18 Atreya R, Peyrin-Biroulet L, Klymenko A, Augustyn M, Bakulin I, Slankamenac D, Miheller P, Gasbarrini A, Hébuterne X, Arnesson K, Knittel T, Kowalski J, Neurath MF, Sandborn WJ, Reinisch W; CONDUCT study group. Cobitolimod for moderate-to-severe, left-sided ulcerative colitis (CONDUCT): a phase 2b randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging induction trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5: 1063-1075 [PMID: 33031757 DOI: 10.1016/s2468-1253(20)30301-0]
 - 19 Danese S, Neurath MF, Kopoń A, Zakko SF, Simmons TC, Fogel R, Siegel CA, Panaccione R, Zhan X, Usiskin K, Chitkara D. Effects of Apremilast, an Oral Inhibitor of Phosphodiesterase 4, in a Randomized Trial of Patients With Active Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18: 2526-2534.e9 [PMID: 31926340 DOI: 10.1016/j.cgh.2019.12.032]
 - 20 Kucharzik T, Lemnitz G, Abels C, Maaser C. Tripeptide K(D)PT Is Well Tolerated in Mild-to-moderate Ulcerative Colitis: Results from a Randomized Multicenter Study. *Inflamm Bowel Dis* 2017; 23: 261-271 [PMID: 28092306 DOI: 10.1097/mib.0000000000001000]
 - 21 Weisel K, Scott N, Berger S, Wang S, Brown K, Powell M, Broer M, Watts C, Tompson DJ, Burriss SW, Hawkins S, Abbott-Banner K, Tak PP. A randomised, placebo-controlled study of RIPK1 inhibitor GSK2982772 in patients with active ulcerative colitis. *BMJ Open Gastroenterol* 2021; 8 [PMID: 34389633 DOI: 10.1136/bmjgast-2021-000680]
 - 22 Marafini I, Stolfi C, Troncone E, Lolli E, Onali S, Paoluzi OA, Fantini MC, Biancone L, Calabrese E, Di Grazia A, Monteleone I, Lenti MV, Di Sabatino A, Monteleone G. A Pharmacological Batch of Mongersen that Downregulates Smad7 is Effective as Induction Therapy in Active Crohn's Disease: A Phase II, Open-Label Study. *BioDrugs* 2021; 35: 325-336 [PMID: 33871807 DOI: 10.1007/s40259-021-00482-x]
 - 23 Monteleone G, Neurath MF, Ardizzone S, Di Sabatino A, Fantini MC, Castiglione F, Scribano ML, Armuzzi A, Caprioli F, Sturmiolo GC, Rogai F, Vecchi M, Atreya R, Bossa F, Onali S, Fichera M, Corazza GR, Biancone L, Savarino V, Pica R, Orlando A, Pallone F. Mongersen, an oral SMAD7 antisense oligonucleotide, and Crohn's disease. *N Engl J Med* 2015; 372: 1104-1113 [PMID: 25785968 DOI: 10.1056/NEJMoa1407250]
 - 24 Feagan BG, Sands BE, Rossiter G, Li X, Usiskin K, Zhan X, Colombel JF. Effects of Mongersen (GED-0301) on Endoscopic and Clinical Outcomes in Patients With Active Crohn's Disease. *Gastroenterology* 2018; 154: 61-64.e6 [PMID: 28847751 DOI: 10.1053/j.gastro.2017.08.035]
 - 25 Sands BE, Feagan BG, Sandborn WJ, Schreiber S, Peyrin-Biroulet L, Frédéric Colombel J, Rossiter G, Usiskin K, Ather S, Zhan X, D'Haens G. Mongersen (GED-0301) for Active Crohn's Disease: Results of a Phase 3 Study. *Am J Gastroenterol* 2020; 115: 738-745 [PMID: 31850931 DOI: 10.14309/ajg.0000000000000493]
 - 26 Feagan BG, Sandborn WJ, Danese S, Wolf DC, Liu WJ, Hua SY, Minton N, Olson A, D'Haens G. Ozanimod induction therapy for patients with moderate to severe Crohn's disease: a single-arm, phase 2, prospective observer-blinded endpoint study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5: 819-828 [PMID: 32553149 DOI: 10.1016/s2468-1253(20)30188-6]
 - 27 Panés J, Sandborn WJ, Schreiber S, Sands BE, Vermeire S, D'Haens G, Panaccione R, Higgins PDR, Colombel JF, Feagan BG, Chan G, Moscariello M, Wang W, Niezychowski W, Marren A, Healey P, Maller E. Tofacitinib for induction and maintenance therapy of Crohn's disease: results of two phase IIb randomised placebo-controlled trials. *Gut* 2017; 66: 1049-1059 [PMID: 28209624 DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312735]
 - 28 Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, Vranic I, Wang W, Niezychowski W; Study A3921043 Investigators. A phase 2 study of tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in patients with Crohn's disease.

- Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 1485-93.e2 [PMID: 24480677 DOI: 10.1016/j.cgh.2014.01.029]
- 29 Sandborn WJ, Feagan BG, Loftus EV Jr, Peyrin-Biroulet L, Van Assche G, D'Haens G, Schreiber S, Colombel JF, Lewis JD, Ghosh S, Armuzzi A, Scherl E, Herfarth H, Vitale L, Mohamed MF, Othman AA, Zhou Q, Huang B, Thakkar RB, Pangan AL, Lacerda AP, Panes J. Efficacy and Safety of Upadacitinib in a Randomized Trial of Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology* 2020; 158: 2123-2138.e8 [PMID: 32044319 DOI: 10.1053/j.gastro.2020.01.047]
- 30 Vermeire S, Schreiber S, Petryka R, Kuehnbacher T, Hebuterne X, Roblin X, Klopocka M, Goldis A, Wisniewska-Jarosinska M, Baranovsky A, Sike R, Stoyanova K, Tasset C, Van der Aa A, Harrison P. Clinical remission in patients with moderate-to-severe Crohn's disease treated with filgotinib (the FITZROY study): results from a phase 2, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017; 389: 266-275 [PMID: 27988142 DOI: 10.1016/s0140-6736(16)32537-5]
- 31 Eser A, Colombel JF, Rutgeerts P, Vermeire S, Vogelsang H, Braddock M, Persson T, Reinisch W. Safety and Efficacy of an Oral Inhibitor of the Purinergic Receptor P2X7 in Adult Patients with Moderately to Severely Active Crohn's Disease: A Randomized Placebo-controlled, Double-blind, Phase IIa Study. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21: 2247-2253 [PMID: 26197451 DOI: 10.1097/mib.0000000000000514]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



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

• 消息 •

书 讯



本刊讯 由池肇春教授等主编的《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》已由天津科学技术出版社出版发行。

本书的出版为国内首创, 填补了国内有关这方面的空白, 拓宽了对《代谢相关脂肪性肝病》认识的高度和深度。《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》分总论和各论两部分。1-4章为总论, 分别介绍代谢相关脂肪性肝病肝外并发症研究现状与进展, 包括发病风险、发病机制和治疗近展; 脂肪代谢生物化学和分子生物学; 代谢相关脂肪性肝病肝外并发症免疫学; 肠道微生物生态失衡与代谢相关脂肪性肝病肝外并发症。5-18章为各论, 分别介绍代谢相关脂肪性肝病肝外并发症与机体各系统疾病的相关性。可为消化科、肝病科、内分泌代谢科、普外科、肿瘤科、影像科、其他相关科临床医师和从事MAFLD研究的人员学习和参考。

全书71万余字, 精装、图文并茂。每册定价188元, 可根据购书数量给予优惠, 欢迎选购。购书联系电话022-23332390(发行部何老师)。

肠菌移植治疗肠易激综合征的研究进展及展望

刘心怡, 吴盛迪

刘心怡, 吴盛迪, 复旦大学附属中山医院消化科 上海市 200032

刘心怡, 住院医师, 主要从事肠易激综合征的临床及基础研究.

作者贡献分布: 本论文写作由刘心怡完成; 选题、论文修改由吴盛迪完成.

通讯作者: 吴盛迪, 副主任医师, 200032, 上海市徐汇区枫林路180号, 复旦大学附属中山医院消化科. wu.shengdi@zs-hospital.sh.cn

收稿日期: 2023-09-25

修回日期: 2023-10-27

接受日期: 2023-11-18

在线出版日期: 2023-11-28

Fecal microbiota transplantation for treatment of irritable bowel syndrome: Current advances and future perspectives

Xin-Yi Liu, Sheng-Di Wu

Xin-Yi Liu, Sheng-Di Wu, Department of Gastroenterology and Hepatology, Zhongshan Hospital of Fudan University, Shanghai 200032, China

Corresponding author: Sheng-Di Wu, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology and Hepatology, Zhongshan Hospital of Fudan University, No. 180 Fenglin Road, Xuhui District, Shanghai 200032, China. wu.shengdi@zs-hospital.sh.cn

Received: 2023-09-25

Revised: 2023-10-27

Accepted: 2023-11-18

Published online: 2023-11-28

Abstract

Irritable bowel syndrome (IBS) is a kind of functional gastrointestinal disorder, characterized by recurrent abdominal pain and altered bowel habits. IBS adversely affects the quality of life of patients for the lack of effective treatment. The etiology of IBS remains poorly known. Previous studies suggested a possible role of gut dysbiosis in IBS pathogenesis. Fecal

microbiota transplantation (FMT), which aims to reverse the gut dysbiosis, is a promising strategy in IBS management. In this review, we summarize the role of the gut microbiota in IBS pathogenesis from different aspects. We also review recent studies on efficacy evaluation of FMT in IBS. Besides, we discuss factors affecting the efficacy of FMT, hoping to provide a reference for future IBS treatment strategies targeting the gut microbiota.

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

Key Words: Irritable bowel syndrome; Gastrointestinal microbiome; Fecal microbiota transplantation; Brain-gut axis

Citation: Liu XY, Wu SD. Fecal microbiota transplantation for treatment of irritable bowel syndrome: Current advances and future perspectives. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2023; 31(22): 922-932

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i22/922.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i22.922>

摘要

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是以反复发作的腹痛伴排便习惯改变为特点的功能性胃肠病, 目前尚无有效治疗方法, 严重影响患者生活质量. IBS的病理生理机制未明, 既往研究提示肠道菌群失调可能参与IBS发病, 而以调节肠道菌群为靶点的肠菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)有望成为IBS重要的治疗策略. 本文从多方面总结了肠道菌群参与IBS发病的可能机制, 并对FMT治疗IBS的研究进展进行综述, 对影响FMT疗效的因素进行了讨论, 以期今后以肠道菌群为靶点的IBS治疗策略提供参考.

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

关键词: 肠易激综合征; 肠道菌群; 肠菌移植; 脑-肠轴

核心提要: 肠道菌群通过代谢产物, 以及病原相关分子模式-模式识别受体之间的相互作用参与肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)的发生发展. 粪菌移植有望用于IBS的治疗, 但不同研究间异质性大, 其疗效与安全性有待更多研究进一步验证.

文献来源: 刘心怡, 吴盛迪. 肠菌移植治疗肠易激综合征的研究进展及展望. 世界华人消化杂志 2023; 31(22): 922-932

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i22/922.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i22.922>

0 引言

人体肠道内定植着数以亿计的微生物, 包括细菌、真菌、古菌、病毒等, 统称为肠道菌群^[1]. 正常情况下, 这些微生物和宿主互利共生, 参与合成人体所需的维生素、抑制致病微生物定植, 维护肠粘膜屏障的完整性, 并在消化吸收、物质代谢、免疫应答等多个生理环节中发挥关键作用. 受饮食、疾病、用药等因素影响, 肠道菌群的组成和功能发生改变, 即肠道菌群失调, 则会引起消化道内外多种疾病的发生, 如艰难梭菌感染^[2]、炎症性肠病^[3-6]、代谢性疾病^[7-9]、恶性肿瘤^[10]等.

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种常见的功能性胃肠病, 以反复发作的腹痛伴排便频率或大便性状改变为特点^[11]. 依据主导的大便形态, IBS可以分为腹泻型(diarrhea-dominant IBS, IBS-D)、便秘型(constipation-dominant IBS, IBS-C)、混合型(混合型IBS with mixed stool pattern, IBS-M)、未定型(未定型IBS unclassified, IBS-U). 在世界范围内, IBS的患病率可达5%-10%^[11]. 在我国, IBS的患病率为1.4%-11.5%, 是消化科门诊的常见病之一, 病程慢性, 反复发作, 严重影响患者的社会功能和生活质量^[12]. 目前IBS的治疗以对症为主, 包含止泻药、解痉剂、泻药、胃肠动力调节剂、神经递质调节剂、中医药等, 疗效短暂且具有较大个体差异性^[12]. 由于常规医学检查难以发现器质性病变, 而患者主观不适明显, 通常需要长期服药控制症状, 因此患者往往四处求医问诊, 造成大量医疗资源的消耗. 据统计, 我国每年与IBS直接或间接相关的支出可达1230亿^[13]. IBS的治疗成为临床实践中的一大难题.

目前IBS的病理生理机制尚未阐明, 既往研究认为可能与脑-肠轴互动异常、内脏高敏感、消化道动力异常、肠道菌群失调、肠屏障受损、肠道免疫激活等多种因素有关^[12,14]. 近几年许多研究提示, 肠道菌群失调可能是IBS发病的重要环节. 动物实验表明, 口服抗生素或大肠杆菌灌胃可以诱导小鼠内脏敏感性增高, 反之, 预先口服干酪乳杆菌、酪酸梭菌等益生菌则有助于减轻

内脏高敏感性^[15-17], 而内脏高敏感性被认为是IBS患者腹痛、腹胀等症状的重要机制. Meta分析显示^[18], 胃肠道感染是IBS的重要危险因素, 过去12 mo曾患急性胃肠炎者随后罹患IBS的风险, 是对照组的4.2倍, 提示肠道菌群失调可能是IBS发病的驱动因素. 因此, 临床实践和研究开始探索以调节肠道菌群为靶点的治疗策略, 如益生菌、抗生素, 发现菌群调节类药物虽然能改善部分患者的症状, 但疗效难以维持且具有较大个体差异^[19]. 肠菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)作为重建肠道微生态的最佳方法, 其在IBS领域的应用价值备受关注. 本文总结了肠道菌群在IBS发病中的作用机制, 对FMT治疗IBS的研究进展进行综述, 并对现有研究存在的问题进行讨论, 以期今后相关领域的研究和临床实践提供参考.

1 IBS患者肠道菌群的变化

大量研究表明, IBS患者肠道菌群的多样性及组成明显不同于健康人. 相比健康对照组, IBS患者肠道菌群的多样性减少^[20,21], 双歧杆菌、粪杆菌属、普拉梭菌丰度降低, 乳杆菌科、肠杆菌科和拟杆菌属丰度增加^[22], 且IBS症状严重程度和肠杆菌科细菌丰度呈正相关, 和普拉梭菌丰度呈负相关^[23]. Pozuelo等^[24]进一步对不同IBS亚型进行分析, 发现相比健康对照组, IBS-D和IBS-M患者肠道内产丁酸菌和产甲烷菌的丰度降低. 前者产生的丁酸是重要的短链脂肪酸(short-chain fatty acid, SCFA)之一, 能为结肠上皮细胞提供能量, 并维护肠屏障功能^[25]. 丁酸减少导致肠屏障通透性增加, 是IBS重要的发病机制之一. 而产甲烷菌是肠道内处理氢气的重要微生物^[26], 其丰度减少可能与IBS患者的胃肠胀气有关. 与之相反, IBS-C患者肠道内产甲烷菌的丰度高于对照组^[24,27]. 动物实验表明甲烷能减慢小肠运输, 与慢传输型便秘密切相关^[26]. 此外, IBS患者乳果糖氢气结合甲烷呼气试验的阳性率显著高于健康人, 提示存在小肠细菌过度生长^[28].

上述研究提示, IBS患者存在肠道菌群紊乱, 并和临床症状密切相关, 但肠道菌群失调和IBS之间的因果关系仍未明确. 既往一些研究支持肠道菌群紊乱是IBS的始动因素. 首先, 胃肠道感染是IBS发病的重要危险因素之一^[18], 感染后IBS(post-infection IBS, PI-IBS)在发病前即有肠道菌群紊乱. 其次, 精神心理应激是IBS发病中的重要诱因, 多被用于诱导IBS动物模型. 研究表明, 应激会引起乳酸杆菌和双歧杆菌的脱落, 并促进大肠杆菌的繁殖, 进而影响肠道微生态的稳定性^[16]. 最后, 移植了IBS-D患者肠道菌群的无菌小鼠表现出肠屏障受损、固有免疫激活、胃肠道传输加快和焦虑样行为等IBS特征性的临床表型^[29]. 尽管如此, 考虑到部分IBS患者症状的

出现常与摄入特定食物有关, 患者往往规避这类加重症状的食物, 长此以往可能导致肠道菌群的结构发生改变, 对于肠道菌群失调和IBS发病的先后关系有待更多研究进一步验证。

2 肠道菌群参与IBS发病的可能机制

肠道菌群的变化可引起功能及下游代谢产物的变化, 或者通过表达多种病原相关分子模式(pathogen-associated molecular pattern, PAMP), 激活相应的模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR), 调节炎症因子的转录, 影响IBS的发生发展, 现分述如下。

2.1 神经递质 肠-脑轴(gut-brain axis, GBA)是中枢神经系统(central nerve system, CNS)与肠神经系统(enteric nerve system, ENS)之间的神经体液双向交互网络, 参与调控摄食、睡眠、情绪、免疫等多个生理过程^[30]。肠道菌群通过GBA影响神经系统发育与功能, 同时CNS参与调控胃肠动力、内脏痛觉感受等消化道生理过程^[31]。CNS疾病如帕金森病、孤独症患者常伴有便秘、腹泻等消化系统症状^[32], 且肠道菌群失调已被证实参与许多神经精神系统疾病如抑郁症^[33-36]、孤独症^[37,38]、帕金森病^[39,40]的发生发展, 提示CNS与胃肠道之间的密切联系。大量研究证实IBS是脑肠轴调节失常所致。动物实验表明^[41], 急性应激可以诱导小鼠出现内脏敏感性增高等IBS表型。前瞻性队列研究显示焦虑抑郁是IBS发病的重要危险因素^[42], 且随着胃肠道症状的发生频率和严重程度增加, IBS患者共患焦虑抑郁的比例也逐步增加^[43]。此外, 许多神经递质如5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)同时调控CNS和胃肠道功能^[44]。大量研究证实肠道菌群可以通过调控上述神经递质参与IBS发病。

2.1.1 5-HT: 5-HT是重要的神经递质之一, 在中枢参与情绪调节, 在外周参与调控胃肠动力、腺体分泌、内脏感受^[45]。机体超过90%的5-HT来源于消化道, 其中大部分由肠嗜铬细胞(enterochromaffin cell, EC)合成并储存。色氨酸羟化酶1(tryptophan hydroxylase 1, TPH1)是5-HT合成的限速酶^[46]。生理状态下, 5-HT的释放主要受肠腔内容物的机械和化学刺激调控^[47,48], 发挥作用后再经5-HT再摄取转运体(serotonin reuptake transporter, SERT)回收, 避免5-HT能信号过度激活。既往研究证实, IBS患者存在5-HT能信号通路异常。相比健康对照, IBS患者肠粘膜SERT表达减少, 5-HT含量增加^[49-51]。异常激活的5-HT信号促进胃肠分泌, 缩短结肠传输时间, 增加内脏敏感性, 进而引起腹泻、腹痛等IBS典型症状。研究表明, 肠道菌群参与调控5-HT合成。无菌小鼠肠道内5-HT水平明显低于正常, 而菌群移植

能快速恢复5-HT含量^[52]。Yano等^[53]发现, 产芽孢菌通过调节肠腔代谢物的变化诱导EC上调TPH1的表达, 促进5-HT合成, 引起胃肠动力增加。高5-HT的肠腔环境又促进产芽孢菌的定植, 形成5-HT信号异常激活的正反馈环^[54]。此外, 多种肠道菌群的代谢产物已被证实可以促进5-HT合成。SCFA可以诱导EC细胞上调TPH1表达, 刺激5-HT的生物合成^[55]。Sugiyama等^[56]发现活体瘤胃球菌等共生微生物可以表达芳香族氨基酸脱羧酶, 产生大量芳香胺, 后者激活EC细胞的痕量胺相关受体1(trace amine-associated receptor 1, TAAR1)诱导5-HT合成^[57]。不仅细菌, 肠道真菌同样参与5-HT信号的调控。Gu等^[58]发现布拉氏酵母菌可以通过激活表皮生长因子受体上调SERT的表达, 进而降低5-HT的含量, 抑制胃肠动力。

2.1.2 GABA: GABA是重要的抑制性神经递质, 由谷氨酸脱羧酶(glutamic acid decarboxylase, GAD)以谷氨酸为底物催化合成。GABA主要来源于CNS, 其信号异常与焦虑障碍、癫痫、失眠、疼痛等疾病相关。同时GABA也是ENS重要的信号分子, 参与调控胃肠动力、分泌以及伤害感受^[59,60]。研究表明^[44], IBS-D患者血清中GAD、GABA_B受体含量减少, 而负责重摄取GABA的转运体(GABA transporter, GAT)明显增加, 提示IBS-D患者体内GABA能信号受到抑制。部分肠道微生物如双歧杆菌、乳酸杆菌能直接合成GABA。而IBS患者肠道内双歧杆菌丰度显著降低^[22], 可能导致GABA合成减少。动物实验显示, 口服表达GAD的乳酸乳球菌或齿双歧杆菌能缓解大鼠的内脏高敏感性, 而这种效应能被GABA_B受体拮抗剂废除^[61,62]。此外, GABA还具有抗炎活性。经GABA预处理的结肠上皮细胞经脂多糖刺激后, 炎症因子表达减少^[63]。GABA能信号下调可能与IBS的肠黏膜慢性低度炎症有关。

2.2 胆汁酸 Meta分析显示, 16.9%-35.3%的IBS-D患者粪便胆汁酸含量升高, 表现出胆汁酸吸收不良^[64]。正常情况下肝脏合成的初级胆汁酸排入肠道后, 大部分在回肠经肠肝循环重吸收, 只有约5%进入结肠, 在肠道细菌的作用下转变为次级胆汁酸, 并随粪便排出体外。到达回肠的胆汁酸, 激活回肠上皮细胞的核法尼醇X受体(farnesoid X Receptor, FXR), 引起成纤维细胞生长因子19(fibroblast growth factor 19, FGF19)的释放, 后者随胆汁酸经肠肝循环回到肝脏, 结合成纤维细胞生长因子受体4(fibroblast growth factor receptor 4, FGFR4), 抑制胆汁酸合成的限速酶CYP7A1, 由此负向调控胆汁酸合成。胆汁酸通过减少钠离子吸收、增加氯离子分泌从而刺激肠上皮细胞分泌^[44], 并参与调节胃肠动力。研究表明, IBS-D患者肠道菌群紊乱继发胆汁酸代谢异常, 导致肠腔内

