

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2024 年 4 月 28 日 第 32 卷 第 4 期 (Volume 32 Number 4)



4/2024

ISSN 1009-3079



《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。



目次

2024年4月28日 第32卷 第4期 (总第744期)

述评

- 243 乳酸及乳酸化修饰在NAFLD中的研究进展
陈治非, 张靓, 费书珂
- 248 脾肿大在门静脉高压症外科中的地位
董伟, 褚海波
- 254 新冠疫情防控下手足口病肠道病毒的流行特征及变迁趋势
王春荣

临床研究

- 261 基于倾向性匹配的胆汁反流对胃黏膜影响及CDX2表达分析
季怡帆, 楼晓军

文献综述

- 267 巴雷特食管: 当前面临的挑战
劳上洪, 黄纪乐, 吴灵飞
- 276 肝性脊髓病的中医诊治进展
刘雯, 沈美龙, 胡秋红, 马慧慧
- 280 肠道菌群失调与疾病关系概述
王可洋, 钟雪晴

临床实践

- 285 胃癌根治术围术期血清IL-6、HBP、T淋巴亚群水平变化及预测院内感染的价值分析
毛莉莉, 孙艳, 姜文兰
- 293 HBV相关肝病患者外周血T细胞及细胞因子水平研究
刘晨瑞, 李亚萍, 王怡恺, 张雯, 郝苗, 王文俊, 李婷, 党双锁

基础研究

- 302 长链非编码RNA LINC00996通过抑制CDKN2A促进胃癌进展
程国雄, 刘明, 陈正伟, 叶巧萍

消 息

- 266 《世界华人消化杂志》正文要求
275 《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》书讯
284 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
292 《世界华人消化杂志》外文字符标准

封面故事

本刊编委陈可冀, 中国科学院院士, 教授, 主任医师, 中国中医科学院西苑医院. 中国医学科学院及中国中医科学院学部委员, 国家卫生健康委科技创新战略顾问, 中央保健委员会专家顾问组成员, 世界中医药学会联合会高级专家顾问委员会主席, 国家中医心血管病临床医学研究中心主任, 《中国中西医结合杂志》及*Chinese Journal of Integrative Medicine*杂志主编. 曾任中国科学院生物学部副主任, 世界卫生组织传统医学顾问. 首届立夫中医药学术奖; 国家科技进步奖一等奖, 二等奖; 全国杰出专业技术人才; 清宫医案配方集成获中国出版政府奖等奖项.

本期责任人

编务 吴云晓健; 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
(月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2024-04-28

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12期1632.00元

© 2024 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 32 Number 4 April 28, 2024

EDITORIAL

- 243 Role of lactic acid and lactylation in nonalcoholic fatty liver disease
Chen ZF, Zhang L, Fei SK
- 248 Role of splenomegaly in surgical treatment of portal hypertension
Dong W, Chu HB
- 254 Epidemic characteristics and changing trend of enterovirus infections in the context of prevention and control of COVID-19 epidemic
Wang CR

CLINICAL RESEARCH

- 261 Effect of bile reflux on the gastric mucosa and expression of caudal type homeobox 2: A propensity score analysis
Ji YF, Lou XJ

REVIEW

- 267 Barrett's esophagus: Current challenges in diagnosis and treatment
Lao SH, Huang JL, Wu LF
- 276 Progress in traditional Chinese medicine diagnosis and treatment of hepatic myelopathy
Liu W, Shen ML, Hu QH, Ma HH
- 280 Overview of relationship between intestinal flora imbalance and diseases
Wang KY, Zhong XQ

CLINICAL PRACTICE

- 285 Value of changes in perioperative serum interleukin-6, heparin-binding protein, and T-lymphocyte subpopulations in predicting nosocomial infections in radical gastric cancer surgery
Mao LL, Sun Y, Jiang WL
- 293 Peripheral blood T cell and cytokine levels in HBV-related liver disease patients
Liu CR, Li YP, Wang YK, Zhang W, Hao M, Wang WJ, Li T, Dang SL

BASIC RESEARCH

- 302 Long non-coding RNA LINC00996 promotes gastric cancer progression by inhibiting CDKN2A
Cheng GX, Liu M, Chen ZW, Ye QP

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 32 Number 4 April 28, 2024

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Ke-Ji Chen, Professor, Chief Physician, Academician of The China Academy of Science, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, No. 1 Xiyuan playground, Haidian District, Beijing 100091, China. kjchenvip@163.com

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Yun-Xiaojuan Wu*

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 April 28, 2024

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 1632 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2024 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.

乳酸及乳酸化修饰在NAFLD中的研究进展

陈治非, 张 靓, 费书珂

陈治非, 费书珂, 南华大学衡阳医学院, 南华大学附属第二医院肝胆胰脾外科 湖南省衡阳市 421001

张靓, 南华大学衡阳医学院, 南华大学附属第二医院风湿免疫科 湖南省衡阳市 421001

陈治非, 研究生, 主要从事肝胆胰疾病与乳酸化修饰的研究.

基金项目: 湖南省自然科学基金-部门联合基金项目, No. 2023JJ60354; 湖南省临床医疗技术创新引导项目, No. 2021SK51701.

作者贡献分布: 本文由陈治非、张靓、费书珂共同完成.

通讯作者: 费书珂, 副主任医师, 副教授, 421001, 湖南省衡阳市蒸湘区解放大道35号, 南华大学附属第二医院肝胆胰脾外科. pretender8129@hotmail.com

收稿日期: 2024-01-04

修回日期: 2024-01-31

接受日期: 2024-03-14

在线出版日期: 2024-04-28

Role of lactic acid and lactylation in nonalcoholic fatty liver disease

Zhi-Fei Chen, Liang Zhang, Shu-Ke Fei

Zhi-Fei Chen, Shu-Ke Fei, Department of Hepatic-Biliary-Pancreatic Surgery, The Second Affiliated Hospital, Hengyang Medical School, University of South China, Hengyang 421001, Hunan Province, China

Liang Zhang, Department of Rheumatology and Immunology, The Second Affiliated Hospital, Hengyang Medical School, University of South China, Hengyang 421001, Hunan Province, China

Supported by: Natural Science Foundation of Hunan Province-Department Joint Fund Project, No. 2023JJ60354; Clinical Medical Technology, Innovation Guide Project of Hunan Province, No. 2021SK51701.

Corresponding author: Shu-Ke Fei, Associate Professor, Department of Hepatic-Biliary-Pancreatic Surgery, The Second Affiliated Hospital, Hengyang Medical School, University of South China, No. 35 Jiefang Avenue, Zhengxiang District, Hengyang 421001, Hunan Province, China. pretender8129@hotmail.com

Received: 2024-01-04

Revised: 2024-01-31

Accepted: 2024-03-14

Published online: 2024-04-28

Abstract

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a disease closely related to obesity, type 2 diabetes, hypertension, hyperlipidemia, and metabolic syndrome. It includes simple steatosis, steatohepatitis, and associated liver fibrosis, which are major risk factors for end-stage liver disease and hepatocellular carcinoma. At present, the treatment of NAFLD is limited and it is still incurable. Thus, further research is required to solve the refractoriness of NAFLD. Lactic acid and lactylation are involved in inflammatory reaction, epigenetics modification, and lipid synthesis *in vivo*. Many studies have confirmed that lactic acid is closely associated with liver diseases, especially NAFLD; however, whether lactic acid can be used as an intervention target for NAFLD needs further study. This review summarizes the role of lactic acid and lactylation in the development of NAFLD and provides a new perspective for the treatment of this disease.

© **The Author(s) 2024.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Nonalcoholic fatty liver disease; Lactate acid; Lactylation; Targeted therapy

Citation: Chen ZF, Zhang L, Fei SK. Role of lactic acid and lactylation in nonalcoholic fatty liver disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2024; 32(4): 243-247

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i4/243.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v32.i4.243>

摘要

非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是一种与肥胖、2型糖尿病、高血压病、高

脂血症和代谢综合征密切相关的疾病, 包括单纯的肝脏脂肪变性、脂肪性肝炎及其相关肝纤维化, 是终末期肝病和肝细胞癌的主要危险因素。目前该病的有效治疗有限且无法治愈, 为解决NAFLD的难治性还需更深层次的研究。乳酸和乳酸化参与体内炎症反应、表观遗传学修饰、脂质合成等重要过程, 目前多项研究已证实乳酸与肝脏疾病尤其是NAFLD存在密切联系, 但乳酸能否作为NAFLD的干预靶点有待进一步研究。本文就乳酸在NAFLD发生发展中的作用进行总结, 为NAFLD的治疗提供新视角。

© The Author(s) 2024. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 非酒精性脂肪性肝病; 乳酸; 乳酸化修饰; 靶向治疗

核心提要: 非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)正在成为终末期肝病和肝细胞癌的主要病因, 乳酸和乳酸化修饰在单纯性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎及其相关肝纤维化这一系列的疾病过程中均发挥重要作用。总结其中关键靶点的作用机制, 可能有助于治疗NAFLD。

文献来源: 陈治非, 张靓, 费书珂. 乳酸及乳酸化修饰在NAFLD中的研究进展. 世界华人消化杂志 2024; 32(4): 243–247

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i4/243.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i4.243>

0 引言

非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是指除酒精和其他明确的损肝因素所致的以肝细胞内脂质过度沉积为主要特征的一类肝脏疾病发展的过程。疾病早期大量脂肪异常积聚在肝细胞内形成单纯性脂肪肝(simplistic fatty liver, SFL), 过度的脂肪堆积促进脂毒性和线粒体功能障碍, 从而引发肝细胞死亡、炎症, 使SFL进展为非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)^[1]。反复的慢性炎症刺激会导致NASH相关肝纤维化, 最终发展成肝硬化和肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)。但该病目前有效的治疗药物很少, 大部分治疗方式都是围绕运动、减轻体重和均衡饮食等方面的一般治疗^[2], 因此寻找新的治疗靶点是当前急需攻克的难题。

乳酸(lactic acid, LA)是丙酮酸无氧氧化的主要产物, 以前常被认为是缺氧条件下的代谢废物, 但越来越多的研究发现, 肿瘤和炎症疾病的组织微环境中都有高水平的LA^[3]。目前已经明确了LA有促进免疫逃逸、调节脂质代谢、参与炎症反应等生物学功能^[4]。

翻译后修饰(post-translational modifications, PTMs)是

指蛋白质在翻译后进行化学修饰, 已发现多种组蛋白修饰, 包括甲基化、乙酰化和泛素化等, 这些对基因组的修饰可以直接刺激基因转录, 调控基因表达。2019年Zhang团队^[5]报道了一种全新的修饰方式, 即LA对组蛋白H3赖氨酸残基18号位点的乳酸化修饰(H3K18la), 进一步丰富了LA在体内的生理作用。随后Cui等^[6]提出乳酸化修饰不仅能发生在组蛋白中, 还能够发生在非组蛋白上, 是生物体内广泛发生的PTMs^[7]。从此乳酸化在心肌梗死后心肌纤维修复、眼部黑色素瘤、消化道肿瘤中等疾病中的作用陆续被报道^[8–11]。

多项研究证实NAFLD以LA水平上调为特征^[12–14], LA作为机体重要的代谢产物在NAFLD的发生发展中可能起着重要作用, 但目前尚未有针对LA相关靶点的干预研究。因此, 本文旨在阐明LA相关靶点对NAFLD的作用, 提出新的NAFLD潜在治疗靶点。

1 乳酸的代谢调节作用

LA的产生主要取决于糖酵解效率, 如炎症反应、剧烈运动、肿瘤、肝细胞损伤等情况下细胞对氧气和ATP的需求超过正常供应, LA的产生会增加^[15]。积累的LA可以激活肝脏和骨骼肌细胞中的糖异生, 通过糖异生将LA转化为葡萄糖并释放到血液中, 提供额外的葡萄糖供应^[16]。还可以增加脂肪酸合成的关键酶乙酰辅酶A羧化酶的活化增强脂肪酸的合成代谢^[4]。此外, LA在脂肪组织中还起着调节细胞生理过程的重要作用。在葡萄糖摄取充足的条件下, 脂肪细胞释放的LA以自分泌/旁分泌方式发挥作用, 通过与脂肪细胞细胞表面表达的乳酸识别受体结合来抑制脂肪分解^[17]。除了直接发挥调节作用, 它还介导肠道微生物群和脂肪组织之间的代谢相互作用, 重塑并改善与肥胖相关的代谢疾病^[18]。Chen等^[19]还发现LA与减肥的机制, 在反复短暂的高强度运动小鼠模型中LA显著上调了脂肪酸合酶(fatty acid synthase, FASN)的乳酸化并抑制其活性, 从而使脂肪酸从头合成降低达到减肥的目的。

由此可见, LA在生理条件下与脂质代谢就有密切关系, 也预示着LA可能参与了NAFLD的病理性脂质蓄积与疾病进展。

2 乳酸与肝脏脂肪蓄积

SFL是NAFLD的起始阶段, SFL患者的肝脂肪变性主要是由于肝细胞中甘油三酯(triacylglycerol, TG)合成过多导致。有研究表明该TG的合成底物60%来自脂肪组织, 26%来自脂质从头脂肪合成途径(de novo lipogenesis, DNL), 15%来自高脂肪和/或高糖饮食(high-fat diet, HFD)^[20], 因此只要阻断以上三种底物来源途径就可能起到减轻SFL的作用。

2.1 LA抑制全身脂肪组织分解 G蛋白偶联受体81(G protein-coupled receptor 81, GPR81)多位于脂肪细胞表面, 是LA内源性受体, 有调节脂肪细胞发育和分化、抑制脂肪分解等功能^[21]。在能量充足的条件下, 脂肪组织将50%的代谢性葡萄糖转化为LA激活GPR81受体, 抑制外周脂肪分解^[22]。NAFLD小鼠模型中, GPR81敲除小鼠外周脂肪组织分解增多, 导致肝脏TG水平比WT小鼠高3.9倍, 使肝脏脂质积累增多, 并加剧了肝脂肪变性^[23], 而腹腔注射LA激活GPR81能有效的减少NAFLD小鼠肝脏炎症、脂肪变^[24]。理论上来说, 腹腔注射LA激活了GPR81会进一步加重外周脂肪组织的蓄积, 我们将此影响归为SFL患者激活GPR81的副作用, 但该文却未在实验中阐明LA对NAFLD小鼠全身脂肪组织的影响。

总的来说, LA是葡萄糖代谢和脂质代谢的枢纽, 对维持全身脂质稳态至关重要。虽然没有直接证据表明NAFLD患者在LA激活GPR81后对外周脂肪的影响, 但LA可以减少小鼠模型的肝脏脂肪变的效果已经得到证实。因此作者认为对于SFL患者来说, 激活GPR81需要对其肥胖程度进行评估, 瘦型的SFL患者似乎能更大获益。

2.2 LA抑制脂质从头合成途径 DNL主要发生在线粒体中, 是肝细胞中脂肪酸的主要来源。线粒体丙酮酸载体(Mitochondrial pyruvate carrier, MPC)是一种位于线粒体内膜上的载体蛋白, 起到将丙酮酸转运到线粒体中进行下游代谢的生理功能^[25], 通过抑制MPC活性可以导致丙酮酸转运异常, 从而导致线粒体内LA浓度升高。阿格列酮钾(MSDC-0602K)是一种MPC抑制剂, 目前已进入IIb期的NASH临床试验^[26]。近期的报道^[27]发现MSDC-0602K通过升高肝细胞线粒体中的LA水平影响FASN K673位点的K1a, 使FASN失活从而介导肝脏DNL途径合成脂质减少, 降低肝细胞脂质蓄积减轻SFL。

LA的产生和DNL都离不开线粒体, 目前已有针对MPC的靶向药物, 且治疗效果明确。这提示了一个方向, 是否线粒体内乳酸脱氢酶(lactic dehydrogenase, LDH)、丙酮酸脱氢酶激酶(pyruvate dehydrogenase kinase, PDHK)等类似于MPC的与LA生成有关的关键酶都能作为NAFLD的治疗靶点呢, 在未来还需更多的基础实验验证。

2.3 抑制LA转运体可以抵抗高脂饮食所致脂质蓄积 研究表明^[28], HFD会加剧肝脏脂质和LA的积累, 并损害肝脏中乳酸的清除率。单羧酸转运蛋白-1(monocarboxylate transporter 1, MCT1)在细胞膜上介导LA的跨膜耦合转运^[29]。Lengacher建立的MCT1部分敲除小鼠模型^[30]在连续HFD喂养后表现出对肝脏脂质蓄积的抵抗作用。进一步对其机制的研究发现, 肝细胞膜上较低的MCT1表达水平引起LA摄取减少, 阻止了HFD下乳酸脱氢酶B的高表达和后续的级联反应, 最终使AMPK、胆固醇调节元