胆汁酸含量过高,使粪便含水量增加、结肠传输加快,引进腹泻。Zhao等^[65]发现肠道梭菌属尤其是*Clostridium scindens*丰度增加与IBS-D患者粪便胆汁酸排泄过多相关。梭菌属产生的胆汁酸能抑制回肠FGF19的表达,阻断胆汁酸合成的负反馈调节^[65]。与之相反,IBS-C患者粪便胆汁酸含量低于健康人^[44]。移植了慢传输型便秘患者肠道菌群的无菌小鼠肠道内次级胆汁酸的含量减少,而补充脱氧胆酸能恢复小鼠结肠平滑肌的收缩力^[66]。此外,胆汁酸代谢异常还可能引起肠屏障受损、内脏敏感性增加^[67]。Hollister等^[68]发现,粪便胆汁酸含量和儿童IBS患者的腹痛频率及严重程度呈正相关。研究表明,结合胆红素经肠道细菌的 β 葡萄糖醛酸酶作用转变为非结合胆红素,后者能抑制肠道蛋白酶的活性,对于调节肠屏障功能及神经元敏化至关重要^[69]。Edwinson等^[69]发现部分IBS患者粪便中另枝菌属尤其是*Alistipes putredinis*丰度明显降低,伴随 β 葡萄糖醛酸酶活性减弱,导致非结合胆红素生成减少,蛋白酶活性增加,引起肠屏障受损、内脏高敏感性。

2.3 短链脂肪酸 SCFA是食物中的可发酵纤维经肠道细菌发酵产生的。乙酸、丙酸、丁酸约占SCFA总量的95%^[70]。SCFA为结肠上皮细胞提供能量,促进其更新和修复,参与维护肠屏障功能,并具有抗炎作用^[25]。应激诱导的IBS小鼠模型中可以观察到毛螺菌科等产丁酸菌丰度降低,丁酸代谢通路表达下调,紧密连接蛋白表达减少,而补充人源罗氏菌可以提高结肠丁酸的含量,上调紧密连接蛋白的表达,改善内脏高敏感性^[71]。临床研究同样发现IBS-D患者肠道内普拉梭菌等SCFA产生菌丰度降低^[20],而口服产丁酸梭菌能减少排便次数,改善IBS-D症状严重程度^[72]。近期一项多中心RCT显示,口服双歧杆菌四联活菌片能显著缓解IBS-D的腹痛和腹泻,并能提高多种SCFA产生菌的丰度及粪便SCFA含量,提示SCFA对IBS-D的保护作用^[19]。但也有研究提示SCFA促进IBS的发生发展。Ringel-Kulka等^[73]发现,粪便SCFA含量和结肠传输时间负相关,和排便频率正相关。动物实验显示,乙酸、丁酸灌肠均能诱导持续的结肠高敏状态^[74,75]。其机制可能与SCFA促进5-HT合成有关^[55]。5-HT受体拮抗剂被证实可以阻断丁酸诱导的内脏高敏反应^[74]。此外,丁酸也可以通过激活背根神经元的MAPK-ERK1/2信号通路,诱导内脏敏感性增高。值得注意的是,Meta分析显示IBS患者粪便中的SCFA含量与健康人相比并无显著差异^[76],可能与不同研究纳入的IBS亚型差异有关,研究发现IBS-C患者粪便中多种SCFA含量低于IBS-D患者^[77]。因此,不同SCFA在不同IBS亚型中的作用可能截然不同,有待更多研究进一步探索。

2.4 组胺 组胺由组氨酸脱羧酶催化组氨酸转化而成,主

要存在于肥大细胞和嗜碱性粒细胞,是过敏反应的重要介质^[59]。组胺受体包含H₁、H₂、H₃、H₄四种亚型,其中H₁、H₄是调节胃肠功能的主要受体,H₂与胃酸分泌有关^[78]。研究发现^[79],相比健康人,IBS-D患者结肠黏膜有更多的肥大细胞浸润,且肥大细胞介质如组胺、色氨酸酶、前列腺素E₂(prostaglandin E₂, PGE₂)、环氧酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)表达增多^[80,81]。尿组胺水平和IBS腹痛严重程度相关,移植了高尿组胺IBS患者粪便菌群的无菌小鼠会表现出内脏敏感性增高,肥大细胞激活,提示肠道菌群可能通过调节组胺水平参与IBS发病。既往研究表明,肠道微生物能直接合成组胺或间接调控肥大细胞激活,使后者脱颗粒释放组胺。尿组胺含量高的IBS患者,其粪便菌群中富集产气克雷伯菌,能编码组氨酸脱羧酶产生大量组胺,进而激活H₄受体,驱动肥大细胞募集,诱导内脏高敏感性^[82]。Botschuijver等^[41]发现应激引起肠道真菌失调,通过真菌细胞壁成分 β -葡聚糖激活Dectin-1/Syk信号通路,触发肥大细胞脱颗粒,释放组胺。后者进一步激活感觉神经元的H₁受体,引起内脏敏感性增加^[83]。组胺受体拮抗剂被证实可以改善应激诱导的大鼠内脏敏感性增高^[83]。临床研究也显示H₁受体拮抗剂依巴斯汀能有效缓解IBS患者的腹痛症状^[84]。

2.5 PAMP-PRR 交互 慢性低度炎症是IBS重要的病理生理机制之一。相比健康人,IBS患者肠黏膜浸润的淋巴细胞数目增多^[85],促炎的白介素6(interleukin 6, IL-6)、C-X-C基序趋化因子11(C-X-C motif chemokine ligand 11, CXCL-11)、C-X-C基序趋化因子受体3(C-X-C motif chemokine receptor 3, CXCR-3)表达上调,而抗炎的IL-10表达减少^[86],提示IBS患者存在促炎-抗炎失衡。研究显示,肠道微生物通过表达多种病原相关分子模式(pathogen-associated molecular pattern, PAMP),激活模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR),产生的免疫应答与IBS的肠粘膜慢性低度炎症有关。Shukla等^[86]发现,IBS患者肠道Toll样受体4/5(toll-like receptor 4/5, TLR4/5)表达上调,并和排便频率正相关。TLR4或其下游转录因子NF- κ B的抑制剂能显著下调肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、IL-8的表达,增加IL-10的水平,改善G菌细胞壁组分脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的内脏痛觉过敏^[87,88]。Mallaret等^[89]发现应激诱导的IBS小鼠表现出肠道菌群失调尤其是带鞭毛的细菌丰度增高,并有TLR5表达上调。直肠内滴注TL5激动剂鞭毛蛋白可引起内脏高敏反应^[89]。此外,PAMP-TLR相互作用还能影响胃肠动力和肠神经系统。用LPS孵育肠神经细胞,引起NF- κ B激活,有助于神经元存活,而用广谱抗生素清除肠道菌群或敲除TLR4会引起胃肠动力减弱,氮能神经元数目减少^[90]。Gao等^[91]发现LPS协同胰蛋白酶可

以激活粘膜肥大细胞, 引起PGE₂的释放, 进而下调SERT, 提高肠粘膜5-HT水平. 顾湘等^[92]发现具核梭杆菌可能通过外膜蛋白FomA作用于EC细胞的TLR2受体, 从而介导5-HT的分泌. 接受FomA阳性的大肠杆菌灌胃可以增加IBS小鼠结肠EC细胞的数量, 上调肠粘膜TLR2和TPH1表达^[92].

3 FMT治疗IBS的研究进展

鉴于大量研究支持肠道菌群失调参与了IBS的发生发展, 以调节肠道菌群为靶点的治疗策略如益生菌、抗生素在临床实践中取得了广泛应用, 但疗效难以持久且具有较大个体差异性, 亟需探索更有效的方法纠正患者的肠道菌群失衡. FMT是指将健康人粪便中的功能菌群, 整体移植到患者肠道内, 重建新的肠道微生态, 已被逐渐用于治疗许多菌群紊乱相关的疾病. 考虑到肠道菌群数目庞大, 相互之间的作用错综复杂, 目前尚不能明确在IBS中发挥作用的关键物种, 因此, 将健康人的肠道菌群整体移植到患者体内, 可能是修复IBS患者肠道微生态失衡的最佳策略. 近几年已有许多高质量临床研究证实了FMT应用于IBS的可行性. 2018年一项单中心随机对照研究(randomized controlled trial, RCT)纳入83名中重度IBS-D及IBS-M患者, 治疗组经肠镜注入来自健康人的新鲜/冷冻菌液, 对照组接受自体粪菌移植. 随访3 mo, 干预组的治疗应答率明显高于对照组, 且新鲜菌液和冷冻菌液同样有效^[93]. 但在治疗后12 mo, 治疗组和安慰剂组的应答率无显著差异^[93], 提示疗效随着停药时间的延长而减弱. 同样是经结肠镜给药, Lahtinen等^[94]的研究发现FMT仅能引起短暂的症状缓解, 治疗后12 wk组间有效率无显著差异. 值得注意的是, 研究者对受试者治疗前后的粪便样本进行16S rRNA测序分析, 发现FMT使IBS患者的肠道菌群趋近于健康供体, 且这种改变较为持久, 提示菌群变化和临床疗效间并不平行^[94]. 研究表明^[95], 部分接受异体FMT治疗的患者粪便和结肠黏膜菌群并未发生显著变化, 反之, 自体FMT也可能引起肠菌组成的改变. 然而也有研究显示增加的 α 多样性、菌群结构趋向供体的转变和FMT疗效相关^[96]. 因此, 菌群变化和疗效的相关性有待更多高质量研究进一步探讨.

除了经结肠镜给药, 经上消化道途径的FMT同样有效. El-Salhy等^[97]纳入165名中重度IBS患者, 等比例分配至低剂量FMT、高剂量FMT、安慰剂三组, 菌液经胃镜送达十二指肠远端. 随访3 mo, 相比对照组, 治疗组的腹部症状、疲劳程度和生活质量均明显改善, 且疗效呈现剂量相关性^[97]. 研究者进一步对这些患者进行了长达3年的随访, 发现FMT能引起显著而持久的改善, 低剂量和高剂量组的3年有效率分别为64.9%和71.8%^[23], 高于

经肠镜给药的两项研究. FMT不仅能改善疾病总体严重程度, 对单一的IBS症状同样有效. Holvoet等^[98]招募了62名伴有严重腹胀的难治性IBS-D和IBS-M患者, 治疗组经鼻肠管注射粪菌混悬液, 治疗后患者的排便紧迫感、腹痛、腹胀均有明显缓解, 排便次数减少. 随访一年, 24名应答者中有19人失效, 中位失效时间为4 mo^[98], 提示FMT治疗IBS的远期疗效不佳, 与大多数研究一致. Yau等^[99]探索了间隔4 wk的重复FMT治疗对中国IBS-D患者的有效性, 结果显示治疗组和安慰剂组的应答率无统计学差异.

也有研究显示FMT治疗IBS效果不佳. Halkjær等^[100]纳入52名中重度IBS患者, 治疗组连续口服FMT胶囊12 d, 对照组口服食用色素和甘油制成的安慰剂胶囊. 研究发现FMT胶囊虽然能显著提高IBS患者的肠道菌群多样性, 并使患者的肠道菌群趋近于健康供体, 但治疗组的有效率及生活质量改善情况均明显劣于对照组, 提示肠菌变化不能完全反映临床疗效^[100]. 另一项以口服胶囊作为FMT给药途径的RCT同样得出了FMT不优于安慰剂的阴性结果^[101]. Meta分析显示, 相比对照组, 经中、下消化道行FMT可明显缓解IBS症状, 而口服胶囊则无显著疗效^[102].

4 影响FMT疗效的因素探讨

4.1 供体的选择 选择合适的供体是FMT成功的关键. 尽管国内外已有许多指南对FMT供体选择列出了具体标准^[103-105], 但通过一系列客观的实验室检查仅能确保治疗的安全性而非有效性. 部分研究提示供体的菌群特征与FMT治疗溃疡性结肠炎的疗效密切相关^[106,107]. 因此有研究将多个供体的粪便混合作为移植物来源^[93,100], 在一定程度上可能可以发挥“取长补短”的作用, 使物种组成更加多样均衡, 避免单个供体引起疗效不佳的情况. 而El-Salhy等^[23]的研究中使用了超级供体. “超级供体”假说认为存在万能供体, 其来源的FMT有效率远高于普通供体. 研究中发现该供体的肠道菌群组成在3年的随访过程中始终保持稳定, 研究者认为这是超级供体的肠菌特征之一, 但对于超级供体与普通供体在肠菌组成上的区别并未进一步探讨^[23]. Mizuno等^[108]发现有效供体肠道双歧杆菌的丰度显著高于无效供体, 但样本量较小, 尚需进一步验证. Wilson等^[109]认为, 供体的选择应依据不同疾病的肠菌紊乱特点而定. 而IBS不同亚型、甚至同一亚型的不同个体的肠道菌群组成可能不尽相同. 因此, 针对IBS, 是否存在超级供体, 其肠道菌群特征如何, 以及是否存在特定物种或代谢物能反映IBS肠菌供体的优良程度, 都有待研究进一步探讨.

4.2 粪便处理流程 目前已发表的几篇国外RCT和部分国内研究多采用手工制菌^[95,98,100,110], 而国内部分研究已

应用自动化设备代替手工操作^[11]。无论是手工还是机器, 粪菌分离的基本步骤一般是加入生理盐水、搅拌、过滤, 但操作过程中的具体细节, 比如粪便和生理盐水的配比、搅拌的转速及时间、滤网的孔径、是否加甘油作为冷冻保护剂、是否离心富集等, 都缺乏研究数据支持, 也无规范统一的标准。此外, 操作过程中的环境因素如氧气含量、温度, 人为因素如操作污染也会影响分离出的肠菌的多样性和组成, 从而影响FMT的疗效。再者, 虽然Johnsen等^[93]发现新鲜菌液和冷冻菌液同样有效, 但粪便或菌液冷冻后复溶是否会影响分离出的菌群的含量和活性进而影响疗效, 尚需进一步研究证实。不同研究的粪便处理流程不同, 导致研究结论可比性差。

4.3 FMT给药方法 FMT的给药途径有多种, 包括经上消化道(胃镜、鼻空肠管等)、经下消化道(结肠镜、结肠置管、保留灌肠等)、口服胶囊等^[112]。虽然不同给药途径对FMT治疗IBS的疗效差异尚无定论, 但以口服胶囊作为给药途径的两项RCT均得出FMT不优于安慰剂的结论^[100,101]。胶囊FMT疗效不佳的原因可能有以下几个方面: 首先, 人体肠道微生物有很大比例是专性厌氧菌, 而粪便排出体外后长时间暴露在有氧大气中将造成这部分微生物失活, 加之温度等外在条件的改变又使部分微生物大量繁殖, 导致最终的移植物和供体原本的菌群组成相差甚远。而胶囊形式的移植物制作耗时较肠菌悬液长, 若不严格控制操作条件更易造成微生物组成改变, 导致疗效减弱。El-Salhy等^[23]认为控制样品温度是FMT成功的重要因素之一。该研究中粪便样本一经排出尽快冷藏, 移植当天在4℃下解冻、处理, 这样可以保证专性厌氧菌的活性^[23]。其次, 胶囊可能在上消化道分解, 使移植入的肠菌受到胃酸、胰酶的影响而失活^[113]。Aroniadis等^[101]为了减弱这种影响, 让患者在FMT治疗前三天每天口服质子泵抑制剂, 但这种做法的科学性有待进一步研究验证。尽管如此, 口服肠菌胶囊作为FMT给药途径之一, 仍有便捷、创伤小、无需住院治疗等优点, 适用于内镜检查有禁忌的病人。不同给药途径对疗效的影响, 也需要更多研究进一步探索。

此外, 不同研究的单次给药剂量、给药频率存在巨大差异。有研究显示FMT的疗效呈现剂量依赖性, 高剂量组的有效率高于低剂量组^[97]。然而不同研究间单次给药剂量不具有可比性, 有的研究以初始的粪便质量为标准^[95,97,100,101], 有的研究以肠菌悬液的体积为标准^[98], 但对其中包含的微生物浓度及活菌比例没有详细描述。再者, 对于肠菌移植前是否要使用泻药进行肠道准备、经下消化道途径给药时是否要在移植后使用止泻药以保留移植物不被排出, 这些临床实践中的问题尚无定论, 但都可能影响FMT的疗效。

4.4 其他 FMT治疗IBS的疗效具有较大个体差异性, 但潜在的影响因素不得而知。Halkjær等^[100]分析治疗前后患者的肠道菌群, 发现FMT治疗组患者肠道菌群的 α 多样性增加, 菌群组成趋近于供体, 但症状无明显改善, 提示肠道菌群的变化和症状缓解并不平行。Schmidt等^[114]通过分析316份FMT临床和宏基因组学数据, 发现FMT的疗效和供体菌株的定植、受体菌种的置换无关, 支持上述假说。但也有研究得出相反的结论。Ianiro等^[115]对涵盖了8种疾病、226组配对的FMT供体、受体(包括治疗前、后)的宏基因组数据进行了分析, 发现菌群植入率和临床疗效相关。Holvoet等^[98]对比治疗有效的患者和无效者的肠道菌群, 发现有效者基线肠菌 α 多样性高于无效者, 且二者的菌群组成也存在显著差异。IBS患者治疗前的肠道菌群组成越接近其所接受的移植样本, 治疗效果越好^[98]。因此, 肠道菌群的变化和FMT疗效的关系、是否存在能够预测疗效的关键物种或代谢物, 这些问题都有待进一步探索。

5 结论

IBS患者存在肠道菌群紊乱, 导致下游多种代谢产物的含量发生变化, 并通过PAMP激活PRR, 扰乱促炎-抗炎平衡, 进而引起GBA互动异常、胃肠动力失调、肠屏障受损、内脏敏感性增高、肠道免疫激活等一系列病理生理改变, 最终驱动IBS的发生。其中, 不同病理生理机制之间并非完全独立, 而是存在交叉。值得注意的是, IBS作为一种异质性疾病, 不同亚型甚至不同个体的发病机制可能截然不同。因此, 单一的物种丰度、代谢物含量或信号通路的变化往往不适用于所有患者, 这或许能解释为什么一些代谢物如SCFA在不同IBS患者中的变化趋势相反, 这也是靶向肠道菌群的治疗如益生菌、FMT的疗效具有很大个体差异的原因之一。

FMT作为现有逆转肠道菌群紊乱的最佳策略, 在国内外多个临床研究中显示出巨大的应用价值, 但仍然存在许多问题有待解决: 首先, FMT对于我国IBS患者的疗效及安全性尚需更大样本、高级别的研究证据支持, 尤其是不同亚型间的疗效差异。其次, 不同粪菌提取方法、给入途径、给药剂量的选择需要研究证据加以指导, FMT的操作流程需要更加规范化、科学化, 这样才能增加不同研究间的可比性。最后, FMT的远期疗效和安全性需要更长时间的随访数据支持。解决这些问题将有助于今后临床实践中FMT的推广。

6 参考文献

- Singh P, Lembo A. Emerging Role of the Gut Microbiome in Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterol Clin North Am* 2021; 50: 523-545 [PMID: 34304786 DOI: 10.1016/j.gtc.2021.03.003]