件结合蛋白1受到抑制, 从而阻止肝脂肪变性^[31]。

综上所述, SFL患者通常以肥胖为特征, 对SFL患者的恶性循环可大概描述为进食HFD后导致LA积累增多, 激活脂肪细胞GPR81受体正反馈促进肥胖的发生。抑制肝细胞表面MCT1和线粒体MPC活性可能减少肝脏TG蓄积, 但关于LA激活GPR81对外周脂肪组织及肝内脂质蓄积的作用需要进一步实验去衡量。总之, LA与肝脏脂质蓄积的相关靶点对SFL有很大的治疗潜力。这些靶点可能成为未来SFL治疗的关键突破点。

3 LA与NASH和肝纤维化

LA对炎症有不同的作用。在脓毒症、类风湿性关节炎、慢性牙周炎等慢性炎症中, LA可以促进巨噬细胞高迁移率族蛋白B1的释放损伤血管内皮^[32], 可以通过激活RAF-ERK信号通路促进炎症^[33], 还能提高CD4+ T细胞增殖能力并转向促炎亚群的作用^[34]。作为NAFLD的中间过程, NASH和肝纤维化也以反复的慢性炎症损伤为特征且伴有较高的血LA水平^[35], 但LA对肝脏的慢性炎症的作用却跟其他炎症相反。Hoque等^[36]的研究发现LA可以通过GPR81信号识别抑制炎症通路TLR4/NF- κ B, 减轻肝脏炎症损伤。Gao团队^[27]也证实了高水平的LA会降低NASH小鼠血清中的各种炎症因子水平。因此针对代谢途径或LA相关受体可能是治疗肝脏慢性炎症性疾病的新的潜在疗法。

虽然LA对肝脏炎症起保护作用, 但它也有着促进NASH相关肝纤维化发生的副作用。NASH中过表达的己糖激酶2(hexokinase 2, HK2)通过上调糖酵解升高肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)内LA浓度, 促进HSC转录起始点、启动子的H3K18la修饰, 进而活化HSC促进肝纤维化。在HK2敲除的细胞实验中, 经过外源性的LA处理可以逆转敲除模型所导致的纤维化减少^[37]。由此可见, LA不仅对炎症的作用是把双刃剑, 在减轻NASH的同时可能还起着促进肝纤维化的作用, 如何寻求LA在两者间的动态平衡, 仍有待进一步的探索。

巨噬细胞(macrophage, mo)是炎症反应的基本细胞, 在组织损伤早期, 表现为M1型启动炎症清除外源威胁。后期, 极化为M2型清除凋亡细胞, 控制炎症^[38,39]。Wan^[40]和Rensen^[41]发现HFD喂养的小鼠肝脏M1型巨噬细胞数量增加, 并产生大量促炎因子。药物诱导其向M2表型极化能逆转肝脂肪变性和肝细胞凋亡, 增加肝纤维化发展的风险。因此调控巨噬细胞表型转化在NASH的进展与治疗中可能起到关键作用。近期提出的巨噬细胞的H3K18la进一步丰富了mo极化的具体机制, 该实验指出, LA可以促进其表型向M2转化, 从而发挥抑制炎症、促进愈合的功能^[5]。因此作者推测巨噬细胞表型转化可能是LA影响

NASH患者肝脏炎症和纤维化的关键点, 是未来NASH治疗的一个重要靶点. 总之, LA对于NASH的炎症到底是促进还是抑制, 如何保持其抑制炎症及促纤维化功能平衡, 其中更深层次的机制需要更多的基础实验去验证.

4 结论

2016年一项关于NAFLD的全球流行病学调查统计显示该病的患病率高达24%^[42], 随着经济、生活条件不断改善其发病率仍逐年增加并成为肝脏相关疾病发病率和死亡率的主要因素之一^[43]. NAFLD的确切发病机制有待进一步阐明, 目前也缺乏针对NAFLD的标准治疗方法^[44]. 美国国家卫生与临床优化研究所(NICE)指南建议将改变生活方式作为NAFLD患者的首选治疗^[45]. 关于针对NAFLD代谢靶点的靶向治疗药物已进行了大量临床试验和动物实验^[46], 主要面向过氧化物酶体增殖物激活受体、核受体法尼醇X受体、胰高血糖素样肽-1等代谢靶点, 改善患者代谢综合征从而减轻NAFLD. 但多数针对代谢靶点的治疗药物的临床试验结果并不理想, 肝脏组织学终点尚未达到, 这可能是由于NAFLD的异质性、治疗靶点的局限性、药物安全性等因素造成的. 因此开发新的有效治疗NAFLD的靶向药物仍然是一个严峻的挑战.

LA参与体内炎症性疾病和代谢性疾病的进展, 组蛋白乳酸化修饰作为一种新的PTM提出, 不仅为蛋白质的研究开辟了新的领域, 而且为探索LA在癌症、代谢、免疫等方面的应用指明了新的方向. 我们通过总结近年的文献发现 LA和K1a在NAFLD这一系列肝脏疾病的进展中均有重要作用. SFL阶段针对性抑制LA相关靶点MCT1和MPC可以减轻肝脏脂肪变, 避免疾病进一步进展, NASH阶段则需要平衡LA的抗炎作用和其促纤维化的副作用. 此外, 我们还提出, LDH、PDHK、m⁶A等未来需进一步探究的有治疗意义的靶点. 因此, 深入认识LA与NAFLD之间的相互作用和机制, 可能为NAFLD的防治提供新的思路.

5 参考文献

- Pouwels S, Sakran N, Graham Y, Leal A, Pintar T, Yang W, Kassir R, Singhal R, Mahawar K, Ramnarain D. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a review of pathophysiology, clinical management and effects of weight loss. *BMC Endocr Disord* 2022; 22: 63 [PMID: 35287643 DOI: 10.1186/s12902-022-00980-1]
- Sahu P, Chhabra P, Mehendale AM. A Comprehensive Review on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Cureus* 2023; 15: e50159 [PMID: 38186528 DOI: 10.7759/cureus.50159]
- Certo M, Tsai CH, Pucino V, Ho PC, Mauro C. Lactate modulation of immune responses in inflammatory versus tumour microenvironments. *Nat Rev Immunol* 2021; 21: 151-161 [PMID: 32839570 DOI: 10.1038/s41577-020-0406-2]
- Li X, Yang Y, Zhang B, Lin X, Fu X, An Y, Zou Y, Wang JX, Wang Z, Yu T. Correction: Lactate metabolism in human health and

- disease. *Signal Transduct Target Ther* 2022; 7: 372 [PMID: 36316308 DOI: 10.1038/s41392-022-01206-5]
- Zhang D, Tang Z, Huang H, Zhou G, Cui C, Weng Y, Liu W, Kim S, Lee S, Perez-Neut M, Ding J, Czyz D, Hu R, Ye Z, He M, Zheng YG, Shuman HA, Dai L, Ren B, Roeder RG, Becker L, Zhao Y. Metabolic regulation of gene expression by histone lactylation. *Nature* 2019; 574: 575-580 [PMID: 31645732 DOI: 10.1038/s41586-019-1678-1]
- Cui H, Xie N, Banerjee S, Ge J, Jiang D, Dey T, Matthews QL, Liu RM, Liu G. Lung Myofibroblasts Promote Macrophage Profibrotic Activity through Lactate-induced Histone Lactylation. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2021; 64: 115-125 [PMID: 33074715 DOI: 10.1165/rcmb.2020-0360OC]
- 黄丽娜, 杨毅, 王博, 李斌, 蒋希成. 蛋白质乳酸化修饰调控机制的研究进展. *中国病理生理杂志* 2023; 39: 559-564
- Wang N, Wang W, Wang X, Mang G, Chen J, Yan X, Tong Z, Yang Q, Wang M, Chen L, Sun P, Yang Y, Cui J, Yang M, Zhang Y, Wang D, Wu J, Zhang M, Yu B. Histone Lactylation Boosts Reparative Gene Activation Post-Myocardial Infarction. *Circ Res* 2022; 131: 893-908 [PMID: 36268709 DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.122.320488]
- Yu J, Chai P, Xie M, Ge S, Ruan J, Fan X, Jia R. Histone lactylation drives oncogenesis by facilitating m(6)A reader protein YTHDF2 expression in ocular melanoma. *Genome Biol* 2021; 22: 85 [PMID: 33726814 DOI: 10.1186/s13059-021-02308-z]
- Sun L, Zhang Y, Yang B, Sun S, Zhang P, Luo Z, Feng T, Cui Z, Zhu T, Li Y, Qiu Z, Fan G, Huang C. Lactylation of METTL16 promotes cuproptosis via m(6)A-modification on FDX1 mRNA in gastric cancer. *Nat Commun* 2023; 14: 6523 [PMID: 37863889 DOI: 10.1038/s41467-023-42025-8]
- Xiong J, He J, Zhu J, Pan J, Liao W, Ye H, Wang H, Song Y, Du Y, Cui B, Xue M, Zheng W, Kong X, Jiang K, Ding K, Lai L, Wang Q. Lactylation-driven METTL3-mediated RNA m(6)A modification promotes immunosuppression of tumor-infiltrating myeloid cells. *Mol Cell* 2022; 82: 1660-1677.e10 [PMID: 35320754 DOI: 10.1016/j.molcel.2022.02.033]
- Li H, Wang L, Yan X, Liu Q, Yu C, Wei H, Li Y, Zhang X, He F, Jiang Y. A proton nuclear magnetic resonance metabolomics approach for biomarker discovery in nonalcoholic fatty liver disease. *J Proteome Res* 2011; 10: 2797-2806 [PMID: 21563774 DOI: 10.1021/pr200047c]
- Toye AA, Dumas ME, Blancher C, Rothwell AR, Fearnside JF, Wilder SP, Bihoreau MT, Cloarec O, Azzouzi I, Young S, Barton RH, Holmes E, McCarthy MI, Tatoud R, Nicholson JK, Scott J, Gauguier D. Subtle metabolic and liver gene transcriptional changes underlie diet-induced fatty liver susceptibility in insulin-resistant mice. *Diabetologia* 2007; 50: 1867-1879 [PMID: 17618414 DOI: 10.1007/s00125-007-0738-5]
- Kalhan SC, Guo L, Edmison J, Dasarathy S, McCullough AJ, Hanson RW, Milburn M. Plasma metabolomic profile in nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism* 2011; 60: 404-413 [PMID: 20423748 DOI: 10.1016/j.metabol.2010.03.006]
- Müller J, Radej J, Horak J, Karvunidis T, Valesova L, Kriz M, Matejovic M. Lactate: The Fallacy of Oversimplification. *Biomedicine* 2023; 11 [PMID: 38137413 DOI: 10.3390/biomedicine11123192]
- Emhoff CA, Messonnier LA, Horning MA, Fattor JA, Carlson TJ, Brooks GA. Gluconeogenesis and hepatic glycogenolysis during exercise at the lactate threshold. *J Appl Physiol* (1985) 2013; 114: 297-306 [PMID: 23239870 DOI: 10.1152/jappphysiol.01202.2012]
- Ahmed K, Tunaru S, Tang C, Müller M, Gille A, Sassmann A, Hanson J, Offermanns S. An autocrine lactate loop mediates insulin-dependent inhibition of lipolysis through GPR81. *Cell Metab* 2010; 11: 311-319 [PMID: 20374963 DOI: 10.1016/j.cmet.2010.02.012]
- Li G, Xie C, Lu S, Nichols RG, Tian Y, Li L, Patel D, Ma Y, Brocker CN, Yan T, Krausz KW, Xiang R, Gavrilova O, Patterson AD, Gonzalez FJ. Intermittent Fasting Promotes White Adipose Browning and Decreases Obesity by Shaping the Gut Microbiota.

- Cell Metab* 2017; 26: 672-685.e4 [PMID: 28918936 DOI: 10.1016/j.cmet.2017.08.019]
- 19 Chen X, Huang W, Zhang J, Li Y, Xing Z, Guo L, Jiang H, Zhang J. High-intensity interval training induces lactylation of fatty acid synthase to inhibit lipid synthesis. *BMC Biol* 2023; 21: 196 [PMID: 37726733 DOI: 10.1186/s12915-023-01698-9]
 - 20 Heeren J, Scheja L. Metabolic-associated fatty liver disease and lipoprotein metabolism. *Mol Metab* 2021; 50: 101238 [PMID: 33892169 DOI: 10.1016/j.molmet.2021.101238]
 - 21 Liu C, Wu J, Zhu J, Kuei C, Yu J, Shelton J, Sutton SW, Li X, Yun SJ, Mirzadegan T, Mazur C, Kamme F, Lovenberg TW. Lactate inhibits lipolysis in fat cells through activation of an orphan G-protein-coupled receptor, GPR81. *J Biol Chem* 2009; 284: 2811-2822 [PMID: 19047060 DOI: 10.1074/jbc.M806409200]
 - 22 李白玉, 郭亮. 蛋白质赖氨酸乳酸化修饰及其在脂肪组织免疫代谢中的作用. *生命的化学* 2020; 40: 2134-2141
 - 23 Wu G, Dai Y, Yan Y, Zheng X, Zhang H, Li H, Chen W. The lactate receptor GPR81 mediates hepatic lipid metabolism and the therapeutic effect of metformin on experimental NAFLDs. *Eur J Pharmacol* 2022; 924: 174959 [PMID: 35430208 DOI: 10.1016/j.ejphar.2022.174959]
 - 24 Zhang Y, Lu QH, Cao HF, Zhang SR, Wang H. [Effects of GPR81 agonist on insulin resistance in rats with nonalcoholic fatty liver disease]. *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi* 2021; 37: 354-358 [PMID: 34374253 DOI: 10.12047/j.cjap.6055.2021.033]
 - 25 Bricker DK, Taylor EB, Schell JC, Orsak T, Boutron A, Chen YC, Cox JE, Cardon CM, Van Vranken JG, Dephoure N, Redin C, Boudina S, Gygi SP, Brivet M, Thummel CS, Rutter J. A mitochondrial pyruvate carrier required for pyruvate uptake in yeast, *Drosophila*, and humans. *Science* 2012; 337: 96-100 [PMID: 22628558 DOI: 10.1126/science.1218099]
 - 26 Harrison SA, Alkhouri N, Davison BA, Sanyal A, Edwards C, Colca JR, Lee BH, Loomba R, Cusi K, Kolterman O, Cotter G, Dittrich HC. Insulin sensitizer MSDC-0602K in non-alcoholic steatohepatitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase IIb study. *J Hepatol* 2020; 72: 613-626 [PMID: 31697972 DOI: 10.1016/j.jhep.2019.10.023]
 - 27 Gao R, Li Y, Xu Z, Zhang F, Xu J, Hu Y, Yin J, Yang K, Sun L, Wang Q, He X, Huang K. Mitochondrial pyruvate carrier 1 regulates fatty acid synthase lactylation and mediates treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2023; 78: 1800-1815 [PMID: 36651176 DOI: 10.1097/HEP.0000000000000279]
 - 28 Wang T, Chen K, Yao W, Zheng R, He Q, Xia J, Li J, Shao Y, Zhang L, Huang L, Qin L, Xu M, Zhang Z, Pan D, Li Z, Huang F. Acetylation of lactate dehydrogenase B drives NAFLD progression by impairing lactate clearance. *J Hepatol* 2021; 74: 1038-1052 [PMID: 33248168 DOI: 10.1016/j.jhep.2020.11.028]
 - 29 Halestrap AP. The SLC16 gene family - structure, role and regulation in health and disease. *Mol Aspects Med* 2013; 34: 337-349 [PMID: 23506875 DOI: 10.1016/j.mam.2012.05.003]
 - 30 Lengacher S, Nehiri-Sitayeb T, Steiner N, Carneiro L, Favrod C, Preitner F, Thorens B, Stehle JC, Dix L, Pralong F, Magistretti PJ, Pellerin L. Resistance to diet-induced obesity and associated metabolic perturbations in haploinsufficient monocarboxylate transporter 1 mice. *PLoS One* 2013; 8: e82505 [PMID: 24367518 DOI: 10.1371/journal.pone.0082505]
 - 31 Carneiro L, Asrih M, Repond C, Sempoux C, Stehle JC, Leloup C, Jomayvaz FR, Pellerin L. AMPK activation caused by reduced liver lactate metabolism protects against hepatic steatosis in MCT1 haploinsufficient mice. *Mol Metab* 2017; 6: 1625-1633 [PMID: 29092796 DOI: 10.1016/j.molmet.2017.10.005]
 - 32 Yang K, Fan M, Wang X, Xu J, Wang Y, Tu F, Gill PS, Ha T, Liu L, Williams DL, Li C. Lactate promotes macrophage HMGB1 lactylation, acetylation, and exosomal release in polymicrobial sepsis. *Cell Death Differ* 2022; 29: 133-146 [PMID: 34363018 DOI: 10.1038/s41418-021-00841-9]
 - 33 Lee DC, Sohn HA, Park ZY, Oh S, Kang YK, Lee KM, Kang M, Jang YJ, Yang SJ, Hong YK, Noh H, Kim JA, Kim DJ, Bae KH, Kim DM, Chung SJ, Yoo HS, Yu DY, Park KC, Yeom YI. A lactate-induced response to hypoxia. *Cell* 2015; 161: 595-609 [PMID: 25892225 DOI: 10.1016/j.cell.2015.03.011]
 - 34 Yang Z, Shen Y, Oishi H, Matteson EL, Tian L, Goronzy JJ, Weyand CM. Restoring oxidant signaling suppresses proarthritogenic T cell effector functions in rheumatoid arthritis. *Sci Transl Med* 2016; 8: 331ra38 [PMID: 27009267 DOI: 10.1126/scitranslmed.aad7151]
 - 35 Jeppesen JB, Mortensen C, Bendtsen F, Møller S. Lactate metabolism in chronic liver disease. *Scand J Clin Lab Invest* 2013; 73: 293-299 [PMID: 23514017 DOI: 10.3109/00365513.2013.773591]
 - 36 Hoque R, Farooq A, Ghani A, Gorelick F, Mehal WZ. Lactate reduces liver and pancreatic injury in Toll-like receptor- and inflammasome-mediated inflammation via GPR81-mediated suppression of innate immunity. *Gastroenterology* 2014; 146: 1763-1774 [PMID: 24657625 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.03.014]
 - 37 Rho H, Terry AR, Chronis C, Hay N. Hexokinase 2-mediated gene expression via histone lactylation is required for hepatic stellate cell activation and liver fibrosis. *Cell Metab* 2023; 35: 1406-1423.e8 [PMID: 37463576 DOI: 10.1016/j.cmet.2023.06.013]
 - 38 Biswas SK, Mantovani A. Macrophage plasticity and interaction with lymphocyte subsets: cancer as a paradigm. *Nat Immunol* 2010; 11: 889-896 [PMID: 20856220 DOI: 10.1038/ni.1937]
 - 39 Saha S, Shalova IN, Biswas SK. Metabolic regulation of macrophage phenotype and function. *Immunol Rev* 2017; 280: 102-111 [PMID: 29027220 DOI: 10.1111/imr.12603]
 - 40 Wan J, Benkdane M, Teixeira-Clerc F, Bonnafant S, Louvet A, Lafdil F, Pecker F, Tran A, Gual P, Mallat A, Lotersztajn S, Pavoine C. M2 Kupffer cells promote M1 Kupffer cell apoptosis: a protective mechanism against alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2014; 59: 130-142 [PMID: 23832548 DOI: 10.1002/hep.26607]
 - 41 Rensen SS, Slaats Y, Nijhuis J, Jans A, Bieghs V, Driessen A, Malle E, Greve JW, Buurman WA. Increased hepatic myeloperoxidase activity in obese subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Pathol* 2009; 175: 1473-1482 [PMID: 19729473 DOI: 10.2353/ajpath.2009.080999]
 - 42 Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016; 64: 73-84 [PMID: 26707365 DOI: 10.1002/hep.28431]
 - 43 Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, Hardy T, Henry L, Eslam M, George J, Bugianesi E. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018; 15: 11-20 [PMID: 28930295 DOI: 10.1038/nrgastro.2017.109]
 - 44 Wang Y, Yu H, Cen Z, Zhu Y, Wu W. Drug targets regulate systemic metabolism and provide new horizons to treat nonalcoholic steatohepatitis. *Metabol Open* 2024; 21: 100267 [PMID: 38187470 DOI: 10.1016/j.metop.2023.100267]
 - 45 Glen J, Floros L, Day C, Pryke R; Guideline Development Group. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): summary of NICE guidance. *BMJ* 2016; 354: i4428 [PMID: 27605111 DOI: 10.1136/bmj.i4428]
 - 46 Friedman SL, Neuschwander-Tetri BA, Rinella M, Sanyal AJ. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. *Nat Med* 2018; 24: 908-922 [PMID: 29967350 DOI: 10.1038/s41591-018-0104-9]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



脾肿大在门静脉高压症外科中的地位

董伟, 褚海波

董伟, 褚海波, 同济大学附属东方医院胶州医院普通外科 山东省青岛市 266300

董伟, 主治医师, 研究方向为普外科及门脉高压症脾脏外科的临床与基础。

基金项目: 潍坊市科学技术发展计划(医学类), No. 2017YX032.

作者贡献分布: 董伟主笔撰写本论文; 褚海波负责论文选题、审修。

通讯作者: 褚海波, 主任医师, 教授, 266300, 山东省青岛胶州市站前大道 89号, 同济大学附属东方医院胶州医院普通外科. haibochuwf@163.com.

收稿日期: 2024-01-04

修回日期: 2024-01-30

接受日期: 2024-03-14

在线出版日期: 2024-04-28

Role of splenomegaly in surgical treatment of portal hypertension

Wei Dong, Hai-Bo Chu

Wei Dong, Hai-Bo Chu, Department of General Surgery, Jiaozhou Branch of Shanghai East Hospital, Tongji University, Qingdao 266300, Shandong Province, China

Supported by: Weifang Science and Technology Development Plan (Medicine), No. 2017YX032.

Corresponding author: Hai-Bo Chu, Chief Physician, Professor, Department of General Surgery, Jiaozhou Branch of Shanghai East Hospital, Tongji University, No. 89 Zhanqian Road, Qingdao 266300, Shandong Province, China. haibochuwf@163.com

Received: 2024-01-04

Revised: 2024-01-30

Accepted: 2024-03-14

Published online: 2024-04-28

Abstract

The spleen is an important immune organ of the body, with many unique functions, as well as metabolic and endocrine

regulatory functions. Nowadays, it is still a mystery whether splenomegaly in portal hypertension is harmful or beneficial, and the surgical “resection” and “preservation” of the spleen in such scenario have been the focus of debates. In view of the special role of splenomegaly in the development and treatment of portal hypertension, we, based on our long-term clinical practice and basic research, continuous inheritance and accumulation, as well as improvement and innovation in this field, discuss this problem, with an aim to promote the further development of spleen function research and splenic surgery in China.

© The Author(s) 2024. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Splenomegaly; Portal hypertension; Surgery

Citation: Dong W, Chu HB. Role of splenomegaly in surgical treatment of portal hypertension. *ShijieHuaren Xiaohua Zazhi* 2024; 32(4): 248-253

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i4/248.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v32.i4.248>

摘要

脾脏是机体重要的免疫器官, 许多功能独一无二, 同时兼有代谢和内分泌调节功能。当今, 对门静脉高压症脾肿大, 有害或者有益仍是个谜, 外科的“切”与“保”一直是争论的焦点, 并形成两派。鉴于脾肿大在门静脉高压症发展与治疗中所具有的特殊地位与作用, 笔者结合自己长期的临床实践与基础研究, 在这一领域不断传承与积累, 改进与创新, 对这一问题作一阐述, 以此推动我国脾功能与脾外科的进一步发展。

© The Author(s) 2024. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 脾肿大; 门静脉高压症; 外科

核心提要: 脾脏是一个宝, 也是一个谜. 脾脏外科的发展由过去的“无辜性脾切除”转变到“保脾保功能”的新时代. 对于门静脉高压症脾肿大, 一直存在切脾与保脾之争. 本述评总结门静脉高压症脾肿大外科的发展, 结合自己的实践与研究, 提出保脾观念, 设计保脾术式, 供外科同行共识与借鉴.

文献来源: 董伟, 褚海波. 脾肿大在门静脉高压症外科中的地位. 世界华人消化杂志 2024; 32(4): 248–253

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i4/248.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i4.248>

0 引言

追溯脾脏外科的发展, 已有400多年历史, 其道路曲折、漫长, 并富有戏剧性^[1,2]. 1549年, 意大利外科医生Fioravanti对一例疟疾脾肿大的患者成功实施了世界上首例脾切除术; 1590年, Franciscus为一例脾外伤患者施行开腹脾部分切除术, 宣布首例保脾手术在战伤外科中诞生^[3]. 自此, 脾脏外科拉开序幕. 许多学者为破解脾脏的神秘功能, 一直做着不懈的努力^[4,5]. 20世纪初期, Morris等^[6]就指出脾脏具有强大的抗感染能力. 但受脾脏无用论的影响, 一直未引起外科医生的高度重视, 脾切除术却成为外科医生救命和治病的经典术式. 50年代, King等^[7]发现婴儿脾切除后发生感染的易感性增强. 70年代, Najjar等^[8]确定来源于脾脏的促吞噬素(tuftsins), 具有抗感染、抗肿瘤及免疫增强功能. 此后, Singer等^[9]和Chaikof等^[10]将无脾状态下的感染定义为脾切除后凶险性感染, 这一认识成为现代脾脏外科发展史上的里程碑. Morgenstern在此观念的倡导下, 设计出保留脾脏手术的新方法^[11]. 60年代和80年代, Warren等^[12]和Akita等^[13]采用分流加保脾术治疗门静脉高压症(portal hypertension, PHT)和布-加氏综合征, 将脾脏作为分流的“桥梁”, 形成脾肾分流和脾肺分流, 疏导高压的门静脉血流进入下腔静脉和肺静脉. 这样脾脏可通过分流疏导方式, 缓解高压的脾动脉血流和门静脉血流对脾髓的重塑作用. 这一创新的理念推动了现代脾脏外科的发展. 由此, 外科医生对脾脏的认识恍然大悟, 脾切除由叹号转为问号, 脾脏外科的发展进入新的快速轨道^[14-17]. 我国的PHT巨脾保脾术的临床研究起源于80年代中期, 基本与国外同期起步. 郑英键^[18]等首先报道保留脾上极或脾下极手术, 保留的残脾放置原位. Petroianu等^[19]和黄凤瑞等^[20]采用改良式分流加脾大部切除术治疗PHT, 达到了降低门静脉压力(portal venous pressure, PVP), 消除脾亢和保留脾免疫功能之目的. 在1988年全国脾功能与脾外科会议上, 对PHT脾肿大的“切”与“保”争执不休. 夏穗生教

授最后概论, 两派之争, 各抒己见^[21]. 切脾派认为, 脾肿大, 脾纤维化和免疫功能低下, 并可促进肝纤维化进程; 保脾派则认为, 保留的残脾仍有免疫功能, 能起到分流降压作用, 且组织可发生重塑. 在夏穗生教授^[22,23]和姜洪池教授^[24]的倡导下, 占据劣势的保脾派一直延续至今. 随着腹腔镜外科的发展与创新, 脾脏解剖学与免疫学基础理论的突破, 给腹腔镜保脾术的发展注入了生机^[25]. 腹腔镜部分脾切除术、腹腔镜脾大部切除术如雨后春笋般得到迅速发展. 脾脏外科由此进入外科艺术时代. 本文总结了PHT脾肿大外科的发展史, 并结合自己的临床实践与基础研究, 提出保脾观念, 设计保脾术式, 供外科同行共识与借鉴.

1 脾肿大在PHT中的生理作用

PHT的脾肿大就像是一个愤怒的血海, 储血量可达1000 mL–2000 mL, 占门静脉血流量的30%–40%, 并成为调节高动力血流的缓冲器. 脾脏是机体的重要免疫器官, 许多功能独一无二, 同时兼有代谢和神经内分泌调节功能^[26]. 脾脏所含的巨噬细胞能够清除血液中的细菌. 同时它还是机体产生免疫应答的重要场所, 可以产生IgA、IgM等抗体进行抗原特异性免疫应答, 还可产生补体、调理素、备解素和tuftsins等多种机体免疫介质物质^[27,28]. 在PHT发病机制中脾脏可发生充血性肿大, 其主要机制有两种: 一是背向机制, 因回肝血流受阻, 导致PVP增高; 二是前向机制, 因内脏血流增加致充血性脾肿大^[29]. 笔者发现, 脾肿大的程度与脾周和胃周的侧支循环形成有关. 即侧支循环丰富者, 脾脏缓冲PVP负荷减轻, 随之脾肿大和脾功能亢进的程度则较小. 因此, PHT的脾肿大取决于机体的高血流动力学异常及PHT的失衡状态^[30,31]. 研究表明^[32], PHT患者的脾髓压升高, 脾脏结构会发生重塑, 并诱导产生TNF、IL-1、IL-6等细胞因子及转化生长因子 β , 从而加重肝纤维化. PHT时, 血管内皮细胞ET-1和eNOS表达上调, 脾脏血管构型发生改建^[33]. 闫峰等^[34]研究发现, PHT脾肿大巨噬细胞内PIK3R1表达明显上调, 提示巨噬细胞的各项功能增强. Li等^[35]认为, 脾肿大淋巴细胞增多, 仍具有免疫功能. Wang等^[36]研究显示, 脾肿大巨噬细胞的吞噬能力增强. 笔者研究发现, PHT脾肿大患者血清Tuftsins水平与脾功能状态相一致. 全脾切除后血清Tuftsins水平明显降低, 但保脾术后能维持血清Tuftsins的正常水平^[37]. 由此可见, PHT脾肿大的形成是机体缓冲PVP的一种代偿表现, 随着体积的增大, 会出现相对的脾功能亢进, 如外周血的三系减少. 外科医生应该这样想象, 脾亢犹如甲亢, 全切势必会影响患者的某些生理功能. 若保留部分脾脏, 岂不是保住了脾脏诸多的功能, 尤其是免疫功能, 同时消除脾亢, 可谓“一箭双雕”.