- 2 Mullish BH, Quraishi MN, Segal JP, McCune VL, Baxter M, Marsden GL, Moore D, Colville A, Bhala N, Iqbal TH, Settle C, Kontkowski G, Hart AL, Hawkey PM, Williams HR, Goldenberg SD. The use of faecal microbiota transplant as treatment for recurrent or refractory *Clostridium difficile* infection and other potential indications: joint British Society of Gastroenterology (BSG) and Healthcare Infection Society (HIS) guidelines. *J Hosp Infect* 2018; 100 Suppl 1: S1-S31 [PMID: 30173851 DOI: 10.1016/j.jhin.2018.07.037]
- 3 Franzosa EA, Sirota-Madi A, Avila-Pacheco J, Fornelos N, Haider HJ, Reinker S, Vatanen T, Hall AB, Mallick H, McIver LJ, Sauk JS, Wilson RG, Stevens BW, Scott JM, Pierce K, Deik AA, Bullock K, Imhann F, Porter JA, Zhernakova A, Fu J, Weersma RK, Wijmenga C, Clish CB, Vlamakis H, Huttenhower C, Xavier RJ. Gut microbiome structure and metabolic activity in inflammatory bowel disease. *Nat Microbiol* 2019; 4: 293-305 [PMID: 30531976 DOI: 10.1038/s41564-018-0306-4]
- 4 Liu L, Liang L, Yang C, Zhou Y, Chen Y. Extracellular vesicles of *Fusobacterium nucleatum* compromise intestinal barrier through targeting RIPK1-mediated cell death pathway. *Gut Microbes* 2021; 13: 1-20 [PMID: 33769187 DOI: 10.1080/19490976.2021.1902718]
- 5 Chen Y, Chen Y, Cao P, Su W, Zhan N, Dong W. *Fusobacterium nucleatum* facilitates ulcerative colitis through activating IL-17F signaling to NF- κ B via the upregulation of CARD3 expression. *J Pathol* 2020; 250: 170-182 [PMID: 31610014 DOI: 10.1002/path.5358]
- 6 Wei S, Zhang J, Wu X, Chen M, Huang H, Zeng S, Xiang Z, Li X, Dong W. *Fusobacterium nucleatum* Extracellular Vesicles Promote Experimental Colitis by Modulating Autophagy via the miR-574-5p/CARD3 Axis. *Inflamm Bowel Dis* 2023; 29: 9-26 [PMID: 35998069 DOI: 10.1093/ibd/izac177]
- 7 Gurung M, Li Z, You H, Rodrigues R, Jump DB, Morgun A, Shulzhenko N. Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology. *EBioMedicine* 2020; 51: 102590 [PMID: 31901868 DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.11.051]
- 8 Chu H, Duan Y, Yang L, Schnabl B. Small metabolites, possible big changes: a microbiota-centered view of non-alcoholic fatty liver disease. *Gut* 2019; 68: 359-370 [PMID: 30171065 DOI: 10.1136/gutjnl-2018-316307]
- 9 Dabke K, Hendrick G, Devkota S. The gut microbiome and metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2019; 129: 4050-4057 [PMID: 31573550 DOI: 10.1172/JCI129194]
- 10 Richard ML, Liguori G, Lamas B, Brandi G, da Costa G, Hoffmann TW, Pierluigi Di Simone M, Calabrese C, Poggioli G, Langella P, Campieri M, Sokol H. Mucosa-associated microbiota dysbiosis in colitis associated cancer. *Gut Microbes* 2018; 9: 131-142 [PMID: 28914591 DOI: 10.1080/19490976.2017.1379637]
- 11 Mearin F, Lacy BE, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M, Spiller R. Bowel Disorders. *Gastroenterology* 2016 [PMID: 27144627 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.031]
- 12 中华医学会消化病学分会胃肠功能性疾病协作组, 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组. 2020年中国肠易激综合征专家共识意见. *中华消化杂志* 2020; 40: 803-818 [DOI: 10.3760/cma.j.cn311367-20201116-00660]
- 13 Zhang F, Xiang W, Li CY, Li SC. Economic burden of irritable bowel syndrome in China. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 10450-10460 [PMID: 28058026 DOI: 10.3748/wjg.v22.i47.10450]
- 14 Ford AC, Sperber AD, Corsetti M, Camilleri M. Irritable bowel syndrome. *Lancet* 2020; 396: 1675-1688 [PMID: 33049223 DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31548-8]
- 15 Verdú EF, Bercik P, Verma-Gandhu M, Huang XX, Blennerhassett P, Jackson W, Mao Y, Wang L, Rochat F, Collins SM. Specific probiotic therapy attenuates antibiotic induced visceral hypersensitivity in mice. *Gut* 2006; 55: 182-190 [PMID: 16105890 DOI: 10.1136/gut.2005.066100]
- 16 Riba A, Olier M, Lacroix-Lamandé S, Lencina C, Bacquiev V, Harkat C, Gillet M, Baron M, Sommer C, Mallet V, Salvador-Cartier C, Laurent F, Théodorou V, Ménard S. Paneth Cell Defects Induce Microbiota Dysbiosis in Mice and Promote Visceral Hypersensitivity. *Gastroenterology* 2017; 153: 1594-1606.e2 [PMID: 28865734 DOI: 10.1053/j.gastro.2017.08.044]
- 17 王腾飞. 酪酸梭菌调节感染后小鼠内脏高敏感的研究. 博士 2021 [DOI: 10.27272/d.cnki.gshdu.2021.005962]
- 18 Klem F, Wadhwa A, Prokop LJ, Sundt WJ, Farrugia G, Camilleri M, Singh S, Grover M. Prevalence, Risk Factors, and Outcomes of Irritable Bowel Syndrome After Infectious Enteritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology* 2017; 152: 1042-1054.e1 [PMID: 28069350 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.12.039]
- 19 Bai T, Xu Z, Xia P, Feng Y, Liu B, Liu H, Chen Y, Yan G, Lv B, Yan Z, Dai N, Long Y, Wei W, Shi Z, Li X, Fang X, Gao H, Qi L, Hou X. The Short-Term Efficacy of Bifidobacterium Quadruple Viable Tablet in Patients With Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome: Potentially Mediated by Metabolism Rather Than Diversity Regulation. *Am J Gastroenterol* 2023; 118: 1256-1267 [PMID: 36717369 DOI: 10.14309/ajg.0000000000002147]
- 20 Maharshak N, Ringel Y, Katibian D, Lundqvist A, Sartor RB, Carroll IM, Ringel-Kulka T. Fecal and Mucosa-Associated Intestinal Microbiota in Patients with Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome. *Dig Dis Sci* 2018; 63: 1890-1899 [PMID: 29777439 DOI: 10.1007/s10620-018-5086-4]
- 21 Hou Y, Dong L, Lu X, Shi H, Xu B, Zhong W, Ma L, Wang S, Yang C, He X, Zhao Y, Wang S. Distinctions Between Fecal and Intestinal Mucosal Microbiota in Subgroups of Irritable Bowel Syndrome. *Dig Dis Sci* 2022; 67: 5580-5592 [PMID: 35879512 DOI: 10.1007/s10620-022-07588-4]
- 22 Pittayanon R, Lau JT, Yuan Y, Leontiadis GI, Tse F, Surette M, Moayyedi P. Gut Microbiota in Patients With Irritable Bowel Syndrome-A Systematic Review. *Gastroenterology* 2019; 157: 97-108 [PMID: 30940523 DOI: 10.1053/j.gastro.2019.03.049]
- 23 El-Salhy M, Winkel R, Casen C, Hausken T, Gilja OH, Hatlebakk JG. Efficacy of Fecal Microbiota Transplantation for Patients With Irritable Bowel Syndrome at 3 Years After Transplantation. *Gastroenterology* 2022; 163: 982-994.e14 [PMID: 35709830 DOI: 10.1053/j.gastro.2022.06.020]
- 24 Pozuelo M, Panda S, Santiago A, Mendez S, Accarino A, Santos J, Guarner F, Azpiroz F, Manichanh C. Reduction of butyrate- and methane-producing microorganisms in patients with Irritable Bowel Syndrome. *Sci Rep* 2015; 5: 12693 [PMID: 26239401 DOI: 10.1038/srep12693]
- 25 杭露, 周盐, 孟杨杨, 冯雅, 王殷姝, 袁建业. 短链脂肪酸与肠易激综合征关系的研究进展. *世界华人消化杂志* 2021 29; 1102-1109 [DOI: 10.11569/wjcd.v29.i19.1102]
- 26 Pimentel M, Lin HC, Enayati P, van den Burg B, Lee HR, Chen JH, Park S, Kong Y, Conklin J. Methane, a gas produced by enteric bacteria, slows intestinal transit and augments small intestinal contractile activity. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 290: G1089-G1095 [PMID: 16293652 DOI: 10.1152/ajpgi.00574.2004]
- 27 Villanueva-Millan MJ, Leite G, Wang J, Morales W, Parodi G, Pimentel ML, Barlow GM, Mathur R, Rezaie A, Sanchez M, Ayyad S, Cohrs D, Chang C, Rashid M, Hosseini A, Fiorentino A, Weitsman S, Chuang B, Chang B, Pichetshote N, Pimentel M. Methanogens and Hydrogen Sulfide Producing Bacteria Guide Distinct Gut Microbe Profiles and Irritable Bowel Syndrome Subtypes. *Am J Gastroenterol* 2022; 117: 2055-2066 [PMID: 36114762 DOI: 10.14309/ajg.0000000000001997]
- 28 李宁宁, 王智凤, 费贵军, 朱丽明, 陈伟光, 李晓青, 郑家驹, 柯美云, 方秀才. 氢气结合甲烷气呼气试验检测肠易激综合征患者小肠细菌过度生长. *胃肠病学和肝病杂志* 2015; 24: 683-687 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2015.06.012]
- 29 De Palma G, Lynch MD, Lu J, Dang VT, Deng Y, Jury J, Umeh G, Miranda PM, Pigrau Pastor M, Sidani S, Pinto-Sanchez MI,

- Philip V, McLean PG, Hagelsieb MG, Surette MG, Bergonzelli GE, Verdu EF, Britz-McKibbin P, Neufeld JD, Collins SM, Bercik P. Transplantation of fecal microbiota from patients with irritable bowel syndrome alters gut function and behavior in recipient mice. *Sci Transl Med* 2017; 9 [PMID: 28251905 DOI: 10.1126/scitranslmed.aaf6397]
- 30 Margolis KG, Cryan JF, Mayer EA. The Microbiota-Gut-Brain Axis: From Motility to Mood. *Gastroenterology* 2021; 160: 1486-1501 [PMID: 33493503 DOI: 10.1053/j.gastro.2020.10.066]
- 31 张孝静, 潘飞, 杨云生, 彭丽华. 微生物-肠-脑轴研究与肠易激综合征. *胃肠病学和肝病杂志* 2022; 31: 481-486 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2022.05.001]
- 32 Mertsalmi TH, Aho VTE, Pereira PAB, Paulin L, Pekkonen E, Auvinen P, Scheperjans F. More than constipation - bowel symptoms in Parkinson's disease and their connection to gut microbiota. *Eur J Neurol* 2017; 24: 1375-1383 [PMID: 28891262 DOI: 10.1111/ene.13398]
- 33 Rao J, Xie R, Lin L, Jiang J, Du L, Zeng X, Li G, Wang C, Qiao Y. Fecal microbiota transplantation ameliorates gut microbiota imbalance and intestinal barrier damage in rats with stress-induced depressive-like behavior. *Eur J Neurosci* 2021; 53: 3598-3611 [PMID: 33742731 DOI: 10.1111/ejn.15192]
- 34 Rao J, Qiao Y, Xie R, Lin L, Jiang J, Wang C, Li G. Fecal microbiota transplantation ameliorates stress-induced depression-like behaviors associated with the inhibition of glial and NLRP3 inflammasome in rat brain. *J Psychiatr Res* 2021; 137: 147-157 [PMID: 33677218 DOI: 10.1016/j.jpsychires.2021.02.057]
- 35 Li N, Wang Q, Wang Y, Sun A, Lin Y, Jin Y, Li X. Fecal microbiota transplantation from chronic unpredictable mild stress mice donors affects anxiety-like and depression-like behavior in recipient mice via the gut microbiota-inflammation-brain axis. *Stress* 2019; 22: 592-602 [PMID: 31124390 DOI: 10.1080/10253890.2019.1617267]
- 36 Liu S, Guo R, Liu F, Yuan Q, Yu Y, Ren F. Gut Microbiota Regulates Depression-Like Behavior in Rats Through the Neuroendocrine-Immune-Mitochondrial Pathway. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2020; 16: 859-869 [PMID: 32280227 DOI: 10.2147/NDT.S243551]
- 37 Sharon G, Cruz NJ, Kang DW, Gandal MJ, Wang B, Kim YM, Zink EM, Casey CP, Taylor BC, Lane CJ, Bramer LM, Isem NG, Hoyt DW, Noecker C, Sweredoski MJ, Moradian A, Borenstein E, Jansson JK, Knight R, Metz TO, Lois C, Geschwind DH, Krajmalnik-Brown R, Mazmanian SK. Human Gut Microbiota from Autism Spectrum Disorder Promote Behavioral Symptoms in Mice. *Cell* 2019; 177: 1600-1618.e17 [PMID: 31150625 DOI: 10.1016/j.cell.2019.05.004]
- 38 Zhang M, Chu Y, Meng Q, Ding R, Shi X, Wang Z, He Y, Zhang J, Liu J, Zhang J, Yu J, Kang Y, Wang J. A quasi-paired cohort strategy reveals the impaired detoxifying function of microbes in the gut of autistic children. *Sci Adv* 2020; 6 [PMID: 33087359 DOI: 10.1126/sciadv.aba3760]
- 39 Liang Y, Cui L, Gao J, Zhu M, Zhang Y, Zhang HL. Gut Microbial Metabolites in Parkinson's Disease: Implications of Mitochondrial Dysfunction in the Pathogenesis and Treatment. *Mol Neurobiol* 2021; 58: 3745-3758 [PMID: 33825149 DOI: 10.1007/s12035-021-02375-0]
- 40 Wallen ZD, Demirkan A, Twa G, Cohen G, Dean MN, Standaert DG, Sampson TR, Payami H. Metagenomics of Parkinson's disease implicates the gut microbiome in multiple disease mechanisms. *Nat Commun* 2022; 13: 6958 [PMID: 36376318 DOI: 10.1038/s41467-022-34667-x]
- 41 Botschuijver S, Roeselers G, Levin E, Jonkers DM, Welting O, Heinsbroek SEM, de Weerd HH, Boekhout T, Fornai M, Masclee AA, Schuren FHJ, de Jonge WJ, Seppen J, van den Wijngaard RM. Intestinal Fungal Dysbiosis Is Associated With Visceral Hypersensitivity in Patients With Irritable Bowel Syndrome and Rats. *Gastroenterology* 2017; 153: 1026-1039 [PMID: 28624575 DOI: 10.1053/j.gastro.2017.06.004]
- 42 Koloski NA, Jones M, Talley NJ. Evidence that independent gut-to-brain and brain-to-gut pathways operate in the irritable bowel syndrome and functional dyspepsia: a 1-year population-based prospective study. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 44: 592-600 [PMID: 27444264 DOI: 10.1111/apt.13738]
- 43 Pinto-Sanchez MI, Ford AC, Avila CA, Verdu EF, Collins SM, Morgan D, Moayyedi P, Bercik P. Anxiety and Depression Increase in a Stepwise Manner in Parallel With Multiple FGIDs and Symptom Severity and Frequency. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 1038-1048 [PMID: 25964226 DOI: 10.1038/ajg.2015.128]
- 44 Raskov H, Burcharth J, Pommergaard HC, Rosenberg J. Irritable bowel syndrome, the microbiota and the gut-brain axis. *Gut Microbes* 2016; 7: 365-383 [PMID: 27472486 DOI: 10.1080/19490976.2016.1218585]
- 45 Black CJ, Ford AC. Global burden of irritable bowel syndrome: trends, predictions and risk factors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020; 17: 473-486 [PMID: 32296140 DOI: 10.1038/s41575-020-0286-8]
- 46 Hernandez LL, Limesand SW, Collier JL, Horseman ND, Collier RJ. The bovine mammary gland expresses multiple functional isoforms of serotonin receptors. *J Endocrinol* 2009; 203: 123-131 [PMID: 19654143 DOI: 10.1677/JOE-09-0187]
- 47 Liu N, Sun S, Wang P, Sun Y, Hu Q, Wang X. The Mechanism of Secretion and Metabolism of Gut-Derived 5-Hydroxytryptamine. *Int J Mol Sci* 2021; 22 [PMID: 34360695 DOI: 10.3390/ijms22157931]
- 48 Bulbring E, Lin RC. The effect of intraluminal application of 5-hydroxytryptamine and 5-hydroxytryptophan on peristalsis; the local production of 5-HT and its release in relation to intraluminal pressure and propulsive activity. *J Physiol* 1958; 140: 381-407 [PMID: 13514713 DOI: 10.1113/jphysiol.1958.sp005940]
- 49 Kerckhoffs AP, ter Linde JJ, Akkermans LM, Samsom M. SERT and TPH-1 mRNA expression are reduced in irritable bowel syndrome patients regardless of visceral sensitivity state in large intestine. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 302: G1053-G1060 [PMID: 22323131 DOI: 10.1152/ajpgi.00153.2011]
- 50 Foley S, Garsed K, Singh G, Duroudier NP, Swan C, Hall IP, Zaitoun A, Bennett A, Marsden C, Holmes G, Walls A, Spiller RC. Impaired uptake of serotonin by platelets from patients with irritable bowel syndrome correlates with duodenal immune activation. *Gastroenterology* 2011; 140: 1434-43.e1 [PMID: 21315720 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.01.052]
- 51 Faure C, Patey N, Gauthier C, Brooks EM, Mawe GM. Serotonin signaling is altered in irritable bowel syndrome with diarrhea but not in functional dyspepsia in pediatric age patients. *Gastroenterology* 2010; 139: 249-258 [PMID: 20303355 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.03.032]
- 52 Hata T, Asano Y, Yoshihara K, Kimura-Todani T, Miyata N, Zhang XT, Takakura S, Aiba Y, Koga Y, Sudo N. Regulation of gut luminal serotonin by commensal microbiota in mice. *PLoS One* 2017; 12: e0180745 [PMID: 28683093 DOI: 10.1371/journal.pone.0180745]
- 53 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]
- 54 Fung TC, Vuong HE, Luna CDG, Pronovost GN, Aleksandrova AA, Riley NG, Vavilina A, McGinn J, Rendon T, Forrest LR, Hsiao EY. Intestinal serotonin and fluoxetine exposure modulate bacterial colonization in the gut. *Nat Microbiol* 2019; 4: 2064-2073 [PMID: 31477894 DOI: 10.1038/s41564-019-0540-4]
- 55 Reigstad CS, Salmonson CE, Rainey JF 3rd, Szurszewski JH, Linden DR, Sonnenburg JL, Farrugia G, Kashyap PC. Gut microbes promote colonic serotonin production through an effect of short-chain fatty acids on enterochromaffin cells. *FASEB*

- J 2015; 29: 1395-1403 [PMID: 25550456 DOI: 10.1096/fj.14-259598]
- 56 Sugiyama Y, Mori Y, Nara M, Kotani Y, Nagai E, Kawada H, Kitamura M, Hirano R, Shimokawa H, Nakagawa A, Minami H, Gotoh A, Sakanaka M, Iida N, Koyanagi T, Katayama T, Okamoto S, Kurihara S. Gut bacterial aromatic amine production: aromatic amino acid decarboxylase and its effects on peripheral serotonin production. *Gut Microbes* 2022; 14: 2128605 [PMID: 36217238 DOI: 10.1080/19490976.2022.2128605]
- 57 Zhai L, Huang C, Ning Z, Zhang Y, Zhuang M, Yang W, Wang X, Wang J, Zhang L, Xiao H, Zhao L, Asthana P, Lam YY, Chow CFW, Huang JD, Yuan S, Chan KM, Yuan CS, Lau JY, Wong HLX, Bian ZX. Ruminococcus gnavus plays a pathogenic role in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome by increasing serotonin biosynthesis. *Cell Host Microbe* 2023; 31: 33-44.e5 [PMID: 36495868 DOI: 10.1016/j.chom.2022.11.006]
- 58 Gu Y, Wang C, Qin X, Zhou B, Liu X, Liu T, Xie R, Liu J, Wang B, Cao H. Saccharomyces boulardii, a yeast probiotic, inhibits gut motility through upregulating intestinal serotonin transporter and modulating gut microbiota. *Pharmacol Res* 2022; 181: 106291 [PMID: 35690329 DOI: 10.1016/j.phrs.2022.106291]
- 59 Chen M, Ruan G, Chen L, Ying S, Li G, Xu F, Xiao Z, Tian Y, Lv L, Ping Y, Cheng Y, Wei Y. Neurotransmitter and Intestinal Interactions: Focus on the Microbiota-Gut-Brain Axis in Irritable Bowel Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 13: 817100 [PMID: 35250873 DOI: 10.3389/fendo.2022.817100]
- 60 Strandwitz P. Neurotransmitter modulation by the gut microbiota. *Brain Res* 2018; 1693: 128-133 [PMID: 29903615 DOI: 10.1016/j.brainres.2018.03.015]
- 61 Pokusaeva K, Johnson C, Luk B, Uribe G, Fu Y, Oezguen N, Matsunami RK, Lugo M, Major A, Mori-Akiyama Y, Hollister EB, Dann SM, Shi XZ, Engler DA, Savidge T, Versalovic J. GABA-producing Bifidobacterium dentium modulates visceral sensitivity in the intestine. *Neurogastroenterol Motil* 2017; 29 [PMID: 27458085 DOI: 10.1111/nmo.12904]
- 62 Laroute V, Beaufrand C, Gomes P, Nouaille S, Tondereau V, Daveran-Mingot ML, Theodorou V, Eutamene H, Mercier-Bonin M, Coccagn-Bousquet M. Lactococcus lactis NCDO2118 exerts visceral antinociceptive properties in rat via GABA production in the gastro-intestinal tract. *Elife* 2022; 11 [PMID: 35727704 DOI: 10.7554/eLife.77100]
- 63 Aggarwal S, Ahuja V, Paul J. Dysregulation of GABAergic Signalling Contributes in the Pathogenesis of Diarrhea-predominant Irritable Bowel Syndrome. *J Neurogastroenterol Motil* 2018; 24: 422-430 [PMID: 29852727 DOI: 10.5056/jnm17100]
- 64 Slattery SA, Niaz O, Aziz Q, Ford AC, Farmer AD. Systematic review with meta-analysis: the prevalence of bile acid malabsorption in the irritable bowel syndrome with diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42: 3-11 [PMID: 25913530 DOI: 10.1111/apt.13227]
- 65 Zhai L, Yang W, Chen Y, Huang F, Lu L, Lin C, Huang T, Ning Z, Zhai L, Zhong LL, Lam W, Yang Z, Zhang X, Cheng C, Han L, Qiu Q, Shang X, Huang R, Xiao H, Ren Z, Chen D, Sun S, El-Nezami H, Cai Z, Lu A, Fang X, Jia W, Bian Z. A Clostridia-rich microbiota enhances bile acid excretion in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *J Clin Invest* 2020; 130: 438-450 [PMID: 31815740 DOI: 10.1172/JCI130976]
- 66 Ge X, Zhao W, Ding C, Tian H, Xu L, Wang H, Ni L, Jiang J, Gong J, Zhu W, Zhu M, Li N. Potential role of fecal microbiota from patients with slow transit constipation in the regulation of gastrointestinal motility. *Sci Rep* 2017; 7: 441 [PMID: 28348415 DOI: 10.1038/s41598-017-00612-y]
- 67 Traub RJ, Tang B, Ji Y, Pandya S, Yfantis H, Sun Y. A rat model of chronic postinflammatory visceral pain induced by deoxycholic acid. *Gastroenterology* 2008; 135: 2075-2083 [PMID: 19000677 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.08.051]
- 68 Hollister EB, Oezguen N, Chumipitazi BP, Luna RA, Weidler EM, Rubio-Gonzales M, Dahdouli M, Cope JL, Mistretta TA, Raza S, Metcalf GA, Muzny DM, Gibbs RA, Petrosino JF, Heitkemper M, Savidge TC, Shulman RJ, Versalovic J. Leveraging Human Microbiome Features to Diagnose and Stratify Children with Irritable Bowel Syndrome. *J Mol Diagn* 2019; 21: 449-461 [PMID: 31005411 DOI: 10.1016/j.jmoldx.2019.01.006]
- 69 Edwinston AL, Yang L, Peters S, Hanning N, Jeraldo P, Jagtap P, Simpson JB, Yang TY, Kumar P, Mehta S, Nair A, Breen-Lyles M, Chikkamenahalli L, Graham RP, De Winter B, Patel R, Dasari S, Kashyap P, Griffin T, Chen J, Farrugia G, Redinbo MR, Grover M. Gut microbial β -glucuronidases regulate host luminal proteases and are depleted in irritable bowel syndrome. *Nat Microbiol* 2022; 7: 680-694 [PMID: 35484230 DOI: 10.1038/s41564-022-01103-1]
- 70 Xiao L, Liu Q, Luo M, Xiong L. Gut Microbiota-Derived Metabolites in Irritable Bowel Syndrome. *Front Cell Infect Microbiol* 2021; 11: 729346 [PMID: 34631603 DOI: 10.3389/fcimb.2021.729346]
- 71 Zhang J, Song L, Wang Y, Liu C, Zhang L, Zhu S, Liu S, Duan L. Beneficial effect of butyrate-producing Lachnospiraceae on stress-induced visceral hypersensitivity in rats. *J Gastroenterol Hepatol* 2019; 34: 1368-1376 [PMID: 30402954 DOI: 10.1111/jgh.14536]
- 72 Sun YY, Li M, Li YY, Li LX, Zhai WZ, Wang P, Yang XX, Gu X, Song LJ, Li Z, Zuo XL, Li YQ. The effect of Clostridium butyricum on symptoms and fecal microbiota in diarrhea-dominant irritable bowel syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Sci Rep* 2018; 8: 2964 [PMID: 29445178 DOI: 10.1038/s41598-018-21241-z]
- 73 Ringel-Kulka T, Choi CH, Temas D, Kim A, Maier DM, Scott K, Galanko JA, Ringel Y. Altered Colonic Bacterial Fermentation as a Potential Pathophysiological Factor in Irritable Bowel Syndrome. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 1339-1346 [PMID: 26303129 DOI: 10.1038/ajg.2015.220]
- 74 Asano T, Tanaka KI, Tada A, Shimamura H, Tanaka R, Maruoka H, Mizushima T, Takenaga M. Ameliorative effect of chlorpromazine hydrochloride on visceral hypersensitivity in rats: possible involvement of 5-HT(2A) receptor. *Br J Pharmacol* 2017; 174: 3370-3381 [PMID: 28750135 DOI: 10.1111/bph.13960]
- 75 Shaidulloev IF, Sorokina DM, Sitdikov FG, Hermann A, Abdulkhakov SR, Sitdikova GF. Short chain fatty acids and colon motility in a mouse model of irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol* 2021; 21: 37 [PMID: 33499840 DOI: 10.1186/s12876-021-01613-y]
- 76 Luo M, Zhuang X, Tian Z, Xiong L. Alterations in short-chain fatty acids and serotonin in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol* 2021; 21: 14 [PMID: 33407171 DOI: 10.1186/s12876-020-01577-5]
- 77 Gargari G, Taverniti V, Gardana C, Cremon C, Canducci F, Pagano I, Barbaro MR, Bellacosa L, Castellazzi AM, Valsecchi C, Tagliacarne SC, Bellini M, Bertani L, Gambaccini D, Marchi S, Cicala M, Germanà B, Dal Pont E, Vecchi M, Ogliairi C, Fiore W, Stanghellini V, Barbara G, Guglielmetti S. Fecal Clostridiales distribution and short-chain fatty acids reflect bowel habits in irritable bowel syndrome. *Environ Microbiol* 2018; 20: 3201-3213 [PMID: 29749705 DOI: 10.1111/1462-2920.14271]
- 78 Lieberman P. The basics of histamine biology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011; 106: S2-S5 [PMID: 21277530 DOI: 10.1016/j.anai.2010.08.005]
- 79 Sohn W, Lee OY, Lee SP, Lee KN, Jun DW, Lee HL, Yoon BC, Choi HS, Sim J, Jang KS. Mast cell number, substance P and vasoactive intestinal peptide in irritable bowel syndrome with diarrhea. *Scand J Gastroenterol* 2014; 49: 43-51 [PMID: 24256141 DOI: 10.3109/00365521.2013.857712]
- 80 Grabauskas G, Wu X, Gao J, Li JY, Turgeon DK, Owyang C. Prostaglandin E(2), Produced by Mast Cells in Colon Tissues From Patients With Irritable Bowel Syndrome, Contributes to