2 脾肿大对PHT侧支循环的影响

肝硬化PHT(肝前、肝中、肝后)的脾肿大, 均与低阻力的门静脉血流和高动力的内脏血流相关^[38]。脾肿大的肿大程度反映门静脉循环和脾脏体积的变化, 血流动力学的改变起着重要因素^[39]。PHT形成的侧支循环是机体缓冲高压状态的重要途径, 常见开放的门奇侧支循环^[40]。流入这一循环有三种途径: 一是胃左静脉; 二是胃短静脉; 三是胃壁内静脉。门奇侧支循环的失代偿则是食道下端和胃底粘膜下静脉曲张, 粘膜糜烂出血, 这对患者是一种致命性风险。脾肿大体积增大, 缓冲高压的门静脉血流, 这是利所在^[41]。然而, 继发的胃短静脉的高压血流, 会加重食道下端和胃底粘膜下静脉曲张, 这就是弊所在。笔者也发现, PHT患者只有1/3患者出现食道下端和胃底粘膜下静脉曲张破裂出血。笔者分析, 非出血患者一是脾肿大周围韧带与腹膜后形成广泛的侧支循环; 再者胃底、胃后静脉与膈肌和腹膜后形成广泛的侧支循环。现认为VEGFR2的激活是门静脉高压血管生成的主要触发因素和途径^[42]。从分子机制层面分析, 缺氧可以通过缺氧诱导转录因子, 刺激血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)转录, 并增加VEGF mRNA的稳定性。而VEGF可诱导血管生成, 促进侧支循环形成^[43]。动物研究表明^[44], 门静脉高压可加重血管生成, 其中VEGF能促进肠系膜广泛的新生血管形成。动物实验还证实^[45,46], 通过阻断VEGF信号通路, 抑制血管生成, 可以阻止门静脉高压症的发展。上述表明, 脾肿大是PHT侧支循环代偿机制一个重要组成部分。外科医生如何处理脾肿大, 的确富有挑战性和艺术性。关键是要依据现代脾外科理念, 它是引领PHT脾肿大外科发展的关键要素。

3 保脾术在PHT外科的主导作用

随着人们对脾脏解剖和功能的不断加深, 脾脏外科经历了“随意切脾”、“非选择性保留脾脏”和“选择性保留脾脏”三个重要发展阶段^[24,47]。正常脾脏保脾观念已无质疑, 对PHT脾脏和血液病脾脏(病脾)迄今仍有争议。保脾派认为, PHT脾脏属于“非病脾”, 免疫功能存在。如何阻止保留的残脾复发脾大脾亢, 脾纤维化不再发展, 这是设计脾肿大保脾术的技术关键。笔者回顾性总结625例脾大部切除的经验认为, (1)脾脏的双重血供为保留脾极性脾大部切除术奠定了解剖基础, 尤其是PHT脾肿大, 脾周韧带侧支循环丰富; (2)切断脾门动静脉, 脾脏两极血供正常; (3)残脾的断面处理非常关键, 避免术后出血。笔者通常保留脾下极, “残脾蒂”包括胃网膜左血管和脾结肠血管; 常规离断脾动静脉, 脾内压可迅速下降, 脾脏变软, 并出现明显的缺血分界线; 残

脾断面采用水平交叉“外8字”缝合; 残脾被膜电灼致粗糙面, 与剪裁的大网膜一并固定腹膜后^[48]。笔者保留的残脾, 首先摆脱了高压状态, 同时将残脾作为分流的“桥梁”, 这是术后防止脾大复发的关键技术(图1)。

此外, 笔者剪裁大网膜通过胸骨后与上腔静脉分流, 这样可通过两种途径降低PVP^[49]。李伟^[50]对肝硬化门静脉高压症脾大部切除的远期疗效观察, 术后4年内患者的生存率为96.7%(29/30), 死亡率为3.3%(1/30), 再出血率20.0%(6/30)。动物实验亦显示, 大鼠和犬部分或脾大部切除术后脾功能优于脾切除^[51,52]。一组200例脾大部切除术后随访结果表明, 43例血吸虫肝硬化患者, 食道下段静脉曲张存在, 但无再出血发生^[53]。Li等^[54]对15例PHT患者实施脾大部切除贲门血管离断术, 脾亢纠正, 再出血明显降低。目前, 虽然PHT保脾占据少数, 但文献屡有报道, 体现出国内学者对PHT脾肿大的认识在不断转变^[55]。随着腹腔镜和机器人技术的拓展与成熟, 保脾手术已进入一个新的领域。Silva等^[56]首先对大鼠实施腹腔镜保留脾极性脾大部切除术的实验研究。Costi等^[57]回顾性总结2130例部分脾切除手术, 其中腹腔镜和机器人手术371例, 术后并发症明显低于全脾切除。Le等^[58]和Münch等^[59]随访腹腔镜脾大部切除的球形细胞增多症患者, 认为保留的脾组织可维持足够的吞噬功能, 并能诱导IgM记忆B淋巴细胞。张卫华等^[60]报道18例手助腹腔镜脾大部切除术治疗门静脉高压症, 使得门静脉高压症保脾手术向微创化领域拓展。笔者对保留的残脾作了系列的基础研究, 发现保留的残脾摆脱高压后, 脾组织发生逆转, 免疫细胞(T、B淋巴细胞和巨噬细胞)数量、细胞凋亡、胶原和弹力纤维、笔毛微动脉分布、基质蛋白酶与正常脾脏大致相同^[61-63]。长期随访的结果, 未发现脾大复发, 再出血率低^[64], 锝^{99m}同位素扫描显示残脾具有吞噬功能, 数字减影血管造影显示胸骨后网膜血管与奇静脉和半奇静脉形成侧支循环(图2)。笔者认为, 外科医生创新一种术式, 需要长期临床实践的验证, 更需要执着深入的探讨与研究^[65,66]。

4 结论

综上所述, PHT脾肿大的保脾与切脾争议持续存在, 各种观点各有各的实验和理论依据, 对PHT脾脏免疫功能的改变仍未从根本机制上阐明, 这给保脾派带来研究与探索的机遇。目前, 绝大多数研究为非前瞻性、非随机对照研究。因此, 需要从循证医学的角度出发, 按大宗病例、多中心、前瞻、随机、双盲的要求, 制定严格的指标和分组。正是因为有PHT脾肿大存在“切”与“保”的争论, 脾脏外科才会有长足的发展空间。这一发展空间是脾脏外科老前辈奠定的基础, 我们仍需要经过相当

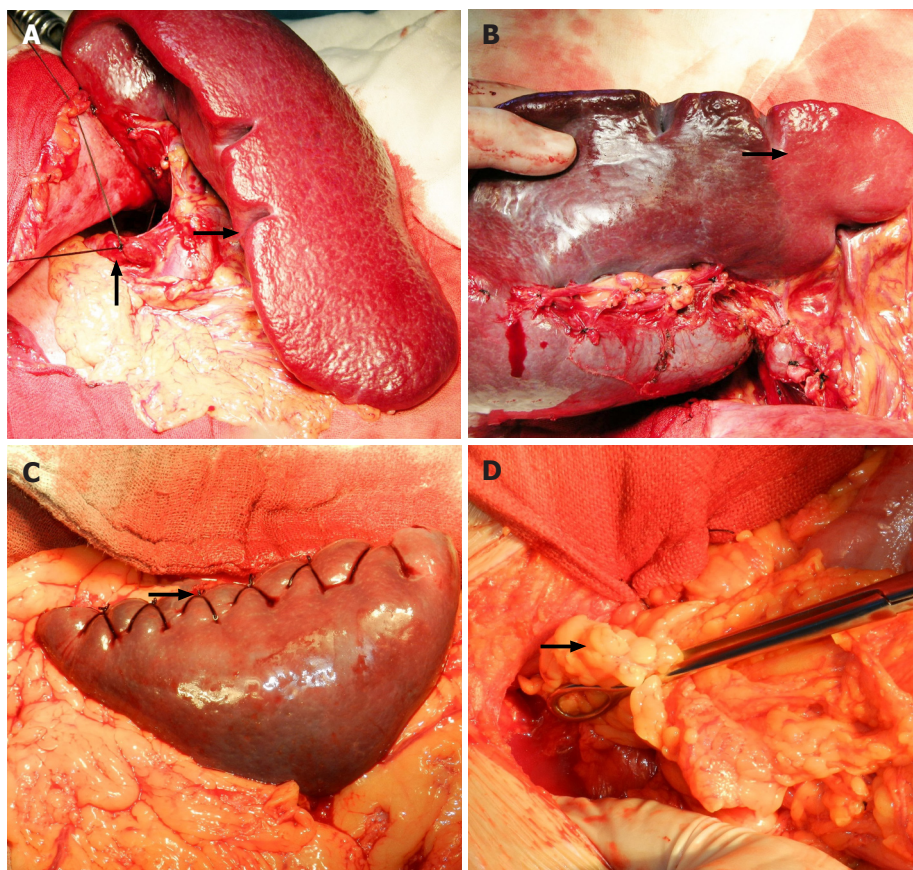


图 1 经腹脾大部切除大网膜胸骨后固定术。A: 切断脾肾韧带、脾膈韧带, 将脾脏搬置切口外; 切断脾胃韧带, 抬起脾脏上极; 在脾门处切断脾动脉, 保留胃网膜左血管和脾结肠血管(横箭头: 脾切迹; 竖箭头: 脾动脉); B: 脾下极出现明显缺血分界线(箭头所示); C: 脾下极残脾断面采用水平交叉“外8字”缝合(箭头所示); D: 将剪裁部分大网膜填入胸骨后(箭头所示)。

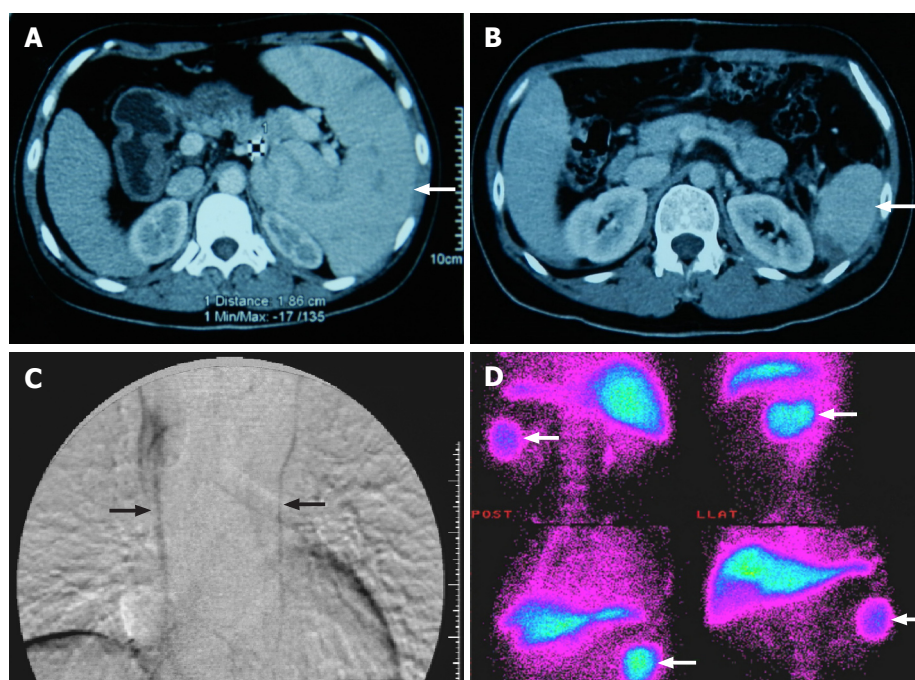


图 2 术后腹腔残脾和胸腔分流血管影像。A: 术前强化CT显示脾脏体积增大(箭头所示); B: 术后强化CT显示腹膜后残脾存活(箭头所示); C: 术后1月胃网膜血管留置导管造影, DSA显示胸骨后网膜血管与奇静脉和半奇静脉形成侧支循环, 即门-上腔静脉分流; D: 术后半年, 锝^{99m}同位素扫描显示残脾具有吞噬功能(箭头所示)。CT: 电子计算机断层扫描; DSA: 数字减影血管造影。

长时间才能取得对PHT脾脏免疫功能的彻底认识。

5 参考文献

- 1 Park R. Splenectomy for Leukaemic Enlargement. *Ann Surg* 1888; 8: 380-383 [PMID: 17856269 DOI: 10.1097/0000658-188807000-00155]
- 2 Strange H, Ware E. A Case of Rupture of Spleen; Splenectomy; Death. *Br Med J* 1897; 1: 1088-1089 [PMID: 20756958 DOI: 10.1136/bmj.1.1896.1088-a]
- 3 Dionigi R, Boni L, Rausei S, Rovera F, Dionigi G. History of splenectomy. *Int J Surg* 2013; 11 Suppl 1: S42-S43 [PMID: 24380550 DOI: 10.1016/S1743-9191(13)60013-8]
- 4 Fair KA, Connelly CR, Hart KD, Schreiber MA, Watters JM. Splenectomy is associated with higher infection and pneumonia rates among trauma laparotomy patients. *Am J Surg* 2017; 213: 856-861 [PMID: 28433229 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2017.04.001]
- 5 Chong J, Jones P, Spelman D, Leder K, Cheng AC. Overwhelming post-splenectomy sepsis in patients with asplenia and hyposplenia: a retrospective cohort study. *Epidemiol Infect* 2017; 145: 397-400 [PMID: 27776576 DOI: 10.1017/S0950268816002405]
- 6 Morris DH, Bullock FD. THE IMPORTANCE OF THE SPLEEN IN RESISTANCE TO INFECTION. *Ann Surg* 1919; 70: 513-521 [PMID: 17864185 DOI: 10.1097/0000658-191911000-00001]
- 7 KING H, SHUMACKER HB Jr. Splenic studies. I. Susceptibility to infection after splenectomy performed in infancy. *Ann Surg* 1952; 136: 239-242 [PMID: 14953147 DOI: 10.1097/0000658-195208000-00006]
- 8 Najjar VA, Nishioka K. "Tuftsin": a natural phagocytosis stimulating peptide. *Nature* 1970; 228: 672-673 [PMID: 4097539 DOI: 10.1038/228672a0]
- 9 Singer DB. Postsplenectomy sepsis. *Perspect Pediatr Pathol* 1973; 1: 285-311 [PMID: 4596312]
- 10 Chaikof EL, McCabe CJ. Fatal overwhelming postsplenectomy infection. *Am J Surg* 1985; 149: 534-539 [PMID: 3985292 DOI: 10.1016/S0002-9610(85)80052-0]
- 11 Morgenstern L, Shapiro SJ. Techniques of splenic conservation. *Arch Surg* 1979; 114: 449-454 [PMID: 373704 DOI: 10.1001/archsurg.1979.01370280103015]
- 12 Warren WD, Zeppa R, Fomon JJ. Selective trans-splenic decompression of gastroesophageal varices by distal splenorenal shunt. *Ann Surg* 1967; 166: 437-455 [PMID: 6068492 DOI: 10.1097/0000658-196709000-00011]
- 13 Akita H, Sakoda K. Portopulmonary shunt by splenopneumopexy as a surgical treatment of Budd-Chiari syndrome. *Surgery* 1980; 87: 85-94 [PMID: 7188650]
- 14 Morgenstern L, Kahn FH, Weinstein IM. Subtotal splenectomy in myelofibrosis. *Surgery* 1966; 60: 336-339 [PMID: 5915462]
- 15 Goldthorn JF, Schwartz AD, Swift AJ, Winkelstein JA. Protective effect of residual splenic tissue after subtotal splenectomy. *J Pediatr Surg* 1978; 13: 587-590 [PMID: 731357 DOI: 10.1016/S0022-3468(78)80098-0]
- 16 Dixon JA, Miller F, McCloskey D, Siddoway J. Anatomy and techniques in segmental splenectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1980; 150: 516-520 [PMID: 7361237]
- 17 Malangoni MA, Dawes LG, Droege EA, Rao SA, Collier BD, Almagro UA. Splenic phagocytic function after partial splenectomy and splenic autotransplantation. *Arch Surg* 1985; 120: 275-278 [PMID: 3970666 DOI: 10.1001/archsurg.1985.01390270015003]
- 18 郑英健, 李庆友. 肝硬化巨脾大部切除术. 中华医学杂志 1986; 66: 369-370
- 19 Petroianu A. Treatment of portal hypertension by subtotal splenectomy and central splenorenal shunt. *Postgrad Med J* 1988; 64: 38-41 [PMID: 3420056 DOI: 10.1136/pgmj.64.747.38]
- 20 黄凤瑞, 徐学汇, 李银良, 褚海波, 李传成, 吕春华, 陈胜茹, 李君芳, 徐家俊, 张卫华. 脾大部切除肺包脾并大网膜包脾术治疗门脉高压症. 实用外科杂志 1988; 8: 487-478
- 21 姜洪池, 赵宪琪. 脾脏外科的最新进展. 临床外科杂志 2008; 16: 8-9 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-6483.2008.01.004]
- 22 夏穗生. 论脾脏外科新成就与发展方向. 临床外科杂志 2006; 14: 403 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-6483.2006.07.001]
- 23 夏穗生. 肝硬化门静脉高压症时不宜盲目施行脾切除术. 中华肝胆外科杂志 2006; 12: 583-584 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2006.09.006]
- 24 姜洪池, 周孟华. 脾脏外科临床研究进展与展望. 中国实用外科杂志 2020; 40: 53-57, 61 [DOI: 10.19538/j.cjps.issn 1005-2208.2020.01.09]
- 25 Tiron A, Vasilescu C. [Role of the spleen in immunity. Immunologic consequences of splenectomy]. *Chirurgia (Bucur)* 2008; 103: 255-263 [PMID: 18717273 DOI: 10.1016/S0022-3468(80)80518-5]
- 26 McConnell M, Iwakiri Y. Biology of portal hypertension. *Hepatol Int* 2018; 12: 11-23 [PMID: 29075990 DOI: 10.1007/s12072-017-9826-x]
- 27 Hanaditha D, Rahma A, Prawira AY, Mayasari NLPI, Satyaningtias AS, Hondo E, Agungpriyono S. The spleen morphophysiology of fruit bats. *Anat Histol Embryol* 2019; 48: 315-324 [PMID: 30968443 DOI: 10.1111/ahc.12442]
- 28 Riva MA, Ferraina F, Paleari A, Lenti MV, Di Sabatino A. From sadness to stiffness: the spleen's progress. *Intern Emerg Med* 2019; 14: 739-743 [PMID: 31152307 DOI: 10.1007/s11739-019-02115-2]
- 29 Yoshida H, Shimizu T, Yoshioka M, Tani N. Management of portal hypertension based on portal hemodynamics. *Hepatol Res* 2021; 51: 251-262 [PMID: 33616258 DOI: 10.1111/hepr.13614]
- 30 Simonetto DA, Liu M, Kamath PS. Portal Hypertension and Related Complications: Diagnosis and Management. *Mayo Clin Proc* 2019; 94: 714-726 [PMID: 30947834 DOI: 10.1016/j.mayocp.2018.12.020]
- 31 Møller S, Bendtsen F. The pathophysiology of arterial vasodilatation and hyperdynamic circulation in cirrhosis. *Liver Int* 2018; 38: 570-580 [PMID: 28921803 DOI: 10.1111/liv.13589]
- 32 Nomura Y, Kage M, Ogata T, Kondou R, Kinoshita H, Ohshima K, Yano H. Influence of splenectomy in patients with liver cirrhosis and hypersplenism. *Hepatol Res* 2014; 44: E100-E109 [PMID: 24038333 DOI: 10.1111/hepr.12234]
- 33 李涛, 李海洋, 张彤, 倪吉元, 杨镇. 门脉高压症脾血管病变的研究. 世界华人消化杂志 2004; 12: 1616-1622 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-3079.2004.07.025]
- 34 闫峰, 李威, 陈君填, 曾永明, 郭毓文, 章斐然, 李宗芳. 门静脉高压症脾亢脾巨噬细胞基因表达谱研究. 中华实验外科杂志 2006; 23: 1291-1292 [DOI: 10.3760/j.issn.1001-9030.2006.11.003]
- 35 Li ZF, Zhang S, Lv GB, Huang Y, Zhang W, Ren S, Yang J, Dang SS. Changes in count and function of splenic lymphocytes from patients with portal hypertension. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 2377-2382 [PMID: 18416465 DOI: 10.3748/wjg.14.2377]
- 36 Yongxiang W, Zongfang L, Guowei L, Zongzheng J, Xi C, Tao W. Effects of splenomegaly and splenic macrophage activity in hypersplenism due to cirrhosis. *Am J Med* 2002; 113: 428-431 [PMID: 12401539 DOI: 10.1016/S0002-9343(02)01210-x]
- 37 褚海波, 黄凤瑞, 潘龙文, 李银良, 孙学军, 王翠芹, 姜明忠, 高平, 李振甲. 门脉高压症巨脾大部切除后血清Tuftsin水平的变化及临床意义. 肝胆胰脾外科杂志 1995; 1: 232-233 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-976X.2004.01.001]
- 38 Elchaninov A, Vishnyakova P, Sukhikh G, Fatkhudinov T. Spleen: Reparative Regeneration and Influence on Liver. *Life (Basel)* 2022; 12 [PMID: 35629294 DOI: 10.3390/life12050626]
- 39 Reiberger T. The Value of Liver and Spleen Stiffness for Evaluation of Portal Hypertension in Compensated Cirrhosis. *Hepatol Commun* 2022; 6: 950-964 [PMID: 34904404 DOI: 10.1002/hep4.1855]
- 40 Bandali MF, Mirakhor A, Lee EW, Ferris MC, Sadler DJ, Gray RR, Wong JK. Portal hypertension: Imaging of portosystemic collateral pathways and associated image-guided therapy. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 1735-1746 [PMID: 28348478 DOI: 10.3748/wjg.v23.i10.1735]

- 41 Pillai AK, Andring B, Patel A, Trimmer C, Kalva SP. Portal hypertension: a review of portosystemic collateral pathways and endovascular interventions. *Clin Radiol* 2015; 70: 1047-1059 [PMID: 26188844 DOI: 10.1016/j.crad.2015.06.077]
- 42 Pun CK, Huang HC, Chang CC, Chuang CL, Yen CH, Hsu SJ, Lee FY, Hou MC, Huang YH. Glycyrrhizin Attenuates Portal Hypertension and Collateral Shunting via Inhibition of Extrahepatic Angiogenesis in Cirrhotic Rats. *Int J Mol Sci* 2021; 22 [PMID: 34299285 DOI: 10.3390/ijms22147662]
- 43 Moreau R. VEGF-induced angiogenesis drives collateral circulation in portal hypertension. *J Hepatol* 2005; 43: 6-8 [PMID: 15893843 DOI: 10.1016/j.jhep.2005.04.002]
- 44 Gana JC, Serrano CA, Ling SC. Angiogenesis and portal-systemic collaterals in portal hypertension. *Ann Hepatol* 2016; 15: 303-313 [PMID: 27049484 DOI: 10.5604/16652681.1198799]
- 45 Fernandez M, Mejias M, Angermayr B, Garcia-Pagan JC, Rodés J, Bosch J. Inhibition of VEGF receptor-2 decreases the development of hyperdynamic splanchnic circulation and portal-systemic collateral vessels in portal hypertensive rats. *J Hepatol* 2005; 43: 98-103 [PMID: 15893841 DOI: 10.1016/j.jhep.2005.02.022]
- 46 Fernandez M, Vizzutti F, Garcia-Pagan JC, Rodés J, Bosch J. Anti-VEGF receptor-2 monoclonal antibody prevents portal-systemic collateral vessel formation in portal hypertensive mice. *Gastroenterology* 2004; 126: 886-894 [PMID: 14988842 DOI: 10.1053/j.gastro.2003.12.012]
- 47 张启瑜, 曾其强. 门静脉高压症外科手术治疗的历史、现状和展望. *肝胆胰外科杂志* 2019; 31: 449-451, 455 [DOI: 10.11952/j.issn.1007-1954.2019.08.001]
- 48 褚海波, 黄凤瑞. 再论巨脾大部切除术. *中国现代手术学杂志* 2011; 15: 397-400
- 49 黄凤瑞, 褚海波, 潘龙文, 孙学军, 李鹏程, 李银良. 脾大部切除并胸骨后网膜固定治疗门静脉高压症. *中华肝胆外科杂志* 2002; 8: 564-565 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2002.09.014]
- 50 李伟. 肝硬化门静脉高压症患者行脾大部切除术治疗的远期疗效观察. *中国现代药物应用* 2016; 10: 82-83 [DOI: 10.14164/j.cnki.cn11-5581/r.2016.08.060]
- 51 Martins AL, Parreira ABS, Grossi MLFJ, Benevides RA, Motta LLD, Pimassoni LHS, Borjaili ASD, Paulo MSL, Paulo DNS. Study of the upper pole after subtotal splenectomy in rats. *Acta Cir Bras* 2023; 37: e371103 [PMID: 36629530 DOI: 10.1590/acb371103]
- 52 Miko I, Nemeth N, Peto K, Furka A, Toth L, Furka I. Changes of red blood cell aggregation parameters in a long-term follow-up of splenectomy, spleen-autotransplantation and partial or subtotal spleen resections in a canine model. *Clin HemorheolMicrocirc* 2017; 67: 91-100 [PMID: 28598833 DOI: 10.3233/CH-170264]
- 53 Petroianu A, Resende V, Da Silva RG. Late follow-up of patients submitted to subtotal splenectomy. *Int J Surg* 2006; 4: 172-178 [PMID: 17462342 DOI: 10.1016/j.ijsu.2005.12.006]
- 54 Li HL, Ning SL, Gao YJ, Zhou T, Chen YX. In situ subtotal spleen resection combined with selective pericardial devascularization for the treatment of portal hypertension. *World J Gastrointest Surg* 2023; 15: 634-642 [PMID: 37206069 DOI: 10.4240/wjgs.v15.i4.634]
- 55 王东, 栗光明, 朱继业, 胡志平, 冷希圣. 保脾断流术治疗门静脉高压症上消化道出血的疗效分析. *中国普外基础与临床杂志* 2013; 20: 29-32
- 56 Silva JJ, Silva AL, Paulo DN. Subtotal laparoscopic splenectomy in rats with preservation of the inferior pole. *Acta Cir Bras* 2011; 26: 44-50 [PMID: 21271203 DOI: 10.1590/s0102-86502011000100009]
- 57 Costi R, Castro Ruiz C, Romboli A, Wind P, Violi V, Zarzavadjian Le Bian A. Partial splenectomy: Who, when and how. A systematic review of the 2130 published cases. *J Pediatr Surg* 2019; 54: 1527-1538 [PMID: 30665627 DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2018.11.010]
- 58 Le M, Grosse R, Elrod J, Klinke M, Reinshagen K, Boettcher M. Laparoscopic Subtotal Splenectomy in Children and Adolescents With Spherocytosis. *DtschArztebl Int* 2022; 119: 848-849 [PMID: 36814423 DOI: 10.3238/arztebl.m2022.0288]
- 59 Münch AL, Jacobsen EM, Schulz A, Loichinger W, Wowra T, Schiefele L, Elsner J, Westhoff MA, Serra A, Strauss G, Schaarschmidt K, Cario H. Long-term haematological response and maintained immunological function after laparoscopic subtotal splenectomy in patients with hereditary spherocytosis. *Eur J Haematol* 2023; 111: 777-786 [PMID: 37700575 DOI: 10.1111/ejh.14077]
- 60 张卫华, 毕洁亮, 王京涛, 徐有国, 邓进巍. 手助腹腔镜脾大部切除治疗门脉高压症的疗效评价. *中华腔镜外科杂志(电子版)* 2010; 3: 396-400 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6899.2010.05.005]
- 61 褚海波, 王磊, 徐永波, 王涛, 王美红, 管凤国, 赵建华. 门静脉高压症脾大部切除后残脾细胞凋亡水平的变化. *中华肝胆外科杂志* 2016; 22: 131-133 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2016.02.018]
- 62 Zhu X, Han W, Wang L, Chu H, Zhao J, Xu Y, Wang T, Guo W. Penicillar arterioles of red pulp in residual spleen after subtotal splenectomy due to splenomegaly in cirrhotic patients: a comparative study. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8: 711-718 [PMID: 25755765]
- 63 Chu H, Liu X, Zhao J, Xu Y, Wang L, Wang T, Guo W, Zhang S, Zhu X. Subtotal splenectomy for splenomegaly in cirrhotic patients. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7: 4981-4990 [PMID: 25197369]
- 64 Chu H, Han W, Wang L, Xu Y, Jian F, Zhang W, Wang T, Zhao J. Long-term efficacy of subtotal splenectomy due to portal hypertension in cirrhotic patients. *BMC Surg* 2015; 15: 89 [PMID: 26205377 DOI: 10.1186/s12893-015-0077-2]
- 65 Paulo LNL, Alexander DR, Vallandro EID, Benevides RA, Motta LLD, Paulo MSL, Paulo DNS. Macro and microscopic comparison of the upper pole of the spleen with the lower pole in partial splenectomy. *Acta Cir Bras* 2020; 35: e202000902 [PMID: 33084734 DOI: 10.1590/s0102-865020200090000002]
- 66 Dragomir MP, Tudor S, Lacatus M, Stanculea O, Trandafir B, Diaconu A, Coriu D, Colita A, Droc G, Purnichescu-Purtan R, Calin G, Vasilescu C. TNF-alpha releasing capacity of the whole blood drops after open total splenectomy, but increases after partial/subtotal or minimally invasive splenectomy. *Acta Chir Belg* 2022; 122: 346-356 [PMID: 33886417 DOI: 10.1080/00015458.2021.1916282]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



新冠疫情防控下手足口病肠道病毒的流行特征及变迁趋势

王春荣

王春荣, 济南市疾病预防控制中心病毒性疾病检验所 山东省济南市 250021

王春荣, 主任技师, 主要从事肠道病毒及相关疾病的研究。

基金项目: 济南市卫生健康委员会科技计划项目, No. 2022-公-09.

作者贡献分布: 本文由王春荣独立完成。

通讯作者: 王春荣, 主任技师, 250021, 山东省济南市槐荫区纬六路2号, 济南市疾病预防控制中心病毒性疾病检验所. wcrhplc@163.com

收稿日期: 2024-01-13

修回日期: 2024-02-02

接受日期: 2024-03-14

在线出版日期: 2024-04-28

Epidemic characteristics and changing trend of enterovirus infections in the context of prevention and control of COVID-19 epidemic

Chun-Rong Wang

Chun-Rong Wang, Institute for Viral Disease Detection, Ji'nan Center for Disease Control and Prevention, Ji'nan 250021, Shandong Province, China

Supported by: Jinan Municipal Health Commission Science and Technology Plan Project, No. 2022-Gong-09.

Corresponding author: Chun-Rong Wang, Chief Technician, Institute for Viral Disease Detection, Ji'nan Center for Disease Control and Prevention, No. 2 Weiliu Road, Huaiyin District, Ji'nan 250021, Shandong Province, China. wcrhplc@163.com

Received: 2024-01-13

Revised: 2024-02-02

Accepted: 2024-03-14

Published online: 2024-04-28

Abstract

In response to the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic, most countries have implemented epidemic prevention and control measures in the early stages without effective drug intervention. The implementation of these measures has led to changes in people's lifestyles and behaviors, reducing the spread of COVID-19. However, the impact of this strategy on other common infectious diseases is still unclear. This article analyzes the prevalence and changing trends of enterovirus infections in the context of epidemic prevention and control, and clarifies that implementing epidemic prevention and control measures is very effective in reducing the prevalence of enterovirus infections and has a significant impact on their genetic changes. By exploring the relationship between immune deficiency and outbreaks of infectious diseases, it is suggested that during the epidemic, the lack of exposure to various infectious pathogens may lead to immune deficiency, and there may be a common outbreak of multiple infectious diseases in the future. This finding can provide inspiration for the monitoring and prevention of common and emerging infectious diseases after the epidemic, as well as the research on antiviral drugs and vaccines.

© The Author(s) 2024. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Epidemic prevention and control; Hand, foot, and mouth disease; Enterovirus; Epidemiological characteristics; Changing trends

Citation: Wang CR. Epidemic characteristics and changing trend of enterovirus infections in the context of prevention and control of COVID-19 epidemic. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2024; 32(4): 254-260

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i4/254.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v32.i4.254>

摘要

针对2019冠状病毒病(coronavirus disease 2019, COVID-19)疫情,在早期缺乏有效药物干预的情况下,大多数国家都采取了疫情防控措施,该措施的实施导致人们生活及行为方式的改变,减轻了COVID-19的传播。然而,这一策略对其他常见传染病的影响尚不清楚。本文通过分析疫情防控下手足口病肠道病毒的流行及变迁趋势,阐明实施疫情防控措施在减少手足口病肠道病毒流行方面非常有效,并对其基因变迁产生明显影响;探讨免疫力缺失和传染性病原体暴发的关系,提示疫情期间由于人们缺乏暴露于各种传染性病原体的机会导致免疫力缺失,未来可能出现多种传染病的共同流行,可为疫情大流行后常见及新发传染病的监测和防控、抗病毒药物和疫苗的研究提供启发。

© The Author(s) 2024. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 疫情防控; 手足口病; 肠道病毒; 流行特征; 变迁趋势

核心提要: 新冠疫情防控导致人们生活及行为方式的改变,进而对肠道病毒的流行及分子变迁趋势产生了影响;由于疫情期间人们缺乏暴露于各种传染性病原体的机会导致免疫力缺失,未来可能出现多种传染病的共同流行。

文献来源: 王春荣. 新冠疫情防控下手足口病肠道病毒的流行特征及变迁趋势. 世界华人消化杂志 2024; 32(4): 254–260

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i4/254.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i4.254>

0 引言

2019-12由严重急性呼吸系统综合征冠状病毒2型(severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2, SARS-CoV-2)引起的肺炎疫情迅速扩散并蔓延至全球^[1]。2020-03-11,世界卫生组织宣布COVID-19为大流行病^[2,3]。在早期缺乏针对SARS-CoV-2有效药物干预措施的情况下,大多数国家都采取了疫情防控措施来减缓COVID-19的传播^[4-6],如:佩戴口罩、监测体温、保持社交距离、学校停课、远程办公等。疫情防控措施以及人类行为方式的变化不仅影响SARS-CoV-2的传播,也减少了其他呼吸道疾病的流行^[4,7-12]。然而,每种传染病都有自己的流行模式,实行疫情防控措施对中国其他常见传染病的影响尚不清楚。手足口病(hand, foot and mouth disease, HFMD)是由多种肠道病毒(enterovirus, EV)引起的急性传染病,常见于5岁以下婴幼儿^[13]。2008年我国将其纳入法定报告传染病,发病人数常居丙类传染病前列,具有传播速度快、传播途

径复杂多样,易引起聚集性和暴发性疫情等特点^[14]。疾病进程为自限性,但在少数患儿中会进一步引起造成中枢神经系统损伤的严重并发症^[15-17],甚至死亡。

EV属于小RNA病毒科,可以感染呼吸道和胃肠道黏膜,具有突变速率快和易重组的特点。国际病毒分类委员会(International Committee on Taxonomy of Viruses, ICTV)根据编码基因区域的序列、受体和宿主范围、基因组组织及成分将EV分为15个基因型^[18](表1)。目前,已发现超过100种型别的EV能够感染人类^[19],主要包括脊髓灰质炎病毒、埃可病毒(echovirus, Echo)、柯萨奇病毒A组(coxsaekievirus A, CV-A)、B组(coxsaekievirus B, CV-B)以及1968年以来新发现的EV 68-72型,根据其基因亲缘性关系又可分为A、B、C、D 4组^[20-22]。新冠疫情防控措施的实行是否对EV的流行模式产生影响进而促进其变异进化,值得人们关注。然而,目前针对新冠疫情防控下EV的流行特征及变迁趋势的研究尚少。本文针对新冠疫情暴发前后HFMD EV的感染特征进行探讨,分析新冠疫情防控措施对EV流行模式的影响,为不同类型传染病共存形势下的防控决策制定提供参考。

1 新冠疫情防控下肠道病毒感染特征

在2020年第一波COVID-19疫情大流行期间,由于全球范围内大多数国家实施了严格的疫情防控措施,包括保持社交距离、提高戴口罩的意识、加强手部卫生、减少儿童之间的接触、保持通风、隔离、宵禁以及关闭学校和幼儿园等,导致2020-2021全球人类其他传染病感染率的急剧下降^[4,23-26]。那么,疫情防控措施是否影响EV的流行?