- Visceral Hypersensitivity in Mice. *Gastroenterology* 2020; 158: 2195-2207.e6 [PMID: 32084424 DOI: 10.1053/j.gastro.2020.02.022]
- 81 Barbara G, Wang B, Stanghellini V, de Giorgio R, Cremon C, Di Nardo G, Trevisani M, Campi B, Geppetti P, Tonini M, Bunnett NW, Grundy D, Corinaldesi R. Mast cell-dependent excitation of visceral-nociceptive sensory neurons in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2007; 132: 26-37 [PMID: 17241857 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.11.039]
 - 82 De Palma G, Shimbori C, Reed DE, Yu Y, Rabbia V, Lu J, Jimenez-Vargas N, Sessenwein J, Lopez-Lopez C, Pigrau M, Jaramillo-Polanco J, Zhang Y, Baerg L, Manzar A, Pujo J, Bai X, Pinto-Sanchez MI, Caminero A, Madsen K, Surette MG, Beyak M, Lomax AE, Verdu EF, Collins SM, Vanner SJ, Bercik P. Histamine production by the gut microbiota induces visceral hyperalgesia through histamine 4 receptor signaling in mice. *Sci Transl Med* 2022; 14: eabj1895 [PMID: 35895832 DOI: 10.1126/scitranslmed.abj1895]
 - 83 Stanisor OI, van Diest SA, Yu Z, Welting O, Bekkali N, Shi J, de Jonge WJ, Boeckstaens GE, van den Wijngaard RM. Stress-induced visceral hypersensitivity in maternally separated rats can be reversed by peripherally restricted histamine-1-receptor antagonists. *PLoS One* 2013; 8: e66884 [PMID: 23776699 DOI: 10.1371/journal.pone.0066884]
 - 84 Wouters MM, Balemans D, Van Wanrooy S, Dooley J, Cibert-Goton V, Alpizar YA, Valdez-Morales EE, Nasser Y, Van Veldhoven PP, Vanbrabant W, Van der Merwe S, Mols R, Ghesquiere B, Cirillo C, Kortekaas I, Carmeliet P, Peetermans WE, Vermeire S, Rutgeerts P, Augustijns P, Hellings PW, Belmans A, Vanner S, Bulmer DC, Talavera K, Vanden Berghe P, Liston A, Boeckstaens GE. Histamine Receptor H1-Mediated Sensitization of TRPV1 Mediates Visceral Hypersensitivity and Symptoms in Patients With Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology* 2016; 150: 875-87.e9 [PMID: 26752109 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.12.034]
 - 85 Sundin J, Rangel I, Kumawat AK, Hultgren-Hörnquist E, Brummer RJ. Aberrant mucosal lymphocyte number and subsets in the colon of post-infectious irritable bowel syndrome patients. *Scand J Gastroenterol* 2014; 49: 1068-1075 [PMID: 24919810 DOI: 10.3109/00365521.2014.926982]
 - 86 Shukla R, Ghoshal U, Ranjan P, Ghoshal UC. Expression of Toll-like Receptors, Pro-, and Anti-inflammatory Cytokines in Relation to Gut Microbiota in Irritable Bowel Syndrome: The Evidence for Its Micro-organic Basis. *J Neurogastroenterol Motil* 2018; 24: 628-642 [PMID: 30347939 DOI: 10.5056/jnm18130]
 - 87 He X, Cui LH, Wang XH, Yan ZH, Li C, Gong SD, Zheng Y, Luo Z, Wang Y. Modulation of inflammation by toll-like receptor 4/ nuclear factor-kappa B in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Oncotarget* 2017; 8: 113957-113965 [PMID: 29371960 DOI: 10.18632/oncotarget.23045]
 - 88 Nozu T, Miyagishi S, Nozu R, Takakusaki K, Okumura T. Altered colonic sensory and barrier functions by CRF: roles of TLR4 and IL-1. *J Endocrinol* 2018; 239: 241-252 [PMID: 30139928 DOI: 10.1530/JOE-18-0441]
 - 89 Mallaret G, Lashermes A, Meleine M, Boudieu L, Barbier J, Aissouni Y, Gelot A, Chassaing B, Gewirtz AT, Ardid D, Carvalho FA. Involvement of toll-like receptor 5 in mouse model of colonic hypersensitivity induced by neonatal maternal separation. *World J Gastroenterol* 2022; 28: 3903-3916 [PMID: 36157543 DOI: 10.3748/wjg.v28.i29.3903]
 - 90 Anitha M, Vijay-Kumar M, Sitaraman SV, Gewirtz AT, Srinivasan S. Gut microbial products regulate murine gastrointestinal motility via Toll-like receptor 4 signaling. *Gastroenterology* 2012; 143: 1006-16.e4 [PMID: 22732731 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.06.034]
 - 91 Gao J, Xiong T, Grabauskas G, Owyang C. Mucosal Serotonin Reuptake Transporter Expression in Irritable Bowel Syndrome Is Modulated by Gut Microbiota Via Mast Cell-Prostaglandin E2. *Gastroenterology* 2022; 162: 1962-1974.e6 [PMID: 35167867 DOI: 10.1053/j.gastro.2022.02.016]
 - 92 顾湘. 具核梭杆菌参与肠易激综合征肠道菌群失调和内脏高敏感发生的相关机制研究. 博士 2020 [DOI: 10.27272/d.cnki.gshdu.2020.004083]
 - 93 Johnsen PH, Hilpüsch F, Cavanagh JP, Leikanger IS, Kolstad C, Valle PC, Goll R. Faecal microbiota transplantation versus placebo for moderate-to-severe irritable bowel syndrome: a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, single-centre trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018; 3: 17-24 [PMID: 29100842 DOI: 10.1016/S2468-1253(17)30338-2]
 - 94 Lahtinen P, Jalanka J, Hartikainen A, Mattila E, Hillilä M, Punkkinen J, Koskenpato J, Anttila VJ, Tillonen J, Satokari R, Arkkila P. Randomised clinical trial: faecal microbiota transplantation versus autologous placebo administered via colonoscopy in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 51: 1321-1331 [PMID: 32343000 DOI: 10.1111/apt.15740]
 - 95 Holster S, Lindqvist CM, Repsilber D, Salonen A, de Vos WM, König J, Brummer RJ. The Effect of Allogenic Versus Autologous Fecal Microbiota Transfer on Symptoms, Visceral Perception and Fecal and Mucosal Microbiota in Irritable Bowel Syndrome: A Randomized Controlled Study. *Clin Transl Gastroenterol* 2019; 10: e00034 [PMID: 31009405 DOI: 10.14309/ctg.0000000000000034]
 - 96 Hamazaki M, Sawada T, Yamamura T, Maeda K, Mizutani Y, Ishikawa E, Furune S, Yamamoto K, Ishikawa T, Kakushima N, Furukawa K, Ohno E, Honda T, Kawashima H, Ishigami M, Nakamura M, Fujishiro M. Fecal microbiota transplantation in the treatment of irritable bowel syndrome: a single-center prospective study in Japan. *BMC Gastroenterol* 2022; 22: 342 [PMID: 35836115 DOI: 10.1186/s12876-022-02408-5]
 - 97 El-Salhy M, Hatlebakk JG, Gilja OH, Bråthen Kristoffersen A, Hausken T. Efficacy of faecal microbiota transplantation for patients with irritable bowel syndrome in a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Gut* 2020; 69: 859-867 [PMID: 31852769 DOI: 10.1136/gutjnl-2019-319630]
 - 98 Holvoet T, Joossens M, Vázquez-Castellanos JF, Christiaens E, Heyerick L, Boelens J, Verhasselt B, van Vlierberghe H, De Vos M, Raes J, De Looze D. Fecal Microbiota Transplantation Reduces Symptoms in Some Patients With Irritable Bowel Syndrome With Predominant Abdominal Bloating: Short- and Long-term Results From a Placebo-Controlled Randomized Trial. *Gastroenterology* 2021; 160: 145-157.e8 [PMID: 32681922 DOI: 10.1053/j.gastro.2020.07.013]
 - 99 Yau YK, Su Q, Xu Z, Tang W, Ching JYL, Mak JWY, Cheung CP, Fung M, Ip M, Chan PKS, Wu JCY, Chan FKL, Ng SC. Randomised clinical trial: Faecal microbiota transplantation for irritable bowel syndrome with diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 2023; 58: 795-804 [PMID: 37667968 DOI: 10.1111/apt.17703]
 - 100 Halkjær SI, Christensen AH, Lo BZS, Browne PD, Günther S, Hansen LH, Petersen AM. Faecal microbiota transplantation alters gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome: results from a randomised, double-blind placebo-controlled study. *Gut* 2018; 67: 2107-2115 [PMID: 29980607 DOI: 10.1136/gutjnl-2018-316434]
 - 101 Aroniadis OC, Brandt LJ, Oneto C, Feuerstadt P, Sherman A, Wolkoff AW, Kassam Z, Sadovsky RG, Elliott RJ, Budree S, Kim M, Keller MJ. Faecal microbiota transplantation for diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019; 4: 675-685 [PMID: 31326345 DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30198-0]
 - 102 邢寒阳, 陈东风, 但凤. 粪菌移植治疗肠易激综合征的疗效: Meta分析. *胃肠病学和肝病杂志* 2022; 31: 1234-1240 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2022.11.006]
 - 103 Nanjing consensus on methodology of washed microbiota transplantation. *Chin Med J (Engl)* 2020; 133: 2330-2332 [PMID: 32701590 DOI: 10.1097/CM9.0000000000000954]

- 104 Cammarota G, Ianiro G, Tilg H, Rajilić-Stojanović M, Kump P, Satokari R, Sokol H, Arkkila P, Pintus C, Hart A, Segal J, Aloï M, Masucci L, Molinaro A, Scaldaferri F, Gasbarrini G, Lopez-Sanroman A, Link A, de Groot P, de Vos WM, Högenauer C, Malfertheiner P, Mattila E, Milosavljević T, Nieuwdorp M, Sanguinetti M, Simren M, Gasbarrini A; European FMT Working Group. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut* 2017; 66: 569-580 [PMID: 28087657 DOI: 10.1136/gutjnl-2016-313017]
- 105 Cammarota G, Ianiro G, Kelly CR, Mullish BH, Allegretti JR, Kassam Z, Putignani L, Fischer M, Keller JJ, Costello SP, Sokol H, Kump P, Satokari R, Kahn SA, Kao D, Arkkila P, Kuijper EJ, Vehreschild MJG, Pintus C, Lopetuso L, Masucci L, Scaldaferri F, Terveer EM, Nieuwdorp M, López-Sanroman A, Kupcinskis J, Hart A, Tilg H, Gasbarrini A. International consensus conference on stool banking for faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut* 2019; 68: 2111-2121 [PMID: 31563878 DOI: 10.1136/gutjnl-2019-319548]
- 106 Kump P, Wurm P, Gröchenig HP, Wenzl H, Petritsch W, Halwachs B, Wagner M, Stadlbauer V, Eherer A, Hoffmann KM, Deutschmann A, Reich G, Reiter L, Slawitsch P, Gorkiewicz G, Högenauer C. The taxonomic composition of the donor intestinal microbiota is a major factor influencing the efficacy of faecal microbiota transplantation in therapy refractory ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 47: 67-77 [PMID: 29052237 DOI: 10.1111/apt.14387]
- 107 Fuentes S, Rossen NG, van der Spek MJ, Hartman JH, Huuskonen L, Korpela K, Salojärvi J, Aalvink S, de Vos WM, D'Haens GR, Zoetendal EG, Ponsioen CY. Microbial shifts and signatures of long-term remission in ulcerative colitis after faecal microbiota transplantation. *ISME J* 2017; 11: 1877-1889 [PMID: 28398347 DOI: 10.1038/ismej.2017.44]
- 108 Mizuno S, Masaoka T, Naganuma M, Kishimoto T, Kitazawa M, Kurokawa S, Nakashima M, Takeshita K, Suda W, Mimura M, Hattori M, Kanai T. Bifidobacterium-Rich Fecal Donor May Be a Positive Predictor for Successful Fecal Microbiota Transplantation in Patients with Irritable Bowel Syndrome. *Digestion* 2017; 96: 29-38 [PMID: 28628918 DOI: 10.1159/000471919]
- 109 Wilson BC, Vatanen T, Cutfield WS, O'Sullivan JM. The Super-Donor Phenomenon in Fecal Microbiota Transplantation. *Front Cell Infect Microbiol* 2019; 9: 2 [PMID: 30719428 DOI: 10.3389/fcimb.2019.00002]
- 110 郭世强, 刘春林, 吴清念, 张晓樵. 粪菌移植治疗感染后肠易激综合征的临床疗效. *临床药物治疗杂志* 2021; 19: 63-66 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-3384.2021.12.014]
- 111 王纯. 粪菌移植治疗帕金森病患者肠易激综合征样症状的有效性和安全性的临床研究. 硕士 2021 [DOI: 10.27001/d.cnki.gtjyu.2021.000112]
- 112 中华医学会肠外肠内营养学分会, 中国国际医疗保健促进交流会加速康复外科分会, 中国微生态治疗创新联盟, 上海预防医学会微生态专业委员会. 菌群移植途径的选择与建立临床应用中国专家共识. *中华胃肠外科杂志* 2020; 23: 14-20 [DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20200420-00228]
- 113 傅伟强, 黄才斌. 粪菌移植治疗腹泻型肠易激综合征研究进展. *实用临床医学* 2022; 23: 122-127 [DOI: 10.13764/j.cnki.lcsy.2022.03.035]
- 114 Schmidt TSB, Li SS, Maistrenko OM, Akanni W, Coelho LP, Dolai S, Fullam A, Glazek AM, Hercog R, Herrema H, Jung F, Kandels S, Orakov A, Thielemann R, von Stetten M, Van Rossum T, Benes V, Borody TJ, de Vos WM, Ponsioen CY, Nieuwdorp M, Bork P. Drivers and determinants of strain dynamics following fecal microbiota transplantation. *Nat Med* 2022; 28: 1902-1912 [PMID: 36109636 DOI: 10.1038/s41591-022-01913-0]
- 115 Ianiro G, Punčochář M, Karcher N, Porcari S, Armanini F, Asnicar F, Beghini F, Blanco-Míguez A, Cumbo F, Manghi P, Pinto F, Masucci L, Quaranta G, De Giorgi S, Sciumè GD, Bibbò S, Del Chierico F, Putignani L, Sanguinetti M, Gasbarrini A, Valles-Colomer M, Cammarota G, Segata N. Variability of strain engraftment and predictability of microbiome composition after fecal microbiota transplantation across different diseases. *Nat Med* 2022; 28: 1913-1923 [PMID: 36109637 DOI: 10.1038/s41591-022-01964-3]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



肠道菌群与胃癌: 致癌还是治癌?

张雅楠, 崔曼莉, 张灵敏, 路宁, 权昕, 殷坤, 李安娜, 张明鑫

张雅楠, 权昕, 殷坤, 李安娜, 西安医学院 陕西省西安市 710000

张雅楠, 崔曼莉, 张灵敏, 路宁, 张明鑫, 西安医学院第一附属医院消化内科 陕西省西安市 710077

张雅楠, 主要从事肠道菌群与消化道疾病的研究。

基金项目: 陕西省重点研发计划, No. 2022JM-502和2023-YBSF-072; 陕西省自然科学基金研究计划, No. 2022JQ-980; 陕西省卫生健康科研基金, No. 2022E008.

作者贡献分布: 张雅楠、崔曼莉、张灵敏、路宁主要负责文献的收集与初稿的撰写; 张雅楠、权昕、殷坤、李安娜负责文章图表的制作; 张明鑫负责文稿的审核。

通讯作者: 张明鑫, 主任医师, 博士, 710077, 西安市莲湖区丰镐西路48号, 西安医学院第一附属医院消化内科. zmx3115@163.com

收稿日期: 2023-10-07

修回日期: 2023-10-28

接受日期: 2023-11-03

在线出版日期: 2023-11-28

Gut microbiota in gastric cancer: A determinant of etiology or a therapeutic approach?

Ya-Nan Zhang, Man-Li Cui, Ling-Min Zhang, Ning Lu, Xin Quan, Kun Yin, An-Na Li, Ming-Xin Zhang

Ya-Nan Zhang, Xin Quan, Kun Yin, An-Na Li, Xi'an Medical University, Xi'an 710000, Shaanxi Province, China

Ya-Nan Zhang, Man-Li Cui, Ling-Min Zhang, Ning Lu, Ming-Xin Zhang, Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an 710077, Shaanxi Province, China

Supported by: Shaanxi Province Key Research and Development Program, No. 2022JM-502 and No. 2023-YBSF-072; Natural Science Basic Research Plan in Shaanxi Province, No. 2022JQ-980; Provincial Health Research Foundation in Shaanxi Province, No. 2022E008.

Corresponding author: Ming-Xin Zhang, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, No. 48 Fenghao West Road,

Xi'an 710077, Shaanxi Province, China. zmx3115@163.com

Received: 2023-10-07

Revised: 2023-10-28

Accepted: 2023-11-03

Published online: 2023-11-28

Abstract

The impact of the gut microbiota on the well-being and pathology of the host has garnered growing interest. In recent times, there has been a surge in understanding the mechanistic connections between the gut microbiota and cancer, particularly in relation to the genesis, progression, and therapeutic approaches for gastric cancer. The dysbiosis of the intestinal microbiome stands as a significant determinant in the etiology of gastric cancer. Currently, a preliminary consensus exists, although the precise mechanism remains incompletely understood. As research progresses, it becomes increasingly evident that intestinal flora significantly contributes to the therapeutic approach for gastric cancer. This paper gives a comprehensive review of the impact of intestinal flora on gastric cancer, examines the role of the intestinal microbiome in the management of gastric cancer, and elucidates the potential of utilizing the intestinal microbiome as an anti-tumor therapy, with an aim to furnish a point of reference and stimulate future research endeavors.

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

Key Words: Gut microbiota; Gastric cancer; Chemotherapy; Radiotherapy; Probiotics; Fecal microbiota transplantation

Citation: Zhang YN, Cui ML, Zhang LM, Lu N, Quan X, Yin K, Li AN, Zhang MX. Gut microbiota in gastric cancer: A determinant of etiology or a therapeutic approach? *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2023; 31(22): 933-939

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i22/933.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i22.933>

摘要

肠道菌群对宿主健康和疾病的影响越来越引起人们的关注。近年来, 肠道菌群与癌症之间的机制联系有可能相关性, 包括肠道菌群在胃癌发生、发展和治疗中的作用。肠道菌群失调是胃癌的促成因素之一, 目前已有初步共识, 但其确切的作用机制尚不完全清楚。并且随着研究的深入, 肠道菌群在胃癌治疗中也发挥着重要作用。本文综述了肠道菌群对胃癌的影响, 阐述了肠道菌群对胃癌发生发展中的作用, 讨论了肠道菌群在致癌或胃癌治疗中的可能作用。旨在为今后的进一步研究提供参考和思路。

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

关键词: 肠道菌群; 胃癌; 放疗; 化疗; 益生菌; 粪便移植

核心提要: 肠道菌群及其衍生物可能通过诱导炎症、氧化应激、遗传毒性、宿主免疫应答紊乱等机制促进肿瘤的发生。此外, 肠道菌群还可能通过益生菌、粪便移植、放化疗和免疫治疗等方法来达到治疗胃癌的作用。

文献来源: 张雅楠, 崔曼莉, 张灵敏, 路宁, 权昕, 殷坤, 李安娜, 张明鑫. 肠道菌群与胃癌: 致癌还是治癌? 世界华人消化杂志 2023; 31(22): 933-939

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i22/933.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i22.933>

0 引言

肠道菌群是一个复杂的、动态的、空间异质性的生态系统^[1]。肠道菌群与宿主共生, 在动态平衡的状态下维持机体正常生理过程^[2]。但当肠道菌群发生紊乱时, 可能会影响肿瘤的发生和发展^[3]。本文综述了肠道菌群与胃癌之间的关系(图1), 一方面, 肠道菌群促进肿瘤的发生, 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)分泌的毒力因子CagA可通过CEACAM和HopQ结合的T4SS注入黏膜细胞, 促进细胞增殖, 提高肿瘤细胞转化率。此外, 从具核梭杆菌中提取的Fap2可通过与Gal-GalNac结合介导肿瘤进展, 而具核梭杆菌的OMVs也可刺激结肠上皮细胞产生TNF并触发白介素-8信号。FadA是具核梭杆菌的另一种致病因子, 可与上皮细胞上的E-钙粘蛋白相互作用, 通过β-连环蛋白信号激活NF-κB通路, 导致肿瘤发生。另一方面, 肠道菌群也可抑制肿瘤的发生, 如细菌代谢产物可增加产生IFN-γ的CD8⁺ T细胞, 增强免疫检查点抑制剂在小鼠模型中的治疗效果。而来自肠道细菌的短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFA)也可刺激杯状细胞形成黏液, 抑制NF-κB通路活化, 促进B细胞分泌IgA, 从而增强免疫反应能力。此外, 本文探讨了肠道菌群如何影响

放化疗和免疫治疗的疗效, 以及如何通过益生菌、粪便移植等参与胃癌的治疗。希望能为这方面的研究者提供新的参考和思路。

1 肠道菌群与胃癌的概述

1.1 肠道菌群 肠道菌群是一种居住在人类肠道内的微生物群落^[4]。人类肠道菌群的破坏是胃部疾病的诱发因素之一^[5]。大量的临床前研究揭示了肠道菌群在胃癌发生和发展中的作用^[6]。研究表明肠道菌群失调可以产生致癌效应菌, 通过分泌毒素损伤肠道细胞, 诱发胃肠道癌症。相反, 健康的肠道微生物群可以抑制条件致病菌的生长, 形成胃黏膜防御屏障^[7](表1)。因此, 研究不同状态下肠道菌群的组成具有重要意义^[8]。

1.2 胃癌 胃癌是全球范围内导致死亡的主要癌症之一, 是一种常见的恶性肿瘤^[9]。胃癌是由多种因素共同作用的, 其中包括肠道菌群的失调性改变。由于*H. pylori*在胃癌发生中的作用已被广泛研究, 所以本文主要讨论其他菌群失调对胃癌发生的影响^[10]。据了解, 早期胃癌患者的症状不明显, 胃癌定期筛查率低, 所以大多数患者在诊疗时已经处于进展期或晚期。所以肠道菌群与胃癌之间的关系研究是十分必要的。

2 肠道菌群促进胃癌的发展

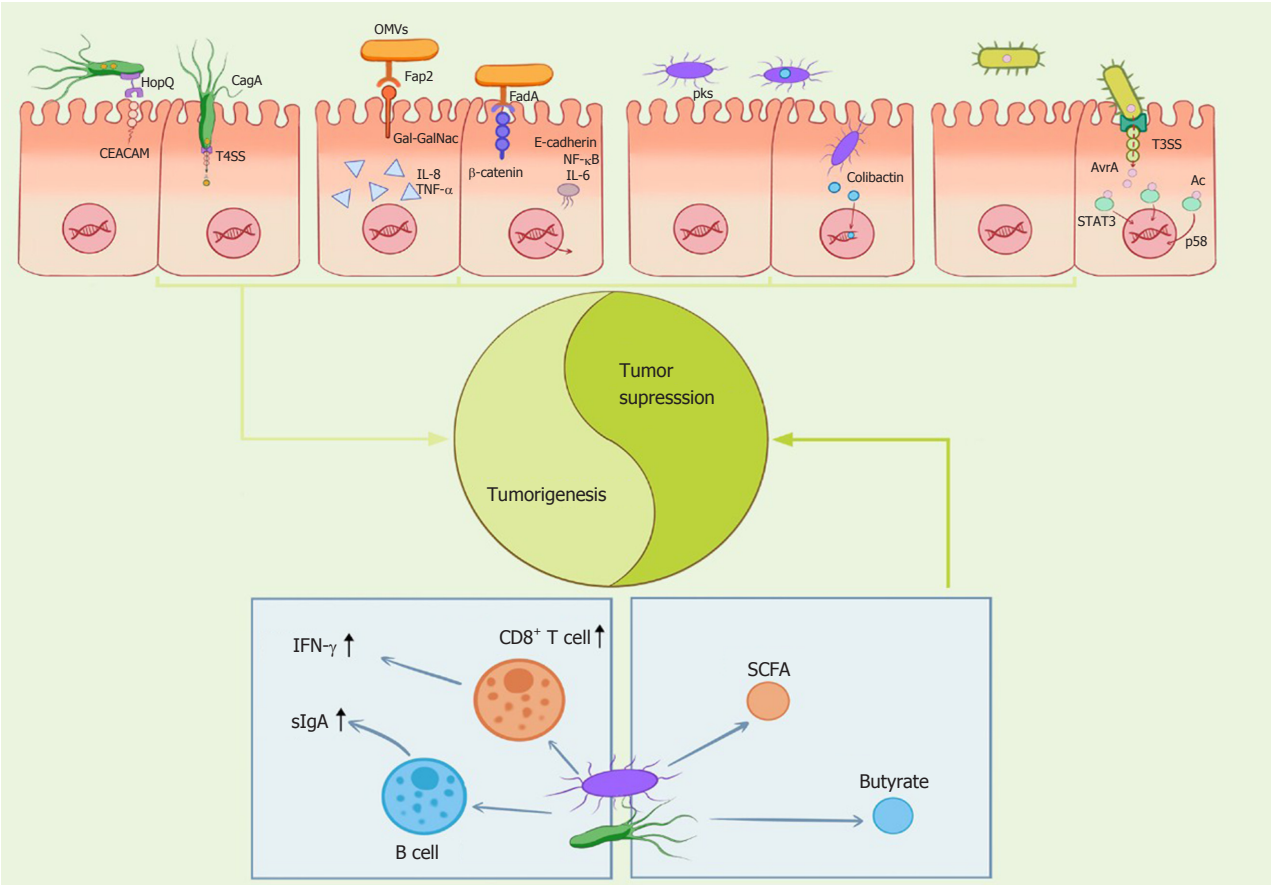
近年来, 随着新一代基因组测序等技术的广泛应用以及肠道菌群的深入研究, 初步证实了人类胃肠道中复杂的微生物在代谢、炎症和癌症进展中的关键作用^[11,12], 其中主要包括肠道菌群, 它可能通过诱导氧化应激、遗传毒性、宿主免疫应答紊乱和慢性炎症等机制促进肿瘤的发生^[8], 还可能通过激活致癌途径、破坏宿主DNA、诱发炎症来加速肿瘤的进展^[13-18]。

2.1 肠道菌群参与胃肠道稳态的调节 肠道菌群在调节胃肠道稳态方面发挥着重要作用^[19]。目前普遍认为, *H. pylori*感染、或长期服用可能影响肠道菌群的药物, 例如抗生素、质子泵抑制剂、H₂受体拮抗剂、益生菌等, 均可影响肠道菌群的变化^[20]。而肠道菌群的改变, 又可对其代谢产物、肠黏膜屏障等产生影响, 从而打破胃肠道稳态, 引起胃黏膜由健康到癌症的转变。因此, 研究不同胃黏膜状态下肠道菌群的变化对探究其可能的作用机制及指导未来的治疗具有重要意义。

2.2 肠道菌群及其衍生物促进胃癌 近年来, 随着高通量测序技术以及代谢组学等发展, 肠道菌群及其代谢产物, 如SCFAs、次级胆汁酸、乳酸和色氨酸衍生物, 可能对肿瘤的形成和进展具有广泛的影响^[21-23]。例如, 消化道内的梭状芽胞杆菌可以分解脂肪生成次级胆汁酸而致癌^[20]。肠道菌群及其代谢产物还参与了胃癌的发生。

表 1 不同种类肠道菌群在胃癌中的应用和(或)机制

菌门水平	属水平	应用/机制
<i>Firmicutes</i>	<i>Peptostreptococcus</i> , <i>Dialister</i> , <i>Mogibacterium</i>	可作为胃癌诊断的生物标志物
<i>Bacteroidetes</i>	<i>Prevotella</i> 7	作为胃癌新的生物标志物和/或预防靶点
<i>Nitrospirae</i>	<i>Nitrospira</i>	增加硝酸还原酶和亚硝酸还原酶的功能, 促进胃的恶性转化
<i>Lactococcus</i>	<i>Veillonella</i> , <i>Fusobacterium</i>	乳酸水平的升高增加了碳水化合物的消化和吸收
Genus <i>Streptococcus</i>	<i>Peptostreptococcus</i> , <i>Prevotella</i>	能量代谢和含氮化合物浓度增加
<i>Streptococcus</i>	<i>Peptostreptococcus</i> , <i>Lactobacillus</i>	代谢模式改变, 免疫系统功能紊乱
<i>Lactobacillus</i>	<i>Streptococcus</i> , <i>Acinetobacter</i>	增加的代谢物如氨基酸, 碳水化合物和碳水化合物结合物



DOI: 10.11569/wjcd.v31.i22.933 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 1 肠道菌群调节肿瘤发生和肿瘤抑制的机制. IL-8:白介素-8; SCFA: 短链脂肪酸.

例如, 研究发现半乳糖和氨基酸等代谢产物在胃癌患者中富集^[8]. 胃癌中的乳酸杆菌可以增加外源性乳酸, 诱导活性氧的产生, 为肿瘤细胞提供能量, 并且促进上皮-间质的转化, 从而促进胃癌细胞的生长和转移^[24]. 因此, 研究肠道菌群及其衍生物在促进胃癌机制方面具有重要意义.

2.3 肠道菌群通过介导炎症促进胃癌 肠道菌群可以通过诱导炎症或免疫抑制途径来间接发挥促肿瘤作用^[25], 例如破坏抗炎和促炎信号通路等平衡^[26]. 肠道菌群失调

可导致肠道微生态发生改变, 并且激活胃肠道黏膜中的炎症因子, 例如激活氧化应激、释放一氧化氮、产生和分泌促炎细胞因子和环氧化酶2, 来参与胃癌的进展^[6]. 此外, 特定细菌的富集也可能通过改变代谢模式, 例如增加核苷酸代谢和含氮化合物^[27,28], 来促进胃癌的发生和发展. Kwon等^[29]利用野生型无菌小鼠模型, 发现肠微生物组的移植, 是通过增加F4/80、Ki67和CD44v9/GS II凝集素的表达来诱导胃癌发生. 此外, 胃癌患者粪便脱硫弧菌属可产生H₂S, 有利于促癌炎症因子的释放^[30]. 因

表 2 不同的肠道菌群和放化疗药物之间的促进作用及可能机制

参考文献	研究类型	菌群	相关机制	结论
Li <i>et al</i> ^[37] , 2021	临床研究	乳酸杆菌、巨球形菌属	化疗药物通过作用于致病菌影响胃癌	研究表明, 乳酸杆菌及巨球形菌属与胃癌有关, 菌群水平可提高化疗疗效
Zhang <i>et al</i> ^[38] , 2021	临床研究	脆弱双歧杆菌、大肠杆菌、嗜粘杆菌、嗜血杆菌、雷克菌、普拉氏梭杆菌、梭状杆菌等	丁酸盐可通过阻断核因子 κ B信号通路, 诱导T细胞活化来防止癌变, 梭状芽孢杆菌可激活炎症反应中的细胞信号通路等	胃肠道癌症患者的粪便雷克菌丰度改变, 可能是化疗疗效的预测指标
Chen <i>et al</i> ^[39] , 2022	临床研究	拟杆菌, 放线菌, 增效菌, 厚壁菌, 梭杆菌, 变形杆菌, 疣状微生物	未提及	胃癌患者是否发生淋巴结转移和(或)接受化疗, 肠道菌群特征均有显著差异. 此外, 肠道菌群与Ki67和HER2指标相关, 可提供肠道菌群作为肿瘤预后标志物的可能性
Yuan <i>et al</i> ^[40] , 2022	临床研究	拟杆菌、普雷沃氏菌	奥沙利铂分布于肠绒毛细胞, 使其发生凋亡, 引起肠道菌群的变化, 从而进一步感染受损的粘膜并引起炎症	奥沙利铂治疗增加了拟杆菌的丰度, 降低了普雷沃氏菌的丰度. 其可能与奥沙利铂诱导的肠道损伤有关

此, 肠道菌群通过介导炎症在促肿瘤方面发挥着重要作用.

3 肠道菌群在胃癌治疗中的作用

前述研究表明^[11-19], 肠道菌群通过不同机制在肿瘤发生和发展中起着重要的作用. 并且随着研究的不断深入, 人们发现肠道菌群在胃癌预防和治疗中也具有潜在的临床价值.

3.1 肠道菌群的抗肿瘤作用 目前, 学者们主要通过益生菌、粪移植、合理应用抗生素等干预, 调节肠道菌群的组成, 从而提高抗肿瘤治疗的疗效^[31]. 益生菌作为重要的生物制剂, 在临床治疗中具有抗肿瘤作用, 但其具体机制尚不清楚^[32]. 大量研究表明^[33], 包括乳酸菌在内的益生菌不仅可以增强胃肠道健康, 而且可以预防癌症的发生. 此外, 益生菌在辅助胃癌的治疗中也发挥着重要作用. 在接受胃切除手术的胃癌患者中, 益生菌能够明显改善患者的预后, 包括降低术后发生炎症的风险、恢复肠道微生物稳态等^[34]. 而接受其他形式抗癌的患者, 应用益生菌可能会减少不良反应的发生^[35]. 粪移植则通过改变受体肠道菌群的组成, 提高肿瘤免疫治疗的疗效, 从而减轻肿瘤治疗的副作用^[36]. 例如, 已有研究证实, 接受菌群移植可逆转部分患者对PD-1疗法无响应的情况^[37]. 所以, 亟需深入探究肠道菌群如何通过益生菌、粪移植等干预来发挥抗肿瘤作用.

3.2 肠道菌群提高放疗及化疗疗效 不同肠道菌群与放化疗药物之间的促进作用及可能的机制对癌症患者的影响(表2). 肠道菌群的代谢产物, 例如SCFA、丙酸

盐、犬尿喹啉酸和吡啶-3-甲醛可保护胃癌患者免受放疗的副作用, 从而提高患者的生存率^[41]. 用万古霉素处理小鼠肠道中的产SCFA细菌, 可以增强放疗的抗肿瘤疗效^[42]. 此外, 放射治疗可引起肠道菌群的数量和丰度发生改变, 通过激活免疫细胞CD8⁺ T细胞, 增强放疗疗效. 同时会使小鼠肠道菌群中拟杆菌门丰度增加, 艰难梭菌丰度下降. 肠道中的益生菌鼠李糖乳杆菌可将肠干细胞迁移至基底部, 从而保护肠道免受辐射诱导的细胞损伤.

3.3 肠道菌群影响免疫治疗疗效 肠道菌群不仅能够通过免疫机制来预防和抑制癌症^[43], 而且能够影响肿瘤免疫治疗的疗效, 包括免疫检查点抑制剂、过继性细胞治疗等^[44]. 免疫治疗在胃癌中的潜在应用引起了广泛关注, 它通过诱导、增强或抑制免疫反应来治疗疾病^[45]. 一些研究证实, 肠道菌群及其代谢产物可能通过分泌细胞因子和增强T细胞浸润^[46,47], 对胃癌免疫治疗产生广泛的影响. 此外, 研究人员利用粪便样本测序的方法, 区分了对免疫检查点抑制剂有反应者和无反应者的群体, 并阐明了特定的微生物^[48]可能与肿瘤^[49-51]的免疫增强和免疫细胞浸润有关. 总之, 肠道菌群及其代谢产物可能影响胃癌的免疫治疗疗效.

4 总结与展望

近年来, 研究表明胃癌在很大程度上归因于肠道菌群的失调或紊乱. 肠道菌群不仅可以拮抗体内某些原癌基因的激活, 降解或清除某些致癌因子, 而且还能激发体内的某些抗肿瘤的菌群或因子. 本文综述了肠道菌群与胃

癌之间的关系, 阐明了肠道菌群促进癌症发生发展的机制, 讨论了肠道菌群可能通过益生菌、粪移植、放化疗和免疫治疗等方法治疗胃癌的作用。

肠道菌群对人类疾病和健康的影响受到了广泛的关注, 今后仍有很大的研究潜力。因此, 我们要关注肠道菌群与胃癌之间的相关性, 探究肠道菌群促进胃癌的发病机制以及在胃癌治疗中的作用, 阐明肠道菌群可作为抗肿瘤治疗的策略, 努力探寻新的治疗靶点, 促进肠道菌群在精准医疗中的转化。旨在为今后胃癌的临床治疗奠定理论基础。

5 参考文献

- Chen Y, Zhou J, Wang L. Role and Mechanism of Gut Microbiota in Human Disease. *Front Cell Infect Microbiol* 2021; 11: 625913 [PMID: 33816335 DOI: 10.3389/fcimb.2021.625913]
- 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]
- Lozupone CA, Stombaugh JL, Gordon JL, Jansson JK, Knight R. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature* 2012; 489: 220-230 [PMID: 22972295 DOI: 10.1038/nature11550]
- Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* 2012; 486: 207-214 [PMID: 22699609 DOI: 10.1038/nature11234]
- Ianiro G, Molina-Infante J, Gasbarrini A. Gastric Microbiota. *Helicobacter* 2015; 20 Suppl 1: 68-71 [PMID: 26372828 DOI: 10.1111/hel.12260]
- Liu Y, Baba Y, Ishimoto T, Gu X, Zhang J, Nomoto D, Okadome K, Baba H, Qiu P. Gut microbiome in gastrointestinal cancer: a friend or foe? *Int J Biol Sci* 2022; 18: 4101-4117 [PMID: 35844804 DOI: 10.7150/ijbs.69331]
- Xu B, Wang X, Wang H, Cao L, Ge Y, Yuan B, Gao R, Li J. Efficacy and safety of herbal formulas with the function of gut microbiota regulation for gastric and colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Front Cell Infect Microbiol* 2022; 12: 875225 [PMID: 35992176 DOI: 10.3389/fcimb.2022.875225]
- Wang M, Yang G, Tian Y, Zhang Q, Liu Z, Xin Y. The role of the gut microbiota in gastric cancer: the immunoregulation and immunotherapy. *Front Immunol* 2023; 14: 1183331 [PMID: 37457738 DOI: 10.3389/fimmu.2023.1183331]
- Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HI, van Grieken NC, Lordick F. Gastric cancer. *Lancet* 2020; 396: 635-648 [PMID: 32861308 DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31288-5]
- Kaźmierczak-Siedlecka K, Dąca A, Roviello G, Catalano M, Polom K. Interdisciplinary insights into the link between gut microbiome and gastric carcinogenesis-what is currently known? *Gastric Cancer* 2022; 25: 1-10 [PMID: 34741681 DOI: 10.1007/s10120-021-01260-y]
- Knight ZA, Tan K, Birsoy K, Schmidt S, Garrison JL, Wysocki RW, Emiliano A, Ekstrand MI, Friedman JM. Molecular profiling of activated neurons by phosphorylated ribosome capture. *Cell* 2012; 151: 1126-1137 [PMID: 23178128 DOI: 10.1016/j.cell.2012.10.039]
- Kau AL, Ahern PP, Griffin NW, Goodman AL, Gordon JL. Human nutrition, the gut microbiome and the immune system. *Nature* 2011; 474: 327-336 [PMID: 21677749 DOI: 10.1038/nature10213]
- Yang Y, Weng W, Peng J, Hong L, Yang L, Toiyama Y, Gao R, Liu M, Yin M, Pan C, Li H, Guo B, Zhu Q, Wei Q, Moyer MP, Wang P, Cai S, Goel A, Qin H, Ma Y. *Fusobacterium nucleatum* Increases Proliferation of Colorectal Cancer Cells and Tumor Development in Mice by Activating Toll-Like Receptor 4 Signaling to Nuclear Factor- κ B, and Up-regulating Expression of MicroRNA-21. *Gastroenterology* 2017; 152: 851-866.e24 [PMID: 27876571 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.11.018]
- Sayed IM, Sahan AZ, Venkova T, Chakraborty A, Mukhopadhyay D, Bimczok D, Beswick EJ, Reyes VE, Pinchuk I, Sahoo D, Ghosh P, Hazra TK, Das S. *Helicobacter pylori* infection downregulates the DNA glycosylase NEIL2, resulting in increased genome damage and inflammation in gastric epithelial cells. *J Biol Chem* 2020; 295: 11082-11098 [PMID: 32518160 DOI: 10.1074/jbc.RA119.009981]
- Han T, Jing X, Bao J, Zhao L, Zhang A, Miao R, Guo H, Zhou B, Zhang S, Sun J, Shi J. H. *pylori* infection alters repair of DNA double-strand breaks via SNHG17. *J Clin Invest* 2020; 130: 3901-3918 [PMID: 32538894 DOI: 10.1172/JCI125581]
- Yachida S, Mizutani S, Shiroma H, Shiba S, Nakajima T, Sakamoto T, Watanabe H, Masuda K, Nishimoto Y, Kubo M, Hosoda F, Rokutan H, Matsumoto M, Takamaru H, Yamada M, Matsuda T, Iwasaki M, Yamaji T, Yachida T, Soga T, Kurokawa K, Toyoda A, Ogura Y, Hayashi T, Hatakeyama M, Nakagama H, Saito Y, Fukuda S, Shibata T, Yamada T. Metagenomic and metabolomic analyses reveal distinct stage-specific phenotypes of the gut microbiota in colorectal cancer. *Nat Med* 2019; 25: 968-976 [PMID: 31171880 DOI: 10.1038/s41591-019-0458-7]
- Elinav E, Garrett WS, Trinchieri G, Wargo J. The cancer microbiome. *Nat Rev Cancer* 2019; 19: 371-376 [PMID: 31186547 DOI: 10.1038/s41568-019-0155-3]
- Garrett WS. The gut microbiota and colon cancer. *Science* 2019; 364: 1133-1135 [PMID: 31221845 DOI: 10.1126/science.aaw2367]
- Iizasa H, Ishihara S, Richardo T, Kanehiro Y, Yoshiyama H. Dysbiotic infection in the stomach. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 11450-11457 [PMID: 26523109 DOI: 10.3748/wjg.v21.i40.11450]
- Lu Y, Liu H, Yang K, Mao Y, Meng L, Yang L, Ouyang G, Liu W. A comprehensive update: gastrointestinal microflora, gastric cancer and gastric premalignant condition, and intervention by traditional Chinese medicine. *J Zhejiang Univ Sci B* 2022; 23: 1-18 [PMID: 35029085 DOI: 10.1631/jzus.B2100182]
- O'Keefe SJ. Diet, microorganisms and their metabolites, and colon cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016; 13: 691-706 [PMID: 27848961 DOI: 10.1038/nrgastro.2016.165]
- Jaye K, Li CG, Chang D, Bhuyan DJ. The role of key gut microbial metabolites in the development and treatment of cancer. *Gut Microbes* 2022; 14: 2038865 [PMID: 35220885 DOI: 10.1080/19490976.2022.2038865]
- Hanus M, Parada-Venegas D, Landskron G, Wielandt AM, Hurtado C, Alvarez K, Hermoso MA, López-Köstner F, De la Fuente M. Immune System, Microbiota, and Microbial Metabolites: The Unresolved Triad in Colorectal Cancer Microenvironment. *Front Immunol* 2021; 12: 612826 [PMID: 33841394 DOI: 10.3389/fimmu.2021.612826]
- Vinasco K, Mitchell HM, Kaakoush NO, Castaño-Rodríguez N. Microbial carcinogenesis: Lactic acid bacteria in gastric cancer. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer* 2019; 1872: 188309 [PMID: 31394110 DOI: 10.1016/j.bbcan.2019.07.004]
- 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]
- Wilmes P, Martin-Gallausiaux C, Ostaszewski M, Aho VTE, Novikova PV, Laczny CC, Schneider JG. The gut microbiome molecular complex in human health and disease. *Cell Host Microbe* 2022; 30: 1201-1206 [PMID: 36108612 DOI: 10.1016/j.chom.2022.08.016]