研究显示^[27,28],在美国其他呼吸道传染病下降的同时, EV所致传染病的流行也减少了。中国学者报道,与前5年相比,2020年中国EV所致HFMD的总体年发病率以及死亡率显著下降^[29]。钟家禹等^[30]对COVID-19发生前后广州市HFMD EV的流行特征进行分析,显示2020年EV感染率明显下降,随疫情缓解2021年又有所回升,不过未达到COVID-19疫情发生前的水平。黄建英等^[31]分析广州市2017-2021年HFMD监测数据,发现2020年的EV阳性率最低。杜燕华等^[32]研究显示2020-2022年陕西省HFMD发病率远低于往年发病率。王若琳等^[33]发现2020年河南省HFMD发病高峰明显后移,同期聊城市未出现明显高峰期^[34]。这表明,实施与COVID-19相关的疫情防控措施在减少EV感染的传播方面非常有效,COVID-19疫情的暴发在改变人们生活方式的同时,也减少了其他传染病的流行。

2020-2022年是新冠疫情乙类甲管的三年,由于一系列新冠防控非药物干预措施的实施,特别是中小幼儿

表 1 ICTV最新公告中EV分类^[18]

血清型总数	血清型
25	CV-A2-8, 10, 12, 14, 16; EV-A71, 76, 89-92, 114, 119-121; SV19, 43, 46; BA13
63	CV-B1-6, CV-A9, E-1-7, 9, 11-21, 24-27, 29-33, EV-B69, 73-75, 77-88, 93, 97-98, 100-101, 106-107, 110-113, SA5
23	PV1-3, CV-A1, 11, 13, 17, 19-22, 24, EV-C95-96, 99, 102, 104-105, 109, 113, 116-118
5	EV-D68, 70, 94, 111, 120
4	EV-E1-4
6	EV-F1-6
20	EV-G1-20
1	EV-H1
1	EV-I1
6	SV6, EV-J103, 108, 112, 115, 121
2	EV-K1-2
1	EV-L1
80	RV-A1-2, 7-13, 15-16, 18-25, 28-34, 36, 38-41, 43, 45-47, 49-51, 53-68, 71, 73-78, 80-82, 85, 88-90, 94, 96, 100-109
32	RV-B3-6, 14, 17, 26-27, 35, 37, 42, 48, 52, 69-70, 72, 79, 83-84, 86, 91-93, 97, 99, 100-106
57	RV-C1-57

ICTV: 国际病毒分类委员会; EV: 肠道病毒.

园等机构的停课措施,有效遏制了HFMD的传播流行^[35].根据中华人民共和国国家卫生健康委员会和中国疾病预防控制中心的全国法定传染病疫情报告进行数据统计显示(表2),跟前几年相比,2020至2023年中国大陆地区HFMD发病例数较前几年出现锐降后又上升的状况,提示中国疫情防控措施的实行对EV传播发挥了重要作用,随着疫情的缓解和好转,人们流动性的加大,EV感染率也会逐步上升.

令人震惊的是,2022年中国HFMD死亡人数明显增加,死亡率达到了51/10万.分析原因可能是由于新冠疫情暴发影响了中国的医疗保健能力;其次,由于2022年中国新冠疫情频繁暴发,可能是患者由于担心医院感染而导致就诊和治疗延迟.

2 新冠疫情防控下肠道病毒的变迁趋势

自2008年HFMD成为法定传染病以来,其感染EV谱发生了变化.根据EV型别构成的变化和肠道病毒71型(enterovirus A71, EV-A71)疫苗上市后对流行毒株的影响,可将我国HFMD的病原特征划分成三个阶段^[36]:2008-2012年EV-A71流行增长期、2013-2015年CV-A6快速增长期和2016-2019年CV-A6/CV-A16优势期(表3).起初HFMD流行主要由EV-A71和CV-A16引起^[13,37],2013年开始HFMD流行毒株构成发生了转变,其他EV感染引起的散发、暴发逐年增多^[38,39],2016年,中国3种EV-A71灭活疫苗获批上市,之后EV-A71感染所致HFMD大幅下降^[39,40],其他EV的构成比增加^[40].

新冠疫情的暴发改变了人们的行为及生活方式,防控措施的实行减少了EV的流行,但对于其型别变迁是否会影响?

研究显示^[41-43],新冠疫情暴发后,云南省HFMD EV谱及基因特征发生了明显变化.2019年云南省曲靖市HFMD病原谱较为复杂,包括A组、B组和C组三种类型,其中A组病毒检出率为8.94%,B组病毒检出率1.91%,C组病毒检出率2.34%;A组病毒包括CV-A4、CV-A6、CV-A10、CV-A16,B组病毒包括Echo11、Echo12、Echo14和Echo30,C组病毒均为脊髓灰质炎病毒^[41].2020年曲靖市HFMD主要病原为CV-A6,其次是CV-A10、CV-A16和CV-A4,全为A组病毒;基因特征分析表明,CV-A4的C2、C4两个基因亚型在曲靖市同时流行,CV-A6的D3a亚型和CV-A16的B1a亚型也在曲靖市流行,而CV-A10单独为一个进化分支,可能为曲靖市特有^[42].然而,新冠疫情稍微缓和后,2021年曲靖市HFMD病原谱又有不同,主要以A组EV为主,另有少量B组EV;排前三位的分别是A组的CV-A16、CV-A6和EV-A71,另有少量CV-A2、CV-A4、CV-A8、CV-A10和CV-A12等A组EV以及CV-B2、CV-A9、Echo18和Echo21等B组EV^[43].2021年云南省昆明市HFMD病原谱和曲靖市相似,流行的CV-A2基因型A为国内首次报道^[43].2020-2022年陕西省HFMD病毒谱主要以CV-A6和CV-A16交替出现,系统进化分析显示,CV-A6以D3为主要流行亚型,CV-A16型以B1a和B1b共存,2021年和2022年B1a亚型占比逐年升高,并取代B1b成为主要流行亚型^[32].

表 2 新冠疫情对中国手足口病的影响

年份	发病人数	死亡人数	死亡人数占发病人数的百分比(%)
2016	2442138	195	0.008
2017	1929550	95	0.005
2018	235310	35	0.001
2019	1918830	21	0.001
2020	769448	4	0.0006
2021	1354548	9	0.0007
2022	1774669	905	0.05
2023	1682860	0	0

2016–2023年我国手足口病发病情况统计数据来源: 中华人民共和国国家卫生健康委员会<http://www.nhc.gov.cn/wjw/yqbb/list.shtm>.

表 3 我国手足口病病原构成及流行特征^[36]

病原构成及流行特征	2008–2012年	2013–2015年	2016–2019年
年均实验室确诊病例数			
EV-A71	26966	38258	10965
CV-A16	15404	21750	40412
其他肠道病毒	10965	28634	54576
病原构成(%)			
EV-A71	50.56	38.1	29.15
CV-A16	28.88	21.66	24.38
其他肠道病毒	20.56	40.24	46.47
优势基因亚型			
EV-A71	C4a	C4a	C4a
CV-A16	B1a	B1b、B1a	B1b、B1a
CV-A6	D3、D2	D3	D3
CV-A10	B-C1、C2	C2	C2-F3
重症比例(%)	1.15	0.68	0.36
病死率(%)	0.034	0.013	0.004
分阶段流行特征	EV-A71流行 增长期: EV-A71C4a 快速增加, 与CV-A16共流行, 均以 EV-A71占优势		
	CV-A6快速增长期: CV-A6快速增加, 与CV-A16的B1b与B1a共流行; 2014年以 EV-A71占优势, 其他年以CV-A6占优势		
	CV-A6和CV-A16优势期: CV-A6、CV-A16、EV-A71、CV-A10四种主要病原共流行; 2016年EV-A71占优势, 2017–2019年以CV-A6/CV-A16占优势		

EV-A71: 肠道病毒71型; CV-A16: 柯萨奇病毒A组16型.

新冠疫情发生后的2020年, 西安市CV-A6在HFMD中的检出率高达83.20%, 成为西安市HFMD的主要病原^[44]. 广东汕头市2018-2021年HFMD病原谱较为稳定^[45], 每年均有 CV-A4、CV-A6、CV-A10; 新冠疫情发生后, EV流行毒株也发生了一些变化, 2020年出现了新的病原CV-A8, 占20.29%, 是当年继CV-A6后的主要流行病原; 另外, CV-A4在2018-2020年HFMD病原谱的构成比较小(低于5%), 但在2021年, CV-A4的构成比上升至23.81%; CV-A16在2020年未监测到, 但在2018-2019年、2021年的构成比达14.71%-27.92%. 同期, 湖北省CV-A6构成比也发生明显变化^[46], 2020和2021年分别

达到95.00%和87.50%, 2022年回落到18.33%, 这可能与新冠疫情防控措施的实施有关, 也可能与HFMD本身的消长规律有关.

HFMD病原谱呈动态变化, 尤其是在新冠疫情防控下, 表现为各年份间病原种类的多样性和各病原占比的差异性, 提示社会经济、人口密度、道路密度、人们行为方式不仅与HFMD的发病率相关, 并且成为传染病发生的主要驱动因素^[47,48].

3 新冠疫情防控下的免疫力缺失和传染病暴发

新冠疫情防控措施的实施, 导致2020年儿童传染病报告

率明显下降, 其中EV所致HFMD的下降最为明显^[31]。同时, 疫情期间由于儿童活动受限以及生活行为方式的改变, 致使其缺乏暴露于各种传染性病原体的机会, 这对他们的免疫力发展产生了影响, 保护性免疫力缺失会引发对各类传染病的易感性^[49]。随着疫情防控措施的放松, EV感染所致HFMD疫情出现上升趋势^[50]。

研究显示^[51], 2020年, 法国加强疫情防控措施后EV感染率非常低, 儿童的免疫刺激减少以及对EV的易感性增加; 2021年放松措施后, 导致大规模爆发EV感染HFMD, 比2018和2019年同期高47%。同样, 在2021-01/2021-10, 18个欧洲国家的EV感染病例重新升高^[52]。此外, 在2021年取消防控措施后不久, 巴西报告了一次大规模的HFMD爆发, 该暴发与CV-A6亚型的重新出现有关^[50], 这可能归因于新冠疫情大流行期间EV的免疫力缺失。

由于中国新冠疫情防控措施实施时间较长, 因此EV的流行经历了2020年的明显下降、2021年的缓慢升高和2022年的快速上升; 2023年疫情防控措施全面放开尤其是第二波疫情后, 人们基本恢复了日常生活, EV流行的障碍消除, 继而出现大流行。根据病毒干扰理论, 宿主水平的免疫反应和病毒-病毒相互作用可能导致协同或拮抗作用^[53]。尽管没有必要恐慌, 但应该密切关注未来的病毒流行动态。

4 新冠疫情大流行后的思考和未来发展方向

与前5年相比, 2020年中国EV所致HFMD的总体年发病率以及死亡率显著下降^[29]。分析可能原因如下: 首先, 由于EV传播方式与SARS-CoV-2有一定相似性, 即通过呼吸道或接触途径, 新冠疫情防控措施同样降低了EV感染的频率^[54-56]。其次, 在COVID-19大流行期间, 由于严格的隔离措施, 人们改变了寻求健康的方式, 患者前往医院的次数减少^[4]。第三, 人们的卫生习惯得以改善, 包括戴口罩、洗手和适当通风等^[57,58]。最后, 可能缘于病毒干扰, 即对病毒感染的先天免疫反应可以影响第二种病毒的感染, 已被认为是SARS-CoV-2大流行期间流感病毒在人群中传播低的原因之一^[59]。

在新冠疫情大流行期间, 严厉的疫情防控措施导致不断变化的传染病模式。虽然使各种传染病的发病率降低, 但可能会破坏传统的暴露模式和自然免疫, 易导致儿童的病毒合并感染^[60], EV及其他病原体的普遍流行将再次出现; 届时, 可以预计, 将出现多种传染病的共同流行, 这将使未来的情况更加复杂^[61]。因此, 在新冠疫情后时期, 当务之急是建立能促进合作的国际传染病监测机制。由于世界范围内SARS-CoV-2疫苗接种及感染后产生了免疫力, 各国都取消了疫情防控措施。然而, 除SARS-

CoV-2以外的其他传染病的免疫力缺失, 可能导致在儿童群体中传染病流行的缓慢上升和“激增”模式。同时, 由于SARS-CoV-2会持续存在, 其他病毒或细菌的共存可能会导致未来的双重感染或三重感染, 给临床诊断和治疗造成困难。因此, 未来, 开发快速的双重或多重诊断试剂来区分这些病原体是非常必要的; 另外, 采取联合药物、多价疫苗和抗病毒治疗的综合策略, 对于控制COVID-19大流行后的常见和新发传染病至关重要^[62], 这对传染病防控具有重要意义, 也是未来探究的主流方向。

5 参考文献

- 1 Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol* 2020; 5: 536-544 [PMID: 32123347 DOI: 10.1038/s41564-020-0695-z]
- 2 Cucinotta D, Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta Biomed* 2020; 91: 157-160 [PMID: 32191675 DOI: 10.23750/abm.v91i1.9397]
- 3 Mahase E. Covid-19: WHO declares pandemic because of “alarming levels” of spread, severity, and inaction. *BMJ* 2020; 368: m1036 [PMID: 32165426 DOI: 10.1136/bmj.m1036]
- 4 Feng L, Zhang T, Wang Q, Xie Y, Peng Z, Zheng J, Qin Y, Zhang M, Lai S, Wang D, Feng Z, Li Z, Gao GF. Impact of COVID-19 outbreaks and interventions on influenza in China and the United States. *Nat Commun* 2021; 12: 3249 [PMID: 34059675 DOI: 10.1038/s41467-021-23440-1]
- 5 Lai S, Ruktanonchai NW, Carioli A, Ruktanonchai CW, Floyd JR, Prosper O, Zhang C, Du X, Yang W, Tatem AJ. Assessing the Effect of Global Travel and Contact Restrictions on Mitigating the COVID-19 Pandemic. *Engineering (Beijing)* 2021; 7: 914-923 [PMID: 33972889 DOI: 10.1016/j.eng.2021.03.017]
- 6 Brauner JM, Mindermann S, Sharma M, Johnston D, Salvatier J, Gavenciak T, Stephenson AB, Leech G, Altman G, Mikulik V, Norman AJ, Monrad JT, Besiroglu T, Ge H, Hartwick MA, Teh YW, Chindelevitch L, Gal Y, Kulveit J. Inferring the effectiveness of government interventions against COVID-19. *Science* 2021; 371: eabd9338 [PMID: 33323424 DOI: 10.1126/science.abd9338]
- 7 Fong MW, Gao H, Wong JY, Xiao J, Shiu EYC, Ryu S, Cowling BJ. Nonpharmaceutical Measures for Pandemic Influenza in Nonhealthcare Settings-Social Distancing Measures. *Emerg Infect Dis* 2020; 26: 976-984 [PMID: 32027585 DOI: 10.3201/eid2605.190995]
- 8 Sakamoto H, Ishikane M, Ueda P. Seasonal Influenza Activity During the SARS-CoV-2 Outbreak in Japan. *JAMA* 2020; 323: 1969-1971 [PMID: 32275293 DOI: 10.1001/jama.2020.6173]
- 9 Soo RJJ, Chiew CJ, Ma S, Pung R, Lee V. Decreased Influenza Incidence under COVID-19 Control Measures, Singapore. *Emerg Infect Dis* 2020; 26: 1933-1935 [PMID: 32339092 DOI: 10.3201/eid2608.201229]
- 10 Trenholme A, Webb R, Lawrence S, Arrol S, Taylor S, Ameratunga S, Byrnes CA. COVID-19 and Infant Hospitalizations for Seasonal Respiratory Virus Infections, New Zealand, 2020. *Emerg Infect Dis* 2021; 27: 641-643 [PMID: 33263515 DOI: 10.3201/eid2702.204041]
- 11 Wong NS, Leung CC, Lee SS. Abrupt Subsidence of Seasonal Influenza after COVID-19 Outbreak, Hong Kong, China. *Emerg Infect Dis* 2020; 26: 2753-2755 [PMID: 32852264 DOI: 10.3201/eid2611.200861]
- 12 Wormser GP. COVID-19 versus seasonal influenza 2019-2020: USA. *Wien Klin Wochenschr* 2020; 132: 387-389 [PMID: 32514623 DOI: 10.1007/s00508-020-01685-y]
- 13 Xing W, Liao Q, Viboud C, Zhang J, Sun J, Wu JT, Chang Z, Liu