- 27 Chen XH, Wang A, Chu AN, Gong YH, Yuan Y. Mucosa-Associated Microbiota in Gastric Cancer Tissues Compared With Non-cancer Tissues. *Front Microbiol* 2019; 10: 1261 [PMID: 31231345 DOI: 10.3389/fmicb.2019.01261]
- 28 Man SM. Inflammasomes in the gastrointestinal tract: infection, cancer and gut microbiota homeostasis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018; 15: 721-737 [PMID: 30185915 DOI: 10.1038/s41575-018-0054-1]
- 29 Kwon SK, Park JC, Kim KH, Yoon J, Cho Y, Lee B, Lee JJ, Jeong H, Oh Y, Kim SH, Lee SD, Hwang BR, Chung Y, Kim JF, Nam KT, Lee YC. Human gastric microbiota transplantation recapitulates premalignant lesions in germ-free mice. *Gut* 2022; 71: 1266-1276 [PMID: 34389621 DOI: 10.1136/gutjnl-2021-324489]
- 30 Liu S, Dai J, Lan X, Fan B, Dong T, Zhang Y, Han M. Intestinal bacteria are potential biomarkers and therapeutic targets for gastric cancer. *Microb Pathog* 2021; 151: 104747 [PMID: 33484807 DOI: 10.1016/j.micpath.2021.104747]
- 31 Deng H, Fan X. [The role of intestinal microbiota in tumor occurrence, development and immunotherapy: a review]. *Sheng Wu Gong Cheng Xue Bao* 2022; 38: 2105-2119 [PMID: 35786465 DOI: 10.13345/j.cjb.210711]
- 32 Hassan H, Rompola M, Glaser AW, Kinsey SE, Phillips RS. Systematic review and meta-analysis investigating the efficacy and safety of probiotics in people with cancer. *Support Care Cancer* 2018; 26: 2503-2509 [PMID: 29704110 DOI: 10.1007/s00520-018-4216-z]
- 33 Ghosh T, Beniwal A, Semwal A, Navani NK. Mechanistic Insights Into Probiotic Properties of Lactic Acid Bacteria Associated With Ethnic Fermented Dairy Products. *Front Microbiol* 2019; 10: 502 [PMID: 30972037 DOI: 10.3389/fmicb.2019.00502]
- 34 Zheng C, Chen T, Lu J, Wei K, Tian H, Liu W, Xu T, Wang X, Wang S, Yang R, Yang Y, Liu Z, Wei H, Deng X. Adjuvant treatment and molecular mechanism of probiotic compounds in patients with gastric cancer after gastrectomy. *Food Funct* 2021; 12: 6294-6308 [PMID: 34052844 DOI: 10.1039/d1fo01375k]
- 35 Juan Z, Chen J, Ding B, Yongping L, Liu K, Wang L, Le Y, Liao Q, Shi J, Huang J, Wu Y, Ma D, Ouyang W, Tong J. Probiotic supplement attenuates chemotherapy-related cognitive impairment in patients with breast cancer: a randomised, double-blind, and placebo-controlled trial. *Eur J Cancer* 2022; 161: 10-22 [PMID: 34896904 DOI: 10.1016/j.ejca.2021.11.006]
- 36 Baruch EN, Youngster I, Ben-Betzalel G, Ortenberg R, Lahat A, Katz L, Adler K, Dick-Necula D, Raskin S, Bloch N, Rotin D, Anafi L, Avivi C, Melnichenko J, Steinberg-Silman Y, Mamtani R, Harati H, Asher N, Shapira-Frommer R, Brosh-Nissimov T, Eshet Y, Ben-Simon S, Ziv O, Khan MAW, Amit M, Ajami NJ, Barshack I, Schachter J, Wargo JA, Koren O, Markel G, Boursi B. Fecal microbiota transplant promotes response in immunotherapy-refractory melanoma patients. *Science* 2021; 371: 602-609 [PMID: 33303685 DOI: 10.1126/science.abb5920]
- 37 Li N, Bai C, Zhao L, Sun Z, Ge Y, Li X. The Relationship Between Gut Microbiome Features and Chemotherapy Response in Gastrointestinal Cancer. *Front Oncol* 2021; 11: 781697 [PMID: 35004303 DOI: 10.3389/fonc.2021.781697]
- 38 Zhang Y, Shen J, Shi X, Du Y, Niu Y, Jin G, Wang Z, Lyu J. Gut microbiome analysis as a predictive marker for the gastric cancer patients. *Appl Microbiol Biotechnol* 2021; 105: 803-814 [PMID: 33404833 DOI: 10.1007/s00253-020-11043-7]
- 39 Chen C, Shen J, Du Y, Shi X, Niu Y, Jin G, Liu Y, Shi Y, Lyu J, Lin L. Characteristics of gut microbiota in patients with gastric cancer by surgery, chemotherapy and lymph node metastasis. *Clin Transl Oncol* 2022; 24: 2181-2190 [PMID: 35794453 DOI: 10.1007/s12094-022-02875-y]
- 40 Yuan W, Xiao X, Yu X, Xie F, Feng P, Malik K, Wu J, Ye Z, Zhang P, Li X. Probiotic Therapy (BIO-THREE) Mitigates Intestinal Microbial Imbalance and Intestinal Damage Caused by Oxaliplatin. *Probiotics Antimicrob Proteins* 2022; 14: 60-71 [PMID: 33956306 DOI: 10.1007/s12602-021-09795-3]
- 41 Guo H, Chou WC, Lai Y, Liang K, Tam JW, Brickey WJ, Chen L, Montgomery ND, Li X, Bohannon LM, Sung AD, Chao NJ, Peled JU, Gomes ALC, van den Brink MRM, French MJ, Macintyre AN, Sempowski GD, Tan X, Sartor RB, Lu K, Ting JPY. Multi-omics analyses of radiation survivors identify radioprotective microbes and metabolites. *Science* 2020; 370 [PMID: 33122357 DOI: 10.1126/science.aay9097]
- 42 Uribe-Herranz M, Rafail S, Beghi S, Gil-de-Gómez L, Verginadis I, Bittinger K, Pustynnikov S, Pierini S, Perales-Linares R, Blair IA, Mesaros CA, Snyder NW, Bushman F, Koumenis C, Facciabene A. Gut microbiota modulate dendritic cell antigen presentation and radiotherapy-induced antitumor immune response. *J Clin Invest* 2020; 130: 466-479 [PMID: 31815742 DOI: 10.1172/JCI124332]
- 43 Yang L, Wang Y, Wang H. Use of immunotherapy in the treatment of gastric cancer. *Oncol Lett* 2019; 18: 5681-5690 [PMID: 31788040 DOI: 10.3892/ol.2019.10935]
- 44 Zhang X, Pan Z. Influence of microbiota on immunity and immunotherapy for gastric and esophageal cancers. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2020; 8: 206-214 [PMID: 32665852 DOI: 10.1093/gastro/goaa014]
- 45 Schupack DA, Mars RAT, Voelker DH, Abeykoon JP, Kashyap PC. The promise of the gut microbiome as part of individualized treatment strategies. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2022; 19: 7-25 [PMID: 34453142 DOI: 10.1038/s41575-021-00499-1]
- 46 Zhao LY, Mei JX, Yu G, Lei L, Zhang WH, Liu K, Chen XL, Kolat D, Yang K, Hu JK. Role of the gut microbiota in anticancer therapy: from molecular mechanisms to clinical applications. *Signal Transduct Target Ther* 2023; 8: 201 [PMID: 37179402 DOI: 10.1038/s41392-023-01406-7]
- 47 Sivan A, Corrales L, Hubert N, Williams JB, Aquino-Michaels K, Earley ZM, Benyamin FW, Lei YM, Jabri B, Alegre ML, Chang EB, Gajewski TF. Commensal Bifidobacterium promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. *Science* 2015; 350: 1084-1089 [PMID: 26541606 DOI: 10.1126/science.aac4255]
- 48 Sethi V, Vitiello GA, Saxena D, Miller G, Dudeja V. The Role of the Microbiome in Immunologic Development and its Implication For Pancreatic Cancer Immunotherapy. *Gastroenterology* 2019; 156: 2097-2115.e2 [PMID: 30768986 DOI: 10.1053/j.gastro.2018.12.045]
- 49 Helmink BA, Khan MAW, Hermann A, Gopalakrishnan V, Wargo JA. The microbiome, cancer, and cancer therapy. *Nat Med* 2019; 25: 377-388 [PMID: 30842679 DOI: 10.1038/s41591-019-0377-7]
- 50 Matson V, Fessler J, Bao R, Chongsuwan T, Zha Y, Alegre ML, Luke JJ, Gajewski TF. The commensal microbiome is associated with anti-PD-1 efficacy in metastatic melanoma patients. *Science* 2018; 359: 104-108 [PMID: 29302014 DOI: 10.1126/science.aao3290]
- 51 Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, Duong CPM, Alou MT, Daillère R, Fluckiger A, Messaoudene M, Rauber C, Roberti MP, Fidelle M, Flament C, Poirier-Colame V, Opolon P, Klein C, Iribarren K, Mondragón L, Jacquelinot N, Qu B, Ferrere G, Clémenson C, Mezquita L, Masip JR, Naltet C, Brosseau S, Kaderbhai C, Richard C, Rizvi H, Levenez F, Galleron N, Quinquin B, Pons N, Ryffel B, Minard-Colin V, Gonin P, Soria JC, Deutsch E, Loriot Y, Ghiringhelli F, Zalcman G, Goldwasser F, Escudier B, Hellmann MD, Eggermont A, Raoult D, Albiges



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

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

1 修回稿件件

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

2 稿件修改

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

3 版权

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

基于血清炎症指标、T淋巴细胞亚群、康复情况、治疗费用探究厄他培南联合甲硝唑在复杂性腹腔感染治疗中的疗效

杜海旭, 洪春霞, 喻彤

杜海旭, 洪春霞, 喻彤, 浙江大学医学院附属金华医院药学部 浙江省金华市 321000

杜海旭, 药师, 研究方向为西药.

作者贡献分布: 杜海旭负责文章拟题撰写; 洪春霞负责润色修改; 喻彤负责收集资料.

通讯作者: 杜海旭, 药师, 321000, 浙江省金华市婺城区新狮街道龙翔街268号, 浙江大学医学院附属金华医院药学部. fldfrf@163.com

收稿日期: 2023-09-21

修回日期: 2023-10-27

接受日期: 2023-11-18

在线出版日期: 2023-11-28

Ertapenem combined with metronidazole for treatment of complex abdominal infections: Efficacy and impact on serum inflammatory indicators and T lymphocyte subsets

Hai-Xu Du, Chun-Xia Hong, Tong Yu

Hai-Xu Du, Chun-Xia Hong, Tong Yu, Department of Pharmacy, Jinhua Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Hai-Xu Du, Pharmacist, Department of Pharmacy, Jinhua Hospital, Zhejiang University School of Medicine, No. 268 Longxiang Street, Xinshi Street, Wucheng District, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China. fldfrf@163.com

Received: 2023-09-21

Revised: 2023-10-27

Accepted: 2023-11-18

Published online: 2023-11-28

Abstract

BACKGROUND

Complex intra-abdominal infections (cIAIs), often associated

with abdominal trauma, have a complex etiology, are acute and severe, and have a high risk. They are an important cause of death in patients with abdominal trauma. Safe and effective treatment strategies are the factors affecting the prognosis of such patients.

AIM

To investigate the efficacy and safety of ertapenem combined with metronidazole in the treatment of cIAIs as well as the impact on serum inflammatory markers and T lymphocyte subsets, recovery status, and treatment costs.

METHODS

A total of 92 patients with cIAIs treated at our hospital from June 2021 to January 2023 were randomly divided into a control group and a study group, with 46 cases in each group. After admission, both groups received puncture drainage, continuous double-cannula irrigation, anti-infection therapy, organ function support, nutritional support, and other treatments. On this basis, the control group was treated with piperacillin/tazobactam combined with metronidazole, while the study group was treated with ertapenem combined with metronidazole. The therapeutic effects, recovery conditions, treatment costs, serum inflammatory indicators [procalcitonin (PCT), Toll-like receptor 4 (TLR-4), tumor necrosis factor- α (TNF- α), and C-reactive protein (CRP)], T lymphocyte subsets (CD3⁺, CD4⁺, and CD4⁺/CD8⁺ ratio), acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) score, sequential organ failure assessment (SOFA) score, adverse reactions, and bacterial culture results were compared between the two groups.

RESULTS

The total effective rate of the study group was 93.48%, significantly higher than that of the control group (78.26%; $P < 0.05$). After 3 d and 7 d of treatment, the levels of serum PCT, TLR-4, TNF- α , and CRP in the study group were significantly

lower and the levels of serum CD3⁺ and CD4⁺ T lymphocytes and CD4⁺/CD8⁺ ratio were significantly higher than those of the control group ($P < 0.05$). The APACHE II score and SOFA score of the study group were significantly lower than those of the control group after 3 d and 7 d of treatment ($P < 0.05$). The time to fever resolution, ICU stay duration, and hospital stay in the study group were significantly shorter than those of the control group, and the costs of drugs and other resources were less than those of the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the study group was 4.35%, significantly lower than that of the control group (17.39%; $P < 0.05$). There was no significant difference in the distribution of pathogenic bacteria between the two groups before and after treatment ($P > 0.05$).

CONCLUSION

Ertapenem combined with metronidazole is effective in the treatment of cIAIs, which can reduce inflammation, improve immune function, control disease progression, reduce the risk of organ failure, reduce the economic burden of patients, and improve treatment safety.

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

Key Words: Complex intra-abdominal infections; Metronidazole; Ertapenem; T lymphocyte subsets; Therapeutic effect; Economic burden; Procalcitonin; Toll-like receptor 4

Citation: Du HX, Hong CX, Yu T. Ertapenem combined with metronidazole for treatment of complex abdominal infections: Efficacy and impact on serum inflammatory indicators and T lymphocyte subsets. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2023; 31(22): 940-948

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i22/940.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i22.940>

摘要

背景

复杂性腹腔感染(complicated intra-abdominal infections, cIAI)与腹部创伤相关,病因复杂,病情急重,危险系数高,是导致腹部创伤患者死亡的重要原因,安全、有效的治疗策略是患者预后的影响因素。

目的

基于血清炎症指标、T淋巴细胞亚群、康复情况、治疗费用探究厄他培南联合甲硝唑在cIAI治疗中的疗效。

方法

选取2021-06/2023-01我院92例cIAI患者,随机分为对照组和研究组,各46例。两组入院后均寻找腹部感染灶,积极进行穿刺引流、双套管持续冲洗、抗感染、器官功能支持、营养支持等一系列治疗,于此基础上,对照组采用哌拉西林/他唑巴坦联合甲硝唑治疗,研究组采用厄他培南联合甲硝唑治疗。比较两组治疗效果、康复情况、治疗费用、治疗前后血清炎症指标[降钙

素原(procalcitonin, PCT)、Toll样受体4(toll-like receptor 4, TLR-4)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)]、T淋巴细胞亚群(CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺)水平、急性生理学与慢性健康状况 II (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)评分、器官功能衰竭(sequential organ failure assessment, SOFA)评分、不良反应、细菌培养结果。

结果

研究组治疗总有效率93.48%显著高于对照组78.26%($P < 0.05$);治疗3 d、7 d后研究组血清PCT、TLR-4、TNF- α 、CRP水平低于对照组,血清CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平高于对照组($P < 0.05$);研究组治疗3 d、7 d后APACHE II评分、SOFA评分低于对照组($P < 0.05$);研究组发热消退时间、ICU治疗时间、住院时间短于对照组,药品费用、其他资源费用少于对照组($P < 0.05$);研究组不良反应发生率4.35%低于对照组17.39%($P < 0.05$);两组治疗前、治疗后致病菌分布情况比较差异无统计学意义。

结论

厄他培南联合甲硝唑治疗cIAI效果显著,可减轻炎症反应,改善免疫功能,控制患者病情进展,降低器官功能衰竭风险,同时能减轻患者经济负担,提高治疗安全性。

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

关键词: 复杂性腹腔感染; 甲硝唑; 厄他培南; T淋巴细胞亚群; 治疗效果; 经济负担; 降钙素原; Toll样受体4

核心提要: 复杂性腹腔感染(complicated intra-abdominal infections, cIAI)病情复杂,且变化迅速,是导致感染性休克、脓毒症的重要原因。外科手术是临床治疗cIAI重要方案,但术后仍需辅助抗感染以提升临床疗效。临床多主张多种抗菌药物联合治疗。厄他培南与哌拉西林/他唑巴坦均为 β -内酰胺酶广谱类抗生素,对cIAI术后感染可起到较好的抑制效果。本研究选取我院92例cIAI患者,旨在进一步分析厄他培南联合甲硝唑的临床价值,以期对cIAI的临床治疗提供理论依据。

文献来源: 杜海旭,洪春霞,喻彤. 基于血清炎症指标、T淋巴细胞亚群、康复情况、治疗费用探究厄他培南联合甲硝唑在复杂性腹腔感染治疗中的疗效. *世界华人消化杂志* 2023; 31(22): 940-948

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i22/940.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i22.940>

0 引言

复杂性腹腔感染(complicated intra-abdominal infections,

cIAI)是由胆囊炎合并穿孔、阑尾穿孔、肠道外伤性穿孔等病因在腹膜腔内诱发炎症及脓肿的病理特征,其病情复杂,且变化迅速,是导致感染性休克、脓毒症的重要原因^[1,2]。有研究显示^[3],cIAI病死率较高,居ICU感染死亡因素第2位。外科手术是临床治疗cIAI重要方案,如穿刺引流、双套管持续冲洗术及腹腔镜等,虽能有效清除感染病灶,但术后仍需辅助抗感染以提升临床疗效^[4]。cIAI致病菌多是革兰阴性菌、革兰阳性菌及厌氧菌,既往采用的甲硝唑虽有较好的抑菌作用,但对于感染病菌复杂的cIAI,单独使用治疗力度不足,会导致治疗失败^[5]。此类患者临床多主张多种抗菌药物联合治疗。厄他培南与哌拉西林/他唑巴坦均为 β -内酰胺酶广谱类抗生素,对革兰阴性菌、革兰阳性菌及厌氧菌等多种菌属可起到较好的抑制效果^[6]。本研究选取我院92例cIAI患者,旨在进一步分析厄他培南联合甲硝唑的临床价值,以期对cIAI的临床治疗提供理论依据。报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 本研究采用有限元对照分析。前瞻性选取2021-06/2023-01我院92例cIAI患者,其中男42例,女50例;年龄(45-70)岁,平均 (57.5 ± 6.25) 岁。采用电脑随机法将患者分为研究组($n=46$)和对照组($n=46$)。两组基线资料间无显著差异($P>0.05$),具有可比性。见表1。本研究经本院伦理委员会审核批准,伦理批号:(2020)伦审(155)号。

诊断标准:符合2019版《中国腹腔感染诊治指南》^[7]中社区获得性cIAI的相关诊断,并经体格检查、生化指标检查、影像检查及腹腔穿刺确诊。入选条件:具备明显的cIAI手术指征,如胆囊炎合并穿孔、阑尾穿孔、肠道外伤性穿孔、急性十二指肠穿孔等;感染局限于腹腔,未出现全身扩散;腹腔引流液病原菌检测及药敏试验显示对哌拉西林/他唑巴坦、厄他培南敏感;患者或家属签署知情同意书。排除条件:脏器功能衰竭患者;合并恶性肿瘤、免疫缺陷性疾病患者;合并精神、认知障碍患者。

1.2 方法 治疗方法:(1)基础治疗:包括穿刺引流、双套管冲洗、腹腔镜手术、器官功能支持、营养支持等;(2)对照组:哌拉西林/他唑巴坦(品牌:山东瑞阳制药,规格:0.625 g,批准文号:国药准字H20133350)静脉滴注,4.5 g/次,1次/8 h;注射用甲硝唑(品牌:吉林津升制药,规格:25 mg,批准文号:国药准字H20041392)静脉滴注,0.5 g/次,1次/8 h;(3)研究组:注射用厄他培南(品牌:FAREVA Mirabel,规格:1 g,注册证号:H20150481)静脉滴注,1.5 g/次,1次/8 h;注射用甲硝唑用法用量均同对照组。两组均治疗7 d。

1.3 观察指标 (1)参照《抗菌药物临床试验技术指导原则》^[8]评估治疗效果,治愈:临床症状及体征消失,病原

学与实验室指标检查正常;显效:临床症状及体征基本消失,病原学与实验室指标基本恢复;有效:病情有所减轻,但不明显;无效:症状未改善或病情恶化。治愈、显效、有效例数计入总有效率;(2)血清炎症指标:采集患者治疗前及治疗3 d后、7 d后外周静脉血5 mL,离心15 min分离上层血清低温冰箱保存。采用半定量免疫色谱法检测血清降钙素原(procalcitonin, PCT)水平,酶联免疫法检测血清肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、Toll样受体4(toll-like receptor 4, TLR-4)水平,试剂盒均购自Alere Technologies AS;(3)血清T淋巴细胞亚群水平:采集流式细胞仪(品牌:Sysmex Partec GmbH,型号: CyFlow® Counter)检测、T淋巴细胞亚群CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺水平,并计算CD4⁺/CD8⁺;(4)采用急性生理学与慢性健康状况II^[9](acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)评分评估治疗前及治疗3 d后、7 d后病情严重程度,评分越高表示病情越严重;以器官功能衰竭^[10](sequential organ failure assessment, SOFA)评分评估患者治疗前及治疗3 d后、7 d后预后,评分越高则预后效果越差;(5)康复情况及治疗费用:记录患者发热消退时间、ICU治疗时间、住院时间、药品费用、其他资源费及治疗期间;(6)不良反应:包括、恶心/呕吐、腹泻、头痛、皮疹、静脉炎;(7)细菌培养结果:治疗前后进行药敏试验检测致病菌分布情况。

统计学处理 采用统计学软件SPSS 25.0进行数据分析,计数资料采用 χ^2 检验,以(n ,%)表示;计量资料采用重复测量方差分析,以 F 检验,进一步两两比较采用LSD- t 检验,以(mean $\pm$ SD)表示。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗效果 研究组治疗总有效率93.48%显著高于对照组78.26%($P<0.05$)。见表2。

2.2 血清PCT、TLR-4、TNF- α 、CRP水平 重复测量方差分析:血清PCT、TLR-4、TNF- α 、CRP水平组间-时间点交互作用比较,差异有统计学意义($P<0.05$);组间比较,研究组治疗3 d、7 d后血清PCT、TLR-4、TNF- α 、CRP水平低于对照组($P<0.05$);组内比较,两组治疗前、治疗3 d、7 d后血清PCT、TLR-4、TNF- α 、CRP水平呈逐渐降低趋势($P<0.05$)。见表3、图1。

2.3 血清T淋巴细胞亚群水平 重复测量方差分析:血清CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平组间-时间点交互作用比较,差异有统计学意义($P<0.05$);组间比较,研究组治疗3 d、7 d后血清CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平高于对照组($P<0.05$);组内比较,两组治疗前、治疗3 d、7 d后血清

表 1 基线资料

组别	n	年龄	性别(%)		体重指数	手术类型(%)			病情程度(%)		腹腔积液(%)		感染病因(%)		
		(mean ± SD, 岁)	男	女	(mean ± SD, kg/m ²)	穿刺引流	双套管冲洗	腹腔镜手术	中轻度	重度	是	否	革兰阴性菌	革兰阳性菌	厌氧菌
研究组	46	56.95 ± 6.28	19(41.30)	27(58.70)	23.18 ± 1.29	24(52.17)	15(32.61)	7(15.22)	38(82.61)	8(17.39)	13(28.26)	33(71.74)	16(34.78)	23(50.00)	7(15.22)
对照组	46	58.13 ± 6.19	23(50.00)	23(50.00)	23.51 ± 1.43	23(50.00)	14(30.43)	9(19.57)	35(76.09)	11(23.91)	17(36.96)	29(63.04)	18(39.13)	20(43.48)	8(17.39)
χ^2/t		0.908		0.701	1.162		0.306		0.597		0.791			0.394	
P		0.367		0.403	0.248		0.858		0.440		0.374			0.821	

表 2 治疗效果[n(%)]

组别	n	无效	有效	显效	治愈	总有效
研究组	46	3(6.52)	10(21.74)	13(28.26)	20(43.48)	43(93.48)
对照组	46	10(21.74)	11(23.91)	10(21.74)	15(32.61)	36(78.26)
χ^2						4.390
P						0.036

表 3 血清PCT、TLR-4、TNF- α 、CRP水平(mean ± SD)