- F, Fang VJ, Zheng Y, Cowling BJ, Varma JK, Farrar JJ, Leung GM, Yu H. Hand, foot, and mouth disease in China, 2008-12: an epidemiological study. *Lancet Infect Dis* 2014; 14: 308-318 [PMID: 24485991 DOI: 10.1016/]
- 14 Huang J, Liao Q, Ooi MH, Cowling BJ, Chang Z, Wu P, Liu F, Li Y, Luo L, Yu S, Yu H, Wei S. Epidemiology of Recurrent Hand, Foot and Mouth Disease, China, 2008-2015. *Emerg Infect Dis* 2018; 24: 432-442 [PMID: 29460747 DOI: 10.3201/eid2403.171303]
 - 15 Solomon T, Lewthwaite P, Perera D, Cardoso MJ, McMinn P, Ooi MH. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of enterovirus 71. *Lancet Infect Dis* 2010; 10: 778-790 [PMID: 20961813 DOI: 10.1016/S1473-3099(10)70194-8]
 - 16 McMinn PC. Recent advances in the molecular epidemiology and control of human enterovirus 71 infection. *Curr Opin Virol* 2012; 2: 199-205 [PMID: 22482716 DOI: 10.1016/j.coviro.2012.02.009]
 - 17 Repass GL, Palmer WC, Stancampiano FF. Hand, foot, and mouth disease: identifying and managing an acute viral syndrome. *Cleve Clin J Med* 2014; 81: 537-543 [PMID: 25183845 DOI: 10.3949/ccjm.81a.13132]
 - 18 卞莲莲, 刘思远, 姜巍, 毛群颖, 高帆, 杨晓明, 梁争论. 多价手足口病疫苗: 现实与梦想. *中国生物制品学杂志* 2020; 33: 106-112 [DOI: 10.13200/j.cnki.cjb.002971]
 - 19 Lukashev AN, Vakulenko YA, Turbabin NA, Deviatkin AA, Drexler JF. Molecular epidemiology and phylogenetics of human enteroviruses: Is there a forest behind the trees? *Rev Med Virol* 2018; 28: e2002 [PMID: 30069956 DOI: 10.1002/rmv.2002]
 - 20 Yamashita T, Ito M, Tsuzuki H, Sakae K, Minagawa H. Molecular identification of enteroviruses including two new types (EV-98 and EV-107) isolated from Japanese travellers from Asian countries. *J Gen Virol* 2010; 91: 1063-1066 [PMID: 19955564 DOI: 10.1099/vir.0.016014-0]
 - 21 Nasri D, Bouslama L, Pillet S, Bourlet T, Aouni M, Pozzetto B. Basic rationale, current methods and future directions for molecular typing of human enterovirus. *Expert Rev Mol Diagn* 2007; 7: 419-434 [PMID: 17620049 DOI: 10.1586/14737159.7.4.419]
 - 22 Isaacs SR, Kim KW, Cheng JX, Bull RA, Stelzer-Braid S, Luciani F, Rawlinson WD, Craig ME. Amplification and next generation sequencing of near full-length human enteroviruses for identification and characterisation from clinical samples. *Sci Rep* 2018; 8: 11889 [PMID: 30089864 DOI: 10.1038/s41598-018-30322-y]
 - 23 Baker RE, Park SW, Yang W, Vecchi GA, Metcalf CJE, Grenfell BT. The impact of COVID-19 nonpharmaceutical interventions on the future dynamics of endemic infections. *Proc Natl Acad Sci USA* 2020; 117: 30547-30553 [PMID: 33168723 DOI: 10.1073/pnas.2013182117]
 - 24 Stamm P, Sagoschen I, Weise K, Plachter B, Münzel T, Gori T, Vosseler M. Influenza and RSV incidence during COVID-19 pandemic-an observational study from in-hospital point-of-care testing. *Med Microbiol Immunol* 2021; 210: 277-282 [PMID: 34604931 DOI: 10.1007/s00430-021-00720-7]
 - 25 Binns E, Koenraads M, Hristeva L, Flamant A, Baier-Grabner S, Loi M, Lempainen J, Osterheld E, Ramly B, Chakakala-Chaziya J, Enaganthi N, Simó Nebot S, Buonsenso D. Influenza and respiratory syncytial virus during the COVID-19 pandemic: Time for a new paradigm? *Pediatr Pulmonol* 2022; 57: 38-42 [PMID: 34644459 DOI: 10.1002/ppul.25719]
 - 26 Zhang M, Gao J, Guo Q, Zhang X, Zhang W. Changes of respiratory syncytial virus infection in children before and after the COVID-19 pandemic in Henan, China. *J Infect* 2023; 86: 154-225 [PMID: 36528226 DOI: 10.1016/j.jinf.2022.12.011]
 - 27 Olsen SJ, Winn AK, Budd AP, Prill MM, Steel J, Midgley CM, Kniss K, Burns E, Rowe T, Foust A, Jasso G, Merced-Morales A, Davis CT, Jang Y, Jones J, Daly P, Gubareva L, Barnes J, Kondor R, Sessions W, Smith C, Wentworth DE, Garg S, Havers FP, Fry AM, Hall AJ, Brammer L, Silk BJ. Changes in Influenza and Other Respiratory Virus Activity During the COVID-19 Pandemic - United States, 2020-2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021; 70: 1013-1019 [PMID: 34292924 DOI: 10.15585/mmwr.mm7029a1]
 - 28 Rankin DA, Spieker AJ, Perez A, Stahl AL, Rahman HK, Stewart LS, Schuster JE, Lively JY, Haddadin Z, Probst V, Michaels MG, Williams JV, Boom JA, Sahni LC, Staat MA, Schlaudecker EP, McNeal MM, Harrison CJ, Weinberg GA, Szilagyi PG, Englund JA, Klein EJ, Gerber SI, McMorrow M, Rha B, Chappell JD, Selvarangan R, Midgley CM, Halasa NB; NVSN Network Investigators. Circulation of Rhinoviruses and/or Enteroviruses in Pediatric Patients With Acute Respiratory Illness Before and During the COVID-19 Pandemic in the US. *JAMA Netw Open* 2023; 6: e2254909 [PMID: 36749589 DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.54909]
 - 29 Wang L, Guo X, Zhao N, Ouyang Y, Du B, Xu W, Chan TC, Jiang H, Liu S. Effects of the enhanced public health intervention during the COVID-19 epidemic on respiratory and gastrointestinal infectious diseases in China. *J Med Virol* 2022; 94: 2201-2211 [PMID: 35067944 DOI: 10.1002/jmv.27619]
 - 30 钟家禹, 陈馥盈, 谢嘉慧, 张莹莹, 陈翔, 李婉玲, 刘晓敏, 肖密丝, 唐盈, 罗峰, 朱冰. 新型冠状病毒肺炎疫情发生前及疫情期间广州市手足口病肠道病毒的流行病学及型别分析. *中华传染病杂志* 2022; 40: 682-686 [DOI: 10.3760/cma.j.cn311365.20220224.00063]
 - 31 黄建英, 李静静, 刘妙玲, 吴菲, 肖苑红, 邹晓妮. 新型冠状病毒肺炎疫情对儿童传染病报告影响. *中国公共卫生* 2021; 37: 1527-1530 [DOI: 10.11847/zgggws1132777]
 - 32 杜燕华, 关路媛, 冯瑄, 郑媛, 余鹏博. 2020-2022年陕西省手足口病病原监测及主要流行型别的分子流行特征分析. *天津医药* 2023; 51: 1622-1627 [DOI: 10.11958/20231032]
 - 33 王若琳, 王文华, 李亚飞, 张白帆, 卫海燕, 卢世栋, 王海峰, 叶莹, 黄学勇. 2010-2020 年河南省手足口病流行病学及病原学特征. *河南预防医学杂志* 2022; 33: 886-890 [DOI: 10.13515/j.cnki.hnjpm.1006-8414.2022.12.002]
 - 34 董月晗, 周璞, 徐可心, 尹慧慧, 刘九银, 王好迪. 2018-2022年山东省聊城市手足口病流行病学特征及病原学分析. *预防医学论坛* 2023; 29: 836-838,845 [DOI: 10.16406/j.pmt.issn.1672-9153.2023.11.08]
 - 35 Zhang T, Zhang Z, Yu Z, Huang Q, Gao D. Effects of behaviour change on HFMD transmission. *J Biol Dyn* 2023; 17: 2244968 [PMID: 37581613 DOI: 10.1080/17513758.2023.2244968]
 - 36 张静, 李秀惠, 李丽, 尚小飞. 手足口病病原学和流行病学研究进展. *中华流行病学杂志* 2022; 43: 771-783 [DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20211012-00788]
 - 37 Zhang J, Sun J, Chang Z, Zhang W, Wang Z, Feng Z. Characterization of hand, foot, and mouth disease in China between 2008 and 2009. *Biomed Environ Sci* 2011; 24: 214-221 [PMID: 21784305 DOI: 10.3967/0895-3988.2011.03.002]
 - 38 Lu QB, Zhang XA, Wo Y, Xu HM, Li XJ, Wang XJ, Ding SJ, Chen XD, He C, Liu LJ, Li H, Yang H, Li TY, Liu W, Cao WC. Circulation of Coxsackievirus A10 and A6 in hand-foot-mouth disease in China, 2009-2011. *PLoS One* 2012; 7: e52073 [PMID: 23272213 DOI: 10.1371/journal.pone.0052073]
 - 39 中国疾病预防控制中心. 中国重点传染病监测年度报告. 北京: 中国疾病预防控制中心, 2020
 - 40 张静. 2008-2017年中国手足口病流行趋势和病原变化动态数列分析. *中华流行病学杂志* 2019; 40: 147-154 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.02.005]
 - 41 李桂满, 张勇, 刘艳艳, 姜黎黎, 伏晓庆, 田炳均. 云南省曲靖地区手足口病病原学监测. *国际流行病学传染病学杂志* 2021; 48: 362-367 [DOI: 10.3760/cma.j.cn3340-20210208-00027]
 - 42 昌思思, 杨溪, 伏晓庆, 姜黎黎, 周晓芳, 寸建萍, 田炳均. 2020 年云南省曲靖市手足口病病原学监测及基因特征分析. *中华微生物学和免疫学杂志* 2022; 42: 148-155 [DOI: 10.3760/cma.j.cn112309-20210930-00324]
 - 43 刘艳艳, 杨善蕊, 段忠文, 姜黎黎, 周晓芳, 寸建萍, 伏晓庆, 罗春蕊,

- 田炳均. 2021年云南省手足口病病例中柯萨奇病毒A2型的测序定型和基因特征分析. *中华微生物学和免疫学杂志* 2023; 43: 27-34 [DOI: 10.3760/cma.j.cn112309-20220927-00314]
- 44 薛泽润, 吴瑞, 陈海龙, 杜全丽, 韩月雯, 杨玉捷, 邓杨妮, 张磊乐, 张鹏, 马超锋. 2016-2020年西安市手足口病中柯萨奇病毒A组6型感染的流行特征. *中华实验和临床病毒学杂志* 2022; 36: 564-568 [DOI: 10.3760/cma.j.cn112866-20220210-00027]
 - 45 陈爽, 张鸿, 黄洁, 曾汉日, 陈敬鸿. 2018—2021年广东汕头手足口病病原谱及CVA6/CVA10基因特征分析. *病毒学报* 2023; 39: 1285-1296 [DOI: 10.13242/j.cnki.bingduxuebao.004398]
 - 46 潘锴, 周康平, 徐军强, 蔡昆. 湖北省2018—2022年儿童手足口病肠道病毒病原谱和柯萨奇病毒A6型基因特征. *中国疫苗和免疫* 2023; 29: 422-426 [DOI: 10.19914/j.cjvi.2023073]
 - 47 Gao Y, Wang H, Yi S, Wang D, Ma C, Tan B, Wei Y. Spatial and Temporal Characteristics of Hand-Foot-and-Mouth Disease and Their Influencing Factors in Urumqi, China. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18: 4919 [PMID: 34063073 DOI: 10.3390/ijerph18094919]
 - 48 Zhang R, Lin Z, Guo Z, Chang Z, Niu R, Wang Y, Wang S, Li Y. Daily mean temperature and HFMD: risk assessment and attributable fraction identification in Ningbo China. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2021; 31: 664-671 [PMID: 33547422 DOI: 10.1038/s41370-021-00291-y]
 - 49 Cohen R, Ashman M, Taha MK, Varon E, Angoulvant F, Levy C, Rybak A, Ouldali N, Guiso N, Grimprel E. Pediatric Infectious Disease Group (GPIP) position paper on the immune debt of the COVID-19 pandemic in childhood, how can we fill the immunity gap? *Infect Dis Now* 2021; 51: 418-423 [PMID: 33991720 DOI: 10.1016/j.idnow.2021.05.004]
 - 50 Carmona RCC, Machado BC, Reis FC, Jorge AMV, Cilli A, Dias AMN, Morais DR, Leme L, Yu ALF, Silva MR, Carvalhanas TRMP, Timenetsky MCST. Hand, foot, and mouth disease outbreak by Coxsackievirus A6 during COVID-19 pandemic in 2021, São Paulo, Brazil. *J Clin Virol* 2022; 154: 105245 [PMID: 35896051 DOI: 10.1016/j.jcv.2022.105245]
 - 51 Mirand A, Cohen R, Bisseux M, Tomba S, Sellem FC, Gelbert N, Béchet S, Frandji B, Archimbaud C, Brebion A, Chabrolles H, Regagnon C, Levy C, Bailly JL, Henquell C. A large-scale outbreak of hand, foot and mouth disease, France, as at 28 September 2021. *Euro Surveill* 2021; 26: 2100978 [PMID: 34713796 DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2021.26.43.2100978]
 - 52 Benschop KS, Albert J, Anton A, Andrés C, Aranzamendi M, Armannsdóttir B, Bailly JL, Baldanti F, Baldvinsdóttir GE, Beard S, Berginc N, Böttcher S, Blomqvist S, Bubba L, Calvo C, Cabrerizo M, Cavallero A, Celma C, Ceriotti F, Costa I, Cottrell S, Del Cuerpo M, Dean J, Dembinski JL, Diedrich S, Diez-Domingo J, Dorenberg D, Duizer E, Dyrda R, Fanti D, Farkas A, Feeney S, Flipse J, De Gascun C, Galli C, Georgieva I, Gifford L, Guiomar R, Hönemann M, Ikonen N, Jeanneol M, Josset L, Keeren K, López-Labrador FX, Maier M, McKenna J, Meijer A, Mengual-Chuliá B, Midgley SE, Mirand A, Montes M, Moore C, Morley U, Murk JL, Nikolaeva-Glomb L, Numanovic S, Oggioni M, Palminha P, Pariani E, Pellegrinelli L, Piralla A, Pietsch C, Piñeiro L, Rabella N, Rainetova P, Uceda Renteria SC, Romero MP, Reynders M, Roorda L, Savolainen-Kopra C, Schuffenecker I, Soynova A, Swanink CM, Ursic T, Verweij JJ, Vila J, Vuorinen T, Simmonds P, Fischer TK, Harvala H. Re-emergence of enterovirus D68 in Europe after easing the COVID-19 lockdown, September 2021. *Euro Surveill* 2021; 26: 2100998 [PMID: 34763750 DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2021.26.45.2100998]
 - 53 Yang MC, Su YT, Chen PH, Tsai CC, Lin TI, Wu JR. Changing patterns of infectious diseases in children during the COVID-19 pandemic. *Front Cell Infect Microbiol* 2023; 13: 1200617 [PMID: 37457965 DOI: 10.3389/fcimb.2023.1200617]
 - 54 Luciani L, Ninove L, Zandotti C, Nougairède A. COVID-19 pandemic and its consequences disrupt epidemiology of enterovirus meningitis, South-East France. *J Med Virol* 2021; 93: 1929-1931 [PMID: 33482046 DOI: 10.1002/jmv.26785]
 - 55 Stoffel L, Agyeman PKA, Keitel K, Barbani MT, Duppenhaler A, Kopp MV, Aebi C. Striking Decrease of Enteroviral Meningitis in Children During the COVID-19 Pandemic. *Open Forum Infect Dis* 2021; 8: ofab115 [PMID: 34183977 DOI: 10.1093/ofid/ofab115]
 - 56 Cimolai N. The Complexity of Co-Infections in the Era of COVID-19. *SN Compr Clin Med* 2021; 3: 1502-1514 [PMID: 33937631 DOI: 10.1007/s42399-021-00913-4]
 - 57 Nolen LD, Seeman S, Bruden D, Klejka J, Desnoyers C, Tiesinga J, Singleton R. Impact of Social Distancing and Travel Restrictions on Non-Coronavirus Disease 2019 (Non-COVID-19) Respiratory Hospital Admissions in Young Children in Rural Alaska. *Clin Infect Dis* 2021; 72: 2196-2198 [PMID: 32888007 DOI: 10.1093/cid/ciaa1328]
 - 58 Zhang J, Litvinova M, Liang Y, Wang Y, Wang W, Zhao S, Wu Q, Merler S, Viboud C, Vespignani A, Ajelli M, Yu H. Changes in contact patterns shape the dynamics of the COVID-19 outbreak in China. *Science* 2020; 368: 1481-1486 [PMID: 32350060 DOI: 10.1126/science.abb8001]
 - 59 Li H, Zhao X, Zhao Y, Li J, Zheng H, Xue M, Guo L, Zhou J, Yang J, Zuo Y, Chen Y, Yang Z, Fan Q, Qin L, Shi H, Liu L. H1N1 exposure during the convalescent stage of SARS-CoV-2 infection results in enhanced lung pathologic damage in hACE2 transgenic mice. *Emerg Microbes Infect* 2021; 10: 1156-1168 [PMID: 34060982 DOI: 10.1080/22221751.2021.1938241]
 - 60 Matthews PC, Campbell C, Săndulescu O, Maticić M, Ruta SM, Rivero-Juárez A, van Welzen BJ, Tan BK, Garcia F, Gherlan GS, Çınar G, Hasanoglu İ, Gmizic I, Nicolini LA, Santos L, Sargsyants N, Velikov P, Habibović S, Fourati S, Židovec-Lepej S, Herder V, Dudman S, Miron VD, Irving W, Şahin GÖ; and ESCMID Study Group for Viral Hepatitis (ESGVH). Acute severe hepatitis outbreak in children: A perfect storm. What do we know, and what questions remain? *Front Pharmacol* 2022; 13: 1062408 [PMID: 36506522 DOI: 10.3389/fphar.2022.1062408]
 - 61 Morens DM, Fauci AS. Emerging Pandemic Diseases: How We Got to COVID-19. *Cell* 2020; 182: 1077-1092 [PMID: 32846157 DOI: 10.1016/j.cell.2020.08.021]
 - 62 Liu WJ, Liu S. A Tale of Two Cities: From Influenza HxNy to SARS-CoV-z. *China CDC Wkly* 2021; 3: 1052-1056 [PMID: 34934515 DOI: 10.46234/ccdcw2021.256]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