指标	组别	n	治疗前	治疗3 d后	治疗7 d后
PCT(ng/L)	研究组	46	15.12 ± 3.04	4.93 ± 1.61	0.51 ± 0.12
	对照组	46	14.76 ± 2.85	6.18 ± 1.87	0.89 ± 0.26
	组间			$F = 8.492, P < 0.001$	
	时间			$F = 29.584, P < 0.001$	
	组间-时间交互			$F = 13.511, P < 0.001$	
TLR-4(μ g/L)	研究组	46	49.26 ± 8.57	37.15 ± 4.46	35.34 ± 3.81
	对照组	46	48.62 ± 8.19	39.72 ± 4.71	37.26 ± 4.03
	组间			$F = 5.139, P = 0.007$	
	时间			$F = 25.839, P < 0.001$	
	组间-时间交互			$F = 7.288, P < 0.001$	
TNF- α (ng/L)	研究组	46	67.39 ± 10.58	32.41 ± 7.08	25.14 ± 6.32
	对照组	46	65.87 ± 10.23	40.46 ± 8.25	30.75 ± 6.80
	组间			$F = 8.317, P < 0.001$	
	时间			$F = 40.211, P < 0.001$	
	组间-时间交互			$F = 19.543, P < 0.001$	
CRP(mg/L)	研究组	46	58.64 ± 9.72	29.86 ± 6.15	5.39 ± 1.62
	对照组	46	57.33 ± 9.15	35.49 ± 7.22	7.41 ± 1.85
	组间			$F = 7.954, P < 0.001$	
	时间			$F = 48.936, P < 0.001$	
	组间-时间交互			$F = 22.719, P < 0.001$	

PCT: 降钙素原; TLR-4: Toll样受体4; TNF- α : 肿瘤坏死因子- α ; CRP: C反应蛋白。

CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平呈逐渐升高趋势($P < 0.05$)。见表4、图2。

2.4 APACHE II 评分、SOFA评分 重复测量方差分析: APACHE II 评分、SOFA评分组间-时间点交互作用比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 组间比较, 研究组治疗3 d、7 d后APACHE II 评分、SOFA评分低于对

照组($P < 0.05$); 组内比较, 两组治疗前、治疗3 d、7 d后APACHE II 评分、SOFA评分呈逐渐降低趋势($P < 0.05$)。见表5、图3。

2.5 康复情况及治疗费用 研究组发热消退时间、ICU治疗时间、住院时间短于对照组, 药品费用、其他资源费用少于对照组($P < 0.05$)。见表6。

表 4 血清T淋巴细胞亚群水平(mean ± SD)

指标	组别	n	治疗前	治疗3 d后	治疗7 d后
CD3 ⁺ (%)	研究组	46	29.77 ± 3.81	40.18 ± 3.93	46.32 ± 3.58
	对照组	46	30.25 ± 3.94	37.42 ± 3.86	41.26 ± 3.76
	组间		F = 7.186, P < 0.001		
	时间		F = 29.753, P < 0.001		
	组间-时间交互		F = 12.755, P < 0.001		
CD4 ⁺ (%)	研究组	46	27.42 ± 5.36	36.64 ± 5.01	38.17 ± 4.85
	对照组	46	28.10 ± 5.53	34.26 ± 5.31	35.69 ± 5.11
	组间		F = 4.981, P = 0.037		
	时间		F = 27.543, P < 0.001		
	组间-时间交互		F = 7.148, P < 0.001		
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	研究组	46	1.07 ± 0.25	1.51 ± 0.26	1.58 ± 0.29
	对照组	46	1.10 ± 0.27	1.38 ± 0.29	1.45 ± 0.26
	组间		F = 7.288, P < 0.001		
	时间		F = 19.432, P < 0.001		
	组间-时间交互		F = 9.385, P < 0.001		

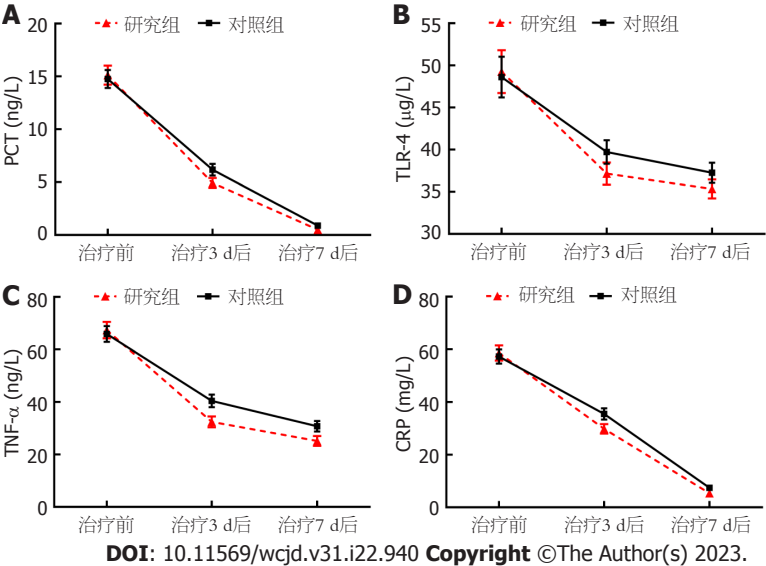


图 1 血清PCT、TLR-4、TNF-α、CRP水平变化折线图。A: 两组治疗前后血清PCT水平变化折线图; B: 两组治疗前后血清TLR-4水平变化折线图; C: 两组治疗前后血清TNF-α水平变化折线图; D: 两组治疗前后血清CRP水平变化折线图。PCT: 降钙素原; TLR-4: Toll样受体4; TNF-α: 肿瘤坏死因子-α; CRP: C反应蛋白。

2.6 不良反应 研究组不良反应发生率4.35%低于对照组17.39%($P < 0.05$)。见表7。

2.7 细菌培养结果 研究组46例患者治疗前分离出59株致病菌, 治疗7 d后分离出9株致病菌; 对照组46例患者治疗前分离出57株致病菌, 治疗7 d后分离出20株致病菌。两组治疗前、治疗后致病菌分布情况比较差异无统计学意义; 治疗后两组病菌分布均较治疗前改善($P < 0.05$)。见表8。

3 讨论

腹腔感染是常见的感染性疾病, 多因坏死型炎症、消化

道外伤、不洁外科手术所致, 依据感染范围分布可分为cIAI与非复杂性腹腔感染。cIAI病情较为严重, 临床治疗难度较大, 既往临床常采用手术联合抗生素治疗, 其中手术能快速清除积液, 改善腹腔环境, 联合抗生素以发挥抗菌作用, 提高临床疗效。但抗菌药物使用过量或不当, 极易出现耐药性, 对患者预后造成不利影响^[11]。因此, 合理使用抗菌药物, 对治疗cIAI及降低病死率均起着至关重要的作用。厄他培南属于碳青霉烯类抗菌药物, 抗菌谱广, 尤其对产超广谱β-内酰胺酶的革兰阴性菌具有较高的敏感性, 被多个权威指南推荐用于重度感染一线治疗药物^[12,13]。为了探究厄他培南治疗cIAI的临床价值,

表 5 APACHE II 评分、SOFA评分(mean ± SD, 分)

指标	组别	n	治疗前	治疗3 d后	治疗7 d后
APACHE II	研究组	46	7.52 ± 2.16	3.67 ± 0.88	2.15 ± 0.64
	对照组	46	7.18 ± 2.04	4.81 ± 0.95	3.28 ± 0.87
	组间		$F = 7.311, P < 0.001$		
	时间		$F = 20.294, P < 0.001$		
	组间-时间交互		$F = 10.858, P < 0.001$		
SOFA	研究组	46	10.26 ± 2.35	4.16 ± 0.97	2.43 ± 0.70
	对照组	46	9.71 ± 2.11	5.20 ± 1.12	3.61 ± 0.85
	组间		$F = 8.253, P < 0.001$		
	时间		$F = 22.779, P < 0.001$		
	组间-时间交互		$F = 11.082, P < 0.001$		

APACHE II: 急性生理学及慢性健康状况 II; SOFA: 器官功能衰竭。

表 6 康复情况及治疗费用(mean ± SD)

组别	n	发热消退时间(d)	ICU治疗时间(d)	住院时间(d)	药品费用(元)	其他资源费用(元)
研究组	46	7.18 ± 2.06	9.74 ± 2.23	14.62 ± 2.58	5813.74 ± 489.67	546.82 ± 87.64
对照组	46	9.42 ± 2.51	11.36 ± 2.75	16.37 ± 2.79	7891.26 ± 623.51	591.45 ± 95.13
t		4.679	3.103	3.123	17.773	2.340
P		<0.001	0.003	0.002	<0.001	0.022

ICU: 重症监护室。

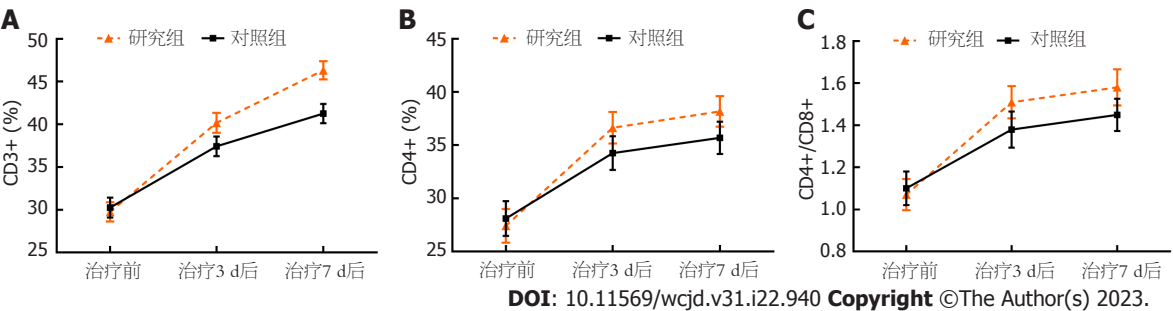


图 2 血清T淋巴细胞亚群水平变化折线图. A: 两组治疗前后血清CD3⁺水平变化折线图; B: 两组治疗前后血清CD4⁺水平变化折线图; C: 两组治疗前后血清CD4⁺/CD8⁺水平变化折线图。

本研究通过不同用药方案对治疗效果进行对比观察,并积极探索对血清PCT、TLR-4的影响。

本研究结果显示,研究组治疗总有效率显著高于对照组($P < 0.05$),发热消退时间、ICU治疗时间、住院时间短于对照组,药品费用、其他资源费用少于对照组($P < 0.05$),可见厄他培南联合甲硝唑治疗cIAI能获得更佳的治疗效果,可有效缩短患者康复进程,减轻经济负担。现阶段关于厄他培南与哌拉西林/他唑巴坦在cIAI治疗中的研究较少,仅张璐莹等^[14]研究显示,厄他培南治疗cIAI的有效率为60.8%,高于哌拉西林/他唑巴坦的53.2%,而本研究结果治疗有效率与既往研究存在差异,考虑原

因可能在于:本研究采用联合用药方案以及用药剂量存在差异。

另外,本研究还显示,研究组不良反应发生率4.35%低于对照组17.39%($P < 0.05$),说明厄他培南联合甲硝唑这一方案具有更高的安全性。与对照组相比,研究组之所以能够获得更佳的治疗效果与较少的不良反应,原因在于厄他培南对β-内酰胺酶的稳定性较好,合理使用耐药率低,能够有效清除体内细菌,降低内毒素和炎症因子水平^[15]。尽管如此,在用药过程中,临床医生仍需密切关注不良反应发生情况,并需加强管理措施,当不良反应发生后能够及时对症处理。

表 7 不良反应[n(%)]

组别	n	恶心/呕吐	腹泻	头痛	皮疹	静脉炎	合计
研究组	46	1(2.17)	1(2.17)	0(0.00)	0(0.00)	1(2.17)	2(4.35) ^a
对照组	46	3(6.52)	2(4.35)	1(2.17)	1(2.17)	2(4.35)	8(17.39) ^a
χ^2							4.039
P							0.045

^a: 部分患者同时发生两种不良反应, 已合并计算。

表 8 细菌培养结果[n(%)]

时间	组别	鲍曼不动杆菌	肺炎克雷伯菌	大肠埃希菌	铜绿假单胞菌	屎肠球菌	产气肠杆菌	金黄色葡萄球菌	其他
治疗前	研究组	14(30.43)	11(23.91)	9(19.57)	6(13.04)	5(10.87)	4(8.70)	4(8.70)	6(13.04)
	对照组	13(28.26)	10(21.74)	7(15.22)	8(17.59)	4(8.70)	5(10.87)	3(6.52)	7(15.22)
	χ^2				1.028				
	P				0.994				
治疗7 d后	研究组	3(6.52)	2(4.35)	2(4.35)	1(2.17)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
	对照组	6(13.04)	5(10.87)	3(6.52)	3(6.52)	2(4.35)	1(2.17)	0(0.00)	0(0.00)
	χ^2				3.482				
	P				0.626				

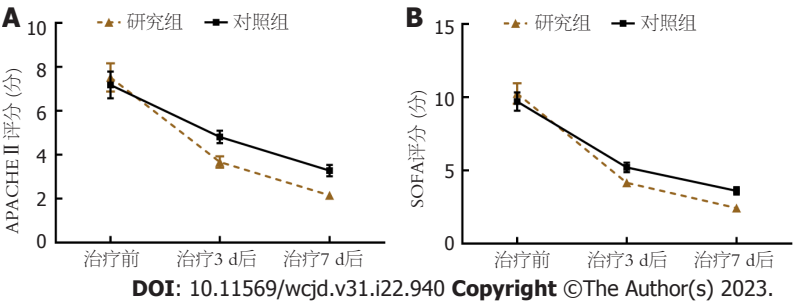


图 3 APACHE II 评分、SOFA 评分变化折线图。A: 两组治疗前后 APACHE II 评分变化折线图; B: 两组治疗前后 SOFA 评分变化折线图。APACHE II: 急性生理学及慢性健康状况 II; SOFA: 器官功能衰竭。

cIAI 会引起全身炎症反应, 导致器官功能衰竭, 使病死率增高, 因此临床常采用广谱类抗生素进行抗感染治疗, 以尽快清除细菌感染, 改善患者治疗结局^[16]。内毒素是细菌致病启动因子, 一旦接触巨噬细胞会导致 TNF- α 等炎性因子大量释放, 诱发全身炎症反应^[17]。PCT 是反映机体炎症程度的指标蛋白, CRP 是反应细菌感染程度的反应蛋白。TLR-4 是一种跨膜蛋白, 与腹腔感染严重程度及预后密切相关^[18]。因此, TNF- α 、PCT、CRP、TLR-4 动态变化不仅与机体炎症反应程度相关, 且能反映患者预后。本研究显示, 研究组治疗 3 d、7 d 后血清 PCT、TLR-4、TNF- α 、CRP 水平低于对照组 ($P<0.05$), 可见厄他培南联合甲硝唑在清除内毒素、降低炎性因子水平方面更具优势。机体感染会造成患者免疫功能发生变化, 尤其是重症感染患者 CD4⁺T 淋巴细胞和抗原细胞凋亡可导致抗体水平降低, 从而引发免疫功能紊乱, 加重器官

功能损伤^[19,20]。本研究显示, 研究组治疗 3 d、7 d 后血清 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平高于对照组 ($P<0.05$), 提示厄他培南联合甲硝唑可有效改善机体免疫功能。这是因为厄他培南抗菌谱覆盖革兰阴性菌、革兰阳性菌及厌氧菌, 具有抗菌谱广、耐 β -内酰胺酶、杀菌能力强的特点, 能够快速消除体内细菌, 从而促进身体较快恢复, 使机体免疫功能得到较快改善, 更有助于控制和减轻感染。这也是本研究中研究组器官功能衰竭风险更小、疾病进展控制更好的重要因素。本研究还显示, 研究组治疗 3 d、7 d 后 APACHE II 评分、SOFA 评分低于对照组 ($P<0.05$), 可见相较于哌拉西林/他唑巴坦, 采用厄他培南联合甲硝唑在抑制 cIAI 病情进展, 改善患者预后方面更具优势。此外, 细菌培养结果显示, 治疗后两组致病菌分布情况均较治疗前明显改善, 且研究组有四种致病菌未检测出, 而对照组有两种致病菌未检测出, 提示厄他培

南联合甲硝唑抗菌能力更强,但两组间无显著差异,可能以样本量有关。

4 结论

综上所述,厄他培南联合甲硝唑治疗cIAI疗效更显著,可有效控制病情,减轻炎症反应,改善患者免疫功能,有助于促进病情恢复,降低器官功能衰竭风险,同时能减轻患者经济负担,提高治疗安全性。但目前临床关于此类研究较少,选取样本量有限,治疗结果会出现偏倚,随着治疗方案的推广,后续有待选取大样本量做进一步分析。

文章亮点

实验背景

复杂性腹腔感染(complicated intra-abdominal infections, cIAI)病情较为严重,临床治疗难度较大,既往临床常采用手术联合抗生素治疗,其中手术能快速清除积液,改善腹腔环境,联合抗生素以发挥抗菌作用,提高临床疗效。但抗菌药物使用过量或不当,极易出现耐药性,对患者预后造成不利影响。因此,合理使用抗菌药物,对治疗cIAI及降低病死率均起着至关重要的作用。

实验动机

厄他培南与哌拉西林/他唑巴坦均为 β -内酰胺酶广谱类抗生素,对cIAI术后感染可起到较好的抑制效果。本研究选取我院92例cIAI患者,旨在进一步分析厄他培南联合甲硝唑的临床价值,以期对cIAI的临床治疗提供理论依据。

实验目标

本研究为了探究厄他培南治疗cIAI的临床价值,通过不同用药方案对治疗效果进行对比观察,并积极探索对血清降钙素原(procalcitonin, PCT)、Toll样受体4(toll-like receptor 4, TLR-4)的影响。

实验方法

选取2021-06/2023-01我院92例cIAI患者,随机分为对照组和研究组,两组入院后均予以一系列对症支持治疗,于此基础上,对照组采用哌拉西林/他唑巴坦联合甲硝唑治疗,研究组采用厄他培南联合甲硝唑治疗。比较两组治疗效果、康复情况、治疗费用、治疗前后血清炎症指标、T淋巴细胞亚群、APACHE II评分、SOFA评分、不良反应、细菌培养结果的差异。

实验结果

厄他培南联合甲硝唑治疗cIAI效果显著,可减轻炎症反

应,改善免疫功能,控制患者病情进展,降低器官功能衰竭风险,同时能减轻患者经济负担,提高治疗安全性。应用厄他培南联合甲硝唑治疗cIAI从临床和实验证明是有效的,而且通过治疗疗效、血清[PCT、TLR-4、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)]水平、治疗费用、T淋巴细胞亚群、APACHE II评分、SOFA评分、不良反应探讨了作用机制,设计合理,数据详实。

实验结论

厄他培南联合甲硝唑治疗cIAI效果显著,可减轻炎症反应,改善免疫功能,控制患者病情进展,降低器官功能衰竭风险,同时能减轻患者经济负担,提高治疗安全性。

展望前景

厄他培南联合甲硝唑在复杂性腹腔感染治疗中疗效显著。通过综合分析血清炎症指标、T淋巴细胞亚群、康复情况及治疗费用,我们认为该治疗方案可有效缩短康复时间、降低治疗成本,设计合理,数据详实,具有较高的临床应用价值。对临床具有指导意义,对复杂性腹腔感染治疗的研究具有借鉴意义。

5 参考文献

- Ahmed S, Wilcox MH, Kirby A. Measuring outcomes in complicated intra-abdominal infections. *Curr Opin Gastroenterol* 2020; 36: 1-4 [PMID: 31567430 DOI: 10.1097/MOG.0000000000000591]
- Sartelli M, Coccolini F, Kluger Y, Agastra E, Abu-Zidan FM, Abbas AES, Ansaloni L, Adesunkanmi AK, Atanasov B, Augustin G, Bala M, Baraket O, Baral S, Biffi WL, Boermeester MA, Ceresoli M, Cerutti E, Chiara O, Cicuttin E, Chiarugi M, Coimbra R, Colak E, Corsi D, Cortese F, Cui Y, Damaskos D, De' Angelis N, Delibegovic S, Demetrashvili Z, De Simone B, de Jonge SW, Dhingra S, Di Bella S, Di Marzo F, Di Saverio S, Dogjani A, Duane TM, Enani MA, Fugazzola P, Galante JM, Gachabayov M, Ghannam W, Gkiokas G, Gomes CA, Griffiths EA, Hardcastle TC, Hecker A, Herzog T, Kabir SMU, Karamarkovic A, Khokha V, Kim PK, Kim JI, Kirkpatrick AW, Kong V, Koshy RM, Kryvoruchko IA, Inaba K, Isik A, Iskandar K, Ivatury R, Labricciosa FM, Lee YY, Leppäniemi A, Litvin A, Luppi D, Machain GM, Maier RV, Marinis A, Marmorale C, Marwah S, Mesina C, Moore EE, Moore FA, Negroi I, Olaoye I, Ordoñez CA, Ouadii M, Peitzman AB, Perrone G, Pikoulis M, Pintar T, Pipitone G, Podda M, Raşa K, Ribeiro J, Rodrigues G, Rubio-Perez I, Sall I, Sato N, Sawyer RG, Segovia Lohse H, Sganga G, Shelat VG, Stephens I, Sugrue M, Tarasconi A, Tochie JN, Tolonen M, Tomadze G, Ulrych J, Vereczkei A, Viaggi B, Gurioli C, Casella C, Pagani L, Baiocchi GL, Catena F. WSES/GAIS/SIS-E/WSIS/AAST global clinical pathways for patients with intra-abdominal infections. *World J Emerg Surg* 2021; 16: 49 [PMID: 34563232 DOI: 10.1186/s13017-021-00387-8]
- 中华医学会外科学分会; 中国研究型医院学会感染性疾病循证与转化专业委员会; 中华外科杂志编辑部. 外科常见腹腔感染多学科诊治专家共识. *中华外科杂志* 2021; 59: 161-178 [DOI: 10.3760/cma.j.cn112139-20201223-00874]
- 许婧, 张静萍. 腹腔感染治疗中抗生素使用的基本原则、争议与

- 共识. 中国实用外科杂志 2019; 39: 564-568 [DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2019.06.10]
- 5 蓝海苕, 李艳娟, 王南斗, 刘军华. 哌拉西林-他唑巴坦钠与甲硝唑联用对严重腹腔感染患者的疗效及其对炎症因子水平改善的影响. 抗感染药学 2019; 16: 1465-1467 [DOI: 10.13493/j.issn.1672-7878.2019.08-061]
- 6 Pedraza R, Kieffer N, Guzmán-Puche J, Artacho MJ, Pitart C, Hernández-García M, Vila J, Cantón R, Martínez-Martínez L. Hidden dissemination of carbapenem-susceptible OXA-48-producing *Proteus mirabilis*. *J Antimicrob Chemother* 2022; 77: 3009-3015 [PMID: 35971566 DOI: 10.1093/jac/dkac267]
- 7 中华医学会外科学分会外科感染与重症医学学组; 中国医师协会外科医师分会肠瘘外科医师专业委员会. 中国腹腔感染诊治指南(2019版). 中国实用外科杂志 2020; 40: 1-16 [DOI: 10.19538/j.cjps.issn 1005-2208.2020.01.01]
- 8 《抗菌药物临床试验技术指导原则》写作组. 抗菌药物临床试验技术指导原则. 中国临床药理学杂志 2014; 9: 844-856 [DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2014.09.030]
- 9 Hansted AK, Møller MH, Møller AM, Vester-Andersen M. APACHE II score validation in emergency abdominal surgery. A post hoc analysis of the InCare trial. *Acta Anaesthesiol Scand* 2020; 64: 180-187 [PMID: 31529462 DOI: 10.1111/aas.13476]
- 10 Matsuda J, Kato S, Yano H, Nitta G, Kono T, Ikenouchi T, Murata K, Kanoh M, Inamura Y, Takamiya T, Negi K, Sato A, Yamato T, Inaba O, Morita H, Matsumura Y, Nitta J, Yonetsu T. The Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score predicts mortality and neurological outcome in patients with post-cardiac arrest syndrome. *J Cardiol* 2020; 76: 295-302 [PMID: 32305260 DOI: 10.1016/j.jjcc.2020.03.007]
- 11 Scott LJ. Eravacycline: A Review in Complicated Intra-Abdominal Infections. *Drugs* 2019; 79: 315-324 [PMID: 30783960 DOI: 10.1007/s40265-019-01067-3]
- 12 Yoon YK, Moon C, Kim J, Heo ST, Lee MS, Lee S, Kwon KT, Kim SW; Korean Society for Antimicrobial Therapy; Korean Society of Infectious Diseases. Korean Guidelines for Use of Antibiotics for Intra-abdominal Infections in Adults. *Infect Chemother* 2022; 54: 812-853 [PMID: 36596690 DOI: 10.3947/ic.2022.0156]
- 13 Alikhan A, Sayed C, Alavi A, Alhusayen R, Brassard A, Burkhart C, Crowell K, Eisen DB, Gottlieb AB, Hamzavi I, Hazen PG, Jaleel T, Kimball AB, Kirby J, Lowes MA, Micheletti R, Miller A, Naik HB, Orgill D, Poulin Y. North American clinical management guidelines for hidradenitis suppurativa: A publication from the United States and Canadian Hidradenitis Suppurativa Foundations: Part I: Diagnosis, evaluation, and the use of complementary and procedural management. *J Am Acad Dermatol* 2019; 81: 76-90 [PMID: 30872156 DOI: 10.1016/j.jaad.2019.02.067]
- 14 张璐莹, 刘强. 厄他培南对比哌拉西林/他唑巴坦治疗复杂性腹腔感染的成本效果-分析. 中国药物评价 2017; 34: 386-389 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-3593.2017.05.018]
- 15 Academia EC, Jenrette JE, Mueller SW, McLaughlin JM. Evaluation of First-Dose, Intravenous Push Penicillins and Carbapenems in the Emergency Department. *J Pharm Pract* 2022; 35: 369-376 [PMID: 33302785 DOI: 10.1177/0897190020977758]
- 16 Surat G, Vogel U, Wiegnering A, Germer CT, Lock JF. Defining the Scope of Antimicrobial Stewardship Interventions on the Prescription Quality of Antibiotics for Surgical Intra-Abdominal Infections. *Antibiotics (Basel)* 2021; 10 [PMID: 33466628 DOI: 10.3390/antibiotics10010073]
- 17 Abu Rahma MZ, Mahran ZG, Shafik EA, Mohareb DA, Abd El-Rady NM, Mustafa MA, Khalil M, Abo-Amer YE, Abd-El salam S. The Role of Serum Procalcitonin Level as an Early Marker of Ascitic Fluid Infection in Post Hepatitic Cirrhotic Patients. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem* 2021; 20: 61-67 [PMID: 32124702 DOI: 10.2174/1871523019666200303104932].
- 18 海峰, 郭建凤, 岳柯萌, 吴超叶, 盖东和, 成伟霞. TNF α -308和TOLL样受体4基因多态性与老年胃癌根治术后腹腔感染和临床转归的关联. 中华医院感染学杂志 2022; 32: 1712-1716 [DOI: 10.11816/cn.ni.2022-211447]
- 19 刘双庆(编译), 姚咏明(审核). 免疫细胞数量和中性粒细胞/淋巴细胞比值对腹腔感染所致脓毒症患者28天病死率的预测价值. 中华烧伤与创面修复杂志 2022; 38: 300-300 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2022.03.107]
- 20 李乐, 罗苑苑, 温敏勇. 脓毒症中医证型分布、病原学特征及T淋巴细胞亚群与预后的相关性研究. 广州中医药大学学报 2023; 40: 271-277 [DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2023.02.001]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



腺垂体功能减退症误诊为胃肠炎1例

段盛蕾, 杜林柯, 郑烈

段盛蕾, 杜林柯, 郑烈, 陕西省中医医院 陕西省西安市 710003

段盛蕾, 中级职称, 主要从事中医药防治胃肠道疾病的基础和临床研究.

基金项目: 西安市科技局计划项目, No. 23YXYJ0162; 陕西省中医医院“苗圃培优”计划项目, No. 2021-07; 陕西省自然科学基金研究计划一般项目, No. 2019JM-580(面上); 陕西省中医药管理局科研项目, No. 2019-ZZ-JC010; 陕西省中医医院院级课题, No. 2018-04和No. 2021-07.

作者贡献分布: 此文章由段盛蕾收集临床资料及执笔; 郑烈负责指导修改; 段盛蕾、郑烈、杜林柯负责查找文献; 论文写作由段盛蕾、郑烈共同完成.

通讯作者: 郑烈, 副主任医师, 710003, 陕西省西安市莲湖区西华门4号, 陕西省中医医院. 492688049@qq.com

收稿日期: 2023-10-22

修回日期: 2023-11-09

接受日期: 2023-11-18

在线出版日期: 2023-11-28

Misdiagnosis of hypopituitarism as gastroenteritis: A case report

Sheng-Lei Duan, Lin-Ke Du, Lie Zheng

Sheng-Lei Duan, Lin-Ke Du, Lie Zheng, Shaanxi Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xi'an 710003, Shaanxi Province, China

Supported by: Xi'an Science and Technology Bureau Plan Project, No. 23YXYJ0162; “Nursery Cultivation” Project of Shaanxi Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, No. 2021-07; General Project of Shaanxi Provincial Natural Science Basic Research Program, No. 2019JM-580; Scientific Research Project of Traditional Chinese Medicine Administration of Shaanxi Province, No. 2019-ZZ-JC010; Hospital Project of Shaanxi Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, No. 2018-04 and No. 2021-07.

Corresponding author: Lie Zheng, Deputy Chief Physician, Shaanxi Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, No. 4 Xihuamen, Lianhu District, Xi'an 710003, Shaanxi Province, China. 492688049@qq.com

Received: 2023-10-22

Revised: 2023-11-09

Accepted: 2023-11-18

Published online: 2023-11-28

Abstract

BACKGROUND

The clinical manifestations of pituitary dysfunction are atypical, complex, and diverse, which can easily lead to misdiagnosis.

CASE SUMMARY

A 72-years-old male patient was admitted to the hospital due to “intermittent diarrhea for more than 10 years”. He has previously been diagnosed with gastroenteritis, and the efficacy of oral administration of “norfloxacin and smecta” was not satisfactory. During hospitalization, he had mental symptoms such as delayed response, drowsiness, and difficulty answering questions. Upon examination, thyroid hormone levels, sex hormone levels, and cortisol levels were significantly reduced. Pituitary magnetic resonance imaging showed empty sella and pituitary compression, indicating hypopituitarism. After receiving glucocorticoid treatment, the patient's consciousness returned to normal and his diarrhea disappeared.

CONCLUSION

The clinical manifestations of hypopituitarism are atypical, complex, and diverse, which makes it prone to misdiagnosis and missed diagnosis. If not diagnosed and treated in a timely manner, pituitary crisis may occur, endangering patients' life. Hypofunction of the pituitary gland is not uncommon in clinical practice. For patients with dry and pale skin, poor elasticity or swelling, anemia, anorexia, constipation, hair loss, fear of cold, indifferent expression, low pitch, slow response, weakness, loss of appetite, nausea, vomiting, weight loss, slow heart rate, low heart sound, decreased blood pressure, hypoglycemia, etc., hypofunction of the pituitary gland should be considered.

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing

Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Adenohypopituitarism; Gastroenteritis; Misdiagnosis

Citation: Duan SL, Du LK, Zheng L. Misdiagnosis of hypopituitarism as gastroenteritis: A case report. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(22): 949-952

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i22/949.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i22.949>

摘要

背景

腺垂体功能减退临床表现不典型, 复杂多样, 易造成误诊。

病例简介

患者, 男, 72岁, 因“间断腹泻10年余”入院, 既往诊断为胃肠炎, 口服“氟哌酸、思密达”等疗效欠佳, 住院期间出现反应迟钝、嗜睡、对答不切题等精神症状, 查甲状腺激素水平、性激素水平、皮质醇水平均明显降低, 脑垂体MR显示空泡蝶鞍、垂体受压, 诊断为腺垂体功能减退, 给予激素治疗后患者神志恢复正常, 腹泻消失。

结论

腺垂体功能减退临床表现不典型, 复杂多样, 易出现漏诊及误诊, 若诊治不及时可出现垂体危象, 危及生命。在临床中腺垂体功能减退症并不少见, 对于皮肤干燥苍白、弹性差或浮肿、贫血、纳差、便秘、毛发脱落、畏冷、表情淡漠、音调低沉、反应迟钝、虚弱无力、食欲减退、恶心、呕吐、体重减轻、心率缓慢、心音低钝、血压下降、低血糖等表现的患者要考虑是否存在腺垂体功能减退症。

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

关键词: 腺垂体功能减退症; 胃肠炎; 误诊

核心提要: 本文对1例误诊为胃肠炎的腺垂体功能减退症患者进行分析, 对该病的定义、诊断、误诊、治疗等进行总结。腺垂体功能减退症经积极完善相关检查和治疗, 预后尚可, 临床医生则应对此病加强认识, 以免漏诊、误诊。

文献来源: 段盛蕾, 杜林柯, 郑烈. 腺垂体功能减退症误诊为胃肠炎1例. 世界华人消化杂志 2023; 31(22): 949-952

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i22/949.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i22.949>

0 引言

腺垂体功能减退(hypopituitarism)是各种原因导致的腺垂

体激素分泌减少, 临床表现以甲状腺、肾上腺、性腺等靶腺功能减退和鞍区占位症状为主, 因临床症状个体差异较大, 缺乏特异性, 加之腺垂体功能减退的诊断较为复杂, 目前部分相关检测方法和确诊阈值尚无统一的标准, 故易被误诊、漏诊^[1]。本文报道我院收治的1例腺垂体功能减退症的患者, 分析其临床特点、诊治方法, 提高临床医生的正确诊断率, 以降低其误诊率, 提高抢救成功率。

1 病例简介

1.1 主诉 患者, 男, 72岁, 因“间断腹泻10年余”入院。

1.2 现病史 患者10余年无明显诱因出现腹泻, 每日3-4次, 粪质稀糊状, 外院多次查胃肠镜检查未见异常, 外院诊断为胃肠炎, 患者一直间断口服“氟哌酸、思密达”及中药汤剂治疗, 疗效欠佳。入院时症见: 腹泻, 每日可达4-5次, 质稀不成形, 伴腹胀, 畏寒怕冷, 口干, 纳眠差, 小便正常。

1.3 既往史 既往体健。

1.4 个人史和家族史 无特殊。

1.5 查体 查体: 体温35.8℃, 心率56次/分, 呼吸17次/分, 血压97/63 mmHg, 神志清, 对答切题, 查体合作, 全身皮肤巩膜无黄染, 浅表淋巴结不大, 心肺未见异常。腹平软, 未扪及明显包块。

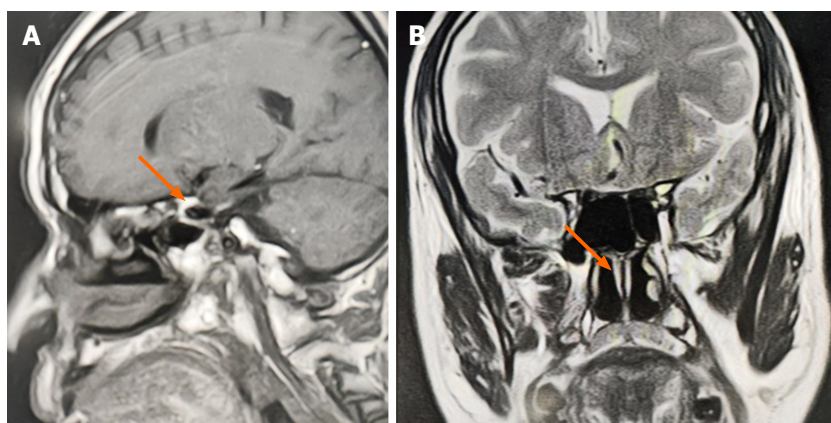
1.6 实验室及影像学检查 入院时查血尿粪常规、便培养、心电图、血凝、免疫球蛋白系列、风湿系列、ANCA、肿瘤标志物、BNP未见明显异常; 电解质: K⁺ 3.41 mmol/L。肝功: 白蛋白正常范围, 前白蛋白95 mg/L。甲功系列: T₄ 16.00 nmol/L T₃ 0.66 nmol/L, TSH正常范围, FT₄ 2.38 pmol/L、FT₃ 2.37 pmol/L。胸部CT提示慢性支气管炎伴双肺间质性改变, 上下腹部CT未见异常, 提示胸腔积液、心包积液少量。胃肠镜未见明显异常。

2 最终诊断

腺垂体功能减退, 肾上腺皮质功能减退, 甲状腺功能减退, 性腺功能减退。

3 治疗

入院后治疗以纠正电解质、营养支持、调节肠道菌群为主。排除胃肠镜检查禁忌症, 住院第3天开始口服聚乙二醇电解质散清肠, 次日行胃肠镜检查, 胃肠镜检查结束后患者突然出现反应迟钝、嗜睡、对答不切题等精神症状, 四肢肌力正常, 完善脑垂体MR检查显示空泡蝶鞍、垂体受压(图1), 肾上腺CT未见异常, 性激素测定: 雌二醇<10 pg/mL, 睾酮21.29 ng/dL, 孕酮 0.10 ng/mL, 促卵泡刺激素正常范围, 泌乳素1.44 ng/mL, 促黄体生成素 0.44 mIU/mL。皮质醇节律: 皮质醇1.57 ug/dL(早8点), 皮



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i22.949 Copyright ©The Author(s) 2023.

图1 本例脑垂体MRI. A: 矢状位T1WI; B: 冠状位T2WI. A、B图箭头所示为蝶鞍区为脑脊液充填, 垂体受压. MRI: 核磁共振成像.

质醇1.37 ug/dL(0点), 促肾上腺皮质激素14.40 pg/mL. 考虑腺垂体功能减退症, 5% GS 500 mL+氢化可的松注射液200 mg ivgtt(3 h内滴完), 之后5% GS 500 mL+氢化可的松注射液50-100 mg q6-8 h酌情给予, q4h复查电解质、血糖. 0.9% NS 400 mL+10%氯化钠130 mL输液泵22 mL/h. 住院4 d后患者病情平稳, 神志渐转清醒, 电解质正常, 激素改为醋酸泼尼松片早5 mg、晚2.5 mg口服.

4 结果和随访

出院后患者一直规律予口服生理剂量激素替代治疗, 精神可, 腹泻、腹胀等消化道症状逐渐消失, 2 mo后复查血、尿常规及肝、肾功能、电解质均未见异常, 甲状腺功能基本正常, 皮质醇10.12 ug/dL(早8点), 嘱患者内分泌科随访.

5 讨论

腺垂体功能减退症又称西蒙氏症(Simmond disease), 是指一种或多种垂体激素分泌不足或减少, 可能是由垂体或下丘脑的病变引起的. 腺垂体功能减退症仍然是一种较为罕见的疾病, 估计患病率为30-45/10万, 发病率为4-5/10万/年^[2].

腺垂体功能减退症最常见的病因为产后大出血造成垂体前叶缺血性坏死, 其他原因为垂体、颅咽管、鞍区、下丘脑附近肿瘤术后, 此外还有感染性疾病及全身性疾病. 而男性病因主要以垂体瘤多见, 多数因术后引起, 也可见于空泡蝶鞍等. 其中空泡蝶鞍是指鞍隔扩大或缺如, 鞍上蛛网膜下腔和脑脊液疝入鞍内, 可引起蝶鞍扩大, 垂体受压, 从而导致腺垂体功能减退症^[3]. 郑安锡等^[4]研究发现, 对于空泡蝶鞍患者, 即使无垂体前叶功能不全减退的临床症状, 亦或者无相应激素水平降低, 其垂体前叶激素的储备功能亦存在缺陷. 空泡蝶鞍患者

中合并垂体功能减退者为20%-50%.

腺垂体功能减退症起病隐匿, 其临床表现往往取决于其受损程度, 一般来说, 促性腺激素、生长激素、催乳素缺乏较早出现, TSH缺乏次之, 然后可伴ACTH缺乏^[5,6]. 受损50%以上才出现临床症状, 75%时症状明显, 达95%时症状较重^[7]. Asano等^[8]在研究31名腺垂体功能减退症的老年患者的临床特征, 发现低钠血症(80.6%)和低血糖症(29.0%)的患病率较高, 同时认为低钠血症对该病的早期诊断有重要价值. Tarantini等^[9]提出垂体功能减退继发性肾上腺功能不全常在早期被误诊, 高度怀疑是早期诊断的必要条件. 对于没有其他原因解释的低钠血症患者, 应始终进行血浆皮质醇水平的测定. 垂体各个内分泌轴激素的分泌各有其独自的特点, 腺垂体功能的评估需对各个内分泌轴的功能进行全面的分析. 腺垂体功能减退的诊断主要依据激素的基础水平测定和相应的激素激发试验.

腺垂体功能减退症可出现皮质醇缺乏性腹泻^[10], 由皮质醇分泌不足引起, 胃蛋白酶及胃酸分泌减少, 影响消化吸收而出现腹泻, 腹泻每日可达7-8次, 粪便呈稀糊状. Vega等^[11]报道两例患者在腹泻发作后出现意识受损和低血钠, 最后确诊腺垂体功能减退. 结合本例患者, 长期间断腹泻, 无鞍区占位及手术或放疗、颅内感染、外伤等继发因素, 目前考虑空泡蝶鞍所致的腺垂体功能减退, 入院时查电解质血钠正常, 胃肠镜清肠准备后突发意识模糊, 急查电解质血钠极低, 符合腺垂体功能减退发病的特征, 化验显示皮质醇及ACTH、甲功、性激素均明显下降, 同时结合垂体MRI结果, 考虑为空泡蝶鞍所致垂体受压而产生一系列的临床表现^[1].

此外, Napier等^[12]报道1例医生应用洛哌丁胺治疗慢性腹泻的患者时发生腺垂体功能不全的不良反应, 故当患者慢性腹泻选用止泻剂时应慎重, 避免药物引起的危

及生命的腺垂体功能不全的可能性.

6 结论

腺垂体功能减退临床表现不典型, 复杂多样, 易出现漏诊及误诊, 若诊治不及时可出现垂体危象, 危及生命. 在临床中腺垂体功能减退症并不少见, 对于皮肤干燥苍白、弹性差或浮肿、贫血、纳差、便秘、毛发脱落、畏冷、表情淡漠、音调低沉、反应迟钝、虚弱无力、食欲减退、恶心、呕吐、体重减轻、心率缓慢、心音低钝、血压下降、低血糖等表现的患者要考虑是否存在腺垂体功能减退症. 本例患者入院时查体显示低体温、心率缓慢等腺垂体功能减退症的表现, 因此每位医师在遇到此类患者时详细的病史资料一定要掌握, 以免误诊及漏诊腺垂体功能减退的诊治.

7 参考文献

- 1 Yeliosof O, Gangat M. Diagnosis and management of hypopituitarism. *Curr Opin Pediatr* 2019; 31: 531-536 [PMID: 31082937 DOI: 10.1097/MOP.0000000000000779]
- 2 Ebrahimi F, Christ E. Why do patients with hypopituitarism still present an increased mortality? *Ann Endocrinol (Paris)* 2023; 84: 285-290 [PMID: 36809815 DOI: 10.1016/j.ando.2023.02.002]
- 3 Giustina A, Aimaretti G, Bondanelli M, Buzi F, Cannavò S, Cirillo S, Colao A, De Marinis L, Ferone D, Gasperi M, Grotto S, Porcelli

- T, Ghigo E, degli Uberti E. Primary empty sella: Why and when to investigate hypothalamic-pituitary function. *J Endocrinol Invest* 2010; 33: 343-346 [PMID: 20208457 DOI: 10.1007/BF03346597]
- 4 郑安锡, 黄晓明, 袁晓东, 唐文华, 陈世平, 张瑜, 程文, 刘爽. 原发性空泡蝶鞍综合征临床分析. *重庆医科大学学报* 2012; 37: 900-902 [DOI: 10.3969/j.issn.0253-3626.2012.10.015]
- 5 Antonopoulou M, Sharma R, Farag A, Banerji MA, Karam JG. Hypopituitarism in the elderly. *Maturitas* 2012; 72: 277-285 [PMID: 22727068 DOI: 10.1016/j.maturitas.2012.05.002]
- 6 Vance ML. Hypopituitarism. *N Engl J Med* 1994; 330: 1651-1662 [PMID: 8043090 DOI: 10.1056/NEJM199406093302306]
- 7 Hypopituitarism. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 43A-44A [PMID: 24194624 DOI: 10.1210/jc.2013-v98i11-43A]
- 8 Asano T, Aoki A, Sasaki M, Ikoma A, Kakei M, Kawakami M, Ishikawa SE. Hyponatremia is the valuable manifestation for initiating diagnosis of hypopituitarism in elderly. *Endocr J* 2012; 59: 1015-1020 [PMID: 22850090 DOI: 10.1507/endocrj.ej12-0067]
- 9 Tarantini F, Fumagalli S, Boncinelli L, Cavallini MC, Mossello E, Marchionni N. Severe hyponatremia due to hypopituitarism with adrenal insufficiency: a case report. *J Endocrinol Invest* 2007; 30: 684-687 [PMID: 17923801 DOI: 10.1007/BF03347450]
- 10 Pierce M, Madison L. Evaluation and Initial Management of Hypopituitarism. *Pediatr Rev* 2016; 37: 370-376 [PMID: 27587639 DOI: 10.1542/pir.2015-0081]
- 11 Vega J, Goecke H, Carrasco A, Jensen D, Avilés C, Brusco F, González R, Santamarina M. [Hyponatremia associated to pituitary adenomas. Report of three patients]. *Rev Med Chil* 2009; 137: 1607-1612 [PMID: 20361138]
- 12 Napier C, Gan EH, Pearce SH. Loperamide-induced hypopituitarism. *BMJ Case Rep* 2016; 2016 [PMID: 27681351 DOI: 10.1136/bcr-2016-216384]

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, 则在论述的句末右上角注角码号. 如马连生^[1]报告……, 研究^[2-5]认为……; PCR方法敏感性高^[6,7]. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed, 《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献, 包括世界华人消化杂志(<http://www.wjgnet.com/1009-3079/index.jsp>)和World Journal of Gastroenterology(<http://www.wjgnet.com/1007-9327/index.jsp>). 期刊: 序号, 作者(列出全体作者). 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部), 书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页.

1 投稿总则

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

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

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

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

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

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

E-mail: wcjd@wjgnet.com

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

<https://www.wjgnet.com>

Telephone: +1-925-3991568

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

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

E-mail: wcjd@wjgnet.com

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

<https://www.wjgnet.com>

1.8 编辑部 《世界华人消化杂志》编辑部主任王金磊, 联系地址如下:

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

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

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

<http://www.wjgnet.com>

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

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

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

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

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

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

2 手稿要求

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3 手稿全文中文格式

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。

1 材料和方法

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

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。

3 讨论

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

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

4 参考文献

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

4 手稿英文摘要书写要求

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

4.2 作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名后姓;

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

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

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

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

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

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

5 手稿写作格式实例

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

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

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

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

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

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

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



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



ISSN 1009-3079