基于倾向性匹配的胆汁反流对胃黏膜影响及CDX2表达分析

季怡帆, 楼晓军

季怡帆, 浙江中医药大学嘉兴学院联合培养基地 浙江省嘉兴市 314000

楼晓军, 浙江中医药大学附属嘉兴市中医医院消化内科 浙江省嘉兴市 314000

季怡帆, 硕士研究生在读, 主要从事早期胃癌的临床研究.

作者贡献分布: 本文数据收集、数据分析、文献撰写由季怡帆完成; 楼晓军审校.

通讯作者: 楼晓军, 主任医师, 314000, 浙江省嘉兴市中山东路1501号, 浙江中医药大学附属嘉兴市中医医院消化内科. lou.xj.01@163.com

收稿日期: 2024-02-04

修回日期: 2024-04-03

接受日期: 2024-04-15

在线出版日期: 2024-04-28

Effect of bile reflux on the gastric mucosa and expression of caudal type homeobox 2: A propensity score analysis

Yi-Fan Ji, Xiao-Jun Lou

Yi-Fan Ji, Jiaying University Master Degree Cultivation Base, Zhejiang Chinese Medical University, Jiaying 314000, Zhejiang Province, China

Xiao-Jun Lou, Jiaying Hospital of Traditional Chinese Medicine, Jiaying 314000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Xiao-Jun Lou, Chief Physician, Jiaying Hospital of Traditional Chinese Medicine, No. 1501 Zhongshan East Road, Jiaying 314000, Zhejiang Province, China. lou.xj.01@163.com

Received: 2024-02-04

Revised: 2024-04-03

Accepted: 2024-04-15

Published online: 2024-04-28

Abstract

BACKGROUND

The incidence of bile reflux is increasing year by year, and

its role in the development of gastric precancerous lesions is controversial. In the present study, the propensity score matching method was used to reduce the interference of confounding factors to explore the effect and mechanism of bile reflux on the gastric mucosa.

AIM

To investigate the effect of bile reflux on the gastric mucosa through retrospective analysis and to explore its influence on histopathology and molecular expression.

METHODS

This study involved 155 patients diagnosed with chronic gastritis with bile reflux at Jiaying Hospital of Traditional Chinese Medicine from July 2023 to December 2023. Additionally, 227 patients with chronic gastritis during the same period were randomly selected as a control group. Propensity score matching (PSM) was utilized to address confounding factors. The new Sydney grading method was employed for histological grading, and the expression of caudal type homeobox 2 (CDX2) in the gastric mucosa was examined through immunohistochemistry. The objective of this study was to assess the pathological changes in gastric mucosal tissue in both patient groups and their correlation with CDX2 expression.

RESULTS

Following 1:1 PSM, there was no statistically significant difference in baseline data between the two groups ($P > 0.05$). Subsequently, it was observed that patients in the chronic gastritis with bile reflux group had significantly higher severity of chronic inflammation, inflammatory activity, atrophy, and intestinal metaplasia compared to the chronic gastritis group, and this difference was statistically significant ($P < 0.05$). Spearman rank correlation analysis revealed a positive correlation between CDX2 expression and intestinal metaplasia ($r = 0.629, P < 0.01$), as well as between atrophy and bile reflux ($r = 0.269, r = 0.282, P < 0.01$).

CONCLUSION

Bile reflux can exacerbate gastric mucosal injury and is considered a risk factor for inflammation, atrophy, and intestinal metaplasia. Bile reflux may impact the process of intestinal metaplasia by influencing the expression of CDX2.

© The Author(s) 2024. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Bile reflux; Gastric mucosa intestinal metaplasia; CDX2; Propensity score matching

Citation: Ji YF, Lou XJ. Effect of bile reflux on the gastric mucosa and expression of caudal type homeobox 2: A propensity score analysis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2024; 32(4): 261-266
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i4/261.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i4.261>

摘要

背景

胆汁反流的发病率逐年上升, 其对胃粘膜癌前病变的作用存在争议. 拟采用倾向性评分匹配方法减少混杂因素的干扰, 以探讨胆汁反流对胃黏膜的影响及作用机制.

目的

通过回顾性研究探讨胆汁反流对胃粘膜损伤的作用, 评估其对组织病理学的影响以及分子表达.

方法

收集2023-07/2023-12嘉兴市中医院155例慢性胃炎伴胆汁反流患者, 随机选取同期227例慢性胃炎患者为对照组. 通过倾向性评分匹配(propensity score matching, PSM)调整混杂因素后, 依据新悉尼系统行组织学分级, 并以免疫组化方法检测胃粘膜尾型同源框基因2(caudal type homeobox 2, CDX2)表达, 分析两组胃粘膜组织病理学改变以及与CDX2表达相关性.

结果

PSM 1:1匹配后两组基线资料无统计学差异, 匹配后慢性胃炎伴胆汁反流组胃黏膜慢性炎症反应、炎症活动性、萎缩、肠上皮化生(intestinal metaplasia, IM)严重程度均高于慢性胃炎组, 差异有统计学意义($P<0.05$). Spearman相关性检验结果显示CDX2阳性表达与IM显著正相关($r=0.629, P<0.01$), 与萎缩、胆汁反流呈正相关($r=0.269, r=0.282, P<0.01$).

结论

胆汁反流可加重胃黏膜损伤, 是胃黏膜炎症反应、萎缩、IM的危险因素. 同时胆汁反流可能通过影响CDX2表达参与IM过程.

© The Author(s) 2024. Published by Baishideng Publishing

Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胆汁反流; 胃粘膜肠上皮化生; CDX2; 倾向性评分匹配

核心提要: 本文采用真实世界的研究方法, 通过倾向性评分匹配控制混杂变量后分析胆汁反流对胃粘膜损伤的影响, 并研究胆汁反流与尾型同源框基因2表达的相关性, 探究胆汁反流对胃粘膜肠上皮化生的作用机制.

文献来源: 季怡帆, 楼晓军. 基于倾向性匹配的胆汁反流对胃黏膜影响及CDX2表达分析. *世界华人消化杂志* 2024; 32(4): 261-266

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i4/261.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i4.261>

0 引言

胆汁反流(bile reflux, BR)是指多种因素影响下, 十二指肠液长期慢性逆流引起胃粘膜炎症损伤. 起初认为BR仅出现在接受胆道或胃部手术的外科患者中, 然而随着内镜技术的发展, 普通人群中的胆汁反流检出率逐年升高^[1], 成为消化内科常见疾病. 胆汁酸是反流液中最主要的成分, 近年研究发现, 胆汁酸可以诱导胃粘膜炎症、萎缩、肠上皮化生(intestinal metaplasia, IM)甚至癌变^[2]. 为探究胆汁反流对胃粘膜影响以及分子作用机制, 本文进行如下研究.

1 材料和方法

1.1 材料 根据胃镜检查选取2023-07/2023-12嘉兴市中医院155例慢性胃炎伴胆汁反流患者, 随机选取同期227例慢性胃炎患者为对照组, 通过入院访问和病例系统收集患者年龄、性别、身高、身体质量指数(body mass index, BMI)、吸烟史、饮酒史、高血压史、糖尿病史等资料, 并行幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)免疫组化检查*H. pylori*感染情况. 排除标准: (1)病史资料不完整患者; (2)有胃癌家族史患者; (3)不能耐受无痛胃镜检查或者既往有胃大部切除术、内镜下剥离术治疗的患者; (4)长期服用抑酸剂与抗生素或正在进行根治者; (5)妊娠期以及哺乳期妇女. 本研究通过嘉兴市中医院伦理委员会批准, 所有患者均签署胃镜知情同意书, 伦理号: SL-2022-0355.

1.2 方法

1.2.1 内镜表现: 行无痛胃镜检查, 可见胃粘膜红白相间, 部分黏膜水肿或充血糜烂, 胃粘液湖呈黄色或绿色, 胃粘膜有胆汁斑附着或见到含有胆汁的十二指肠液泡沫, 判断为胆汁反流.

1.2.2 组织学检查: 通过白光内镜及窄带成像技术观察胃粘膜, 在胃窦、胃体、胃角等部选取1-5块胃粘膜, 组

织送病理检查确诊有无萎缩、IM等。参照新悉尼标准, 将组织学上胃黏膜慢性炎症反应、炎症活动性、萎缩、IM的严重程度分为无、轻、中和重4个等级^[3]。

1.2.3 尾型同源框基因2(caudal type homeobox 2, CDX2)免疫组化: 相应病例胃黏膜病理标本每例常规连续切片2张, 厚4 μm , 将切片烘烤并溶蜡。所需兔抗人单克隆抗体CDX2(工作液, 克隆号BY155)购于百股生物科技有限公司。全部免疫组化操作由全自动免疫组化染色仪Qpath48(生产厂家: 嘉兴凯实生物科技股份有限公司)完成。所有染色切片经2位高年资病理科医生进行双盲法独立阅片, 结果采用半定量积分法。CDX2阳性表达定位于细胞核, 染色强度评分: 无着色为0分, 淡黄色为1分, 棕黄色为2分, 棕褐色为3分。染色面积评分: 阳性细胞百分比0%-5%计为0分, 6%-25%计为1分, 26%-50%计为2分, 51%-75%计为3分, 76%-100%计为4分。两项结果相乘, 根据综合评分判断: 0分为阴性(-), 1-4分为弱阳性(+), 5-8分为中度阳性(++), 9-12分为强阳性(+++)^[4]。

统计学处理 采用SPSS 26.0软件进行统计学分析。正态分布计量资料用 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 组间比较采用 t 检验; 计数资料用率(%)表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 等级资料组间比较采用秩和检验, 相关性分析采用Spearman相关性检验; 检验水准均为 $\alpha = 0.05$, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。倾向性评分匹配(propensity score matching, PSM)由SPSS 26.0系统的PSM模块完成, 以1:1配对, 卡钳值设定为0.02。

2 结果

2.1 PSM匹配前后两组基线资料比较 本研究共纳入382例研究对象, 其中慢性胃炎伴胆汁反流组155例, 慢性胃炎组227例。匹配前两组病人性别、年龄差异具有统计学意义($P < 0.05$), 两组基线数据不一致。采用PSM 1:1匹配后共282例病人配对成功, 配对后两组病人基线资料差异无统计学意义, 具有可比性(表1和2)。

2.2 PSM匹配后两组胃黏膜组织病理学比较 PSM匹配后慢性胃炎伴胆汁反流组胃黏膜慢性炎症反应、炎症活动性、萎缩、IM的严重程度均高于慢性胃炎组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)(表3)。

2.3 胃黏膜CDX2阳性表达相关性分析 胃黏膜CDX2阳性表达与IM($r = 0.629, P < 0.01$)呈显著正相关, 与萎缩($r = 0.269, P < 0.01$)、胆汁反流($r = 0.282, P < 0.01$)呈正相关(表4和5)。

3 讨论

生理状态下, 胆汁反流以小频率和微反流量形式出现, 主要发生在餐后及夜间, 不会对胃黏膜造成损害。当胃

十二指肠抗反流屏障减弱或胃肠运动协调障碍时, 幽门括约肌收缩被抑制, 胃肠压力梯度消失, 导致胃排空延迟, 引起病理性胆汁反流^[5]。目前有效检测胆汁反流的方法包括胃镜检查、24小时pH阻抗法、放射性核素扫描、Bilitec胆汁反流监测等^[6]。其中胃镜检查具有操作方便、创伤较小、实用性高的特点, 在临床工作中普遍使用^[7]。

胆汁酸是反流液中的主要化学物质, 通过与胃酸结合增强水解酶的活力, 破坏细胞之间的连接。同时刺激肥大细胞释放组胺, 导致胃酸和胃蛋白酶的分泌增加, 形成恶性循环。有证据表明^[8], 胆汁酸与免疫细胞受体结合后调节免疫反应并改变炎症反应。一项回顾性分析显示, 胆汁反流程度与炎症反应呈正相关。胆汁酸通过诱导炎症因子(如白细胞介素、TNF- α 等)的释放来损伤胃黏膜^[9]。本研究发现慢性胃炎伴胆汁反流患者胃黏膜炎症反应明显加重, 表明胆汁反流可促进胃黏膜炎症损伤。

胃黏膜萎缩和IM属于胃癌前状态, 与胃癌风险增加相关^[10,11]。疏水性胆汁酸是潜在的致癌因子, 通过细胞毒性作用溶解细胞膜、促进氧化应激、诱导胃黏膜IM^[12]。然而, 胆汁反流对胃黏膜IM的影响存在争议。有学者认为胆汁反流是IM的危险因素^[13,14], 但一项大样本回顾性研究显示胆汁反流与IM无关^[15]。可能原因是反流液中胆汁酸的浓度和成分存在差异, 产生不同的生物学效应^[16,17]。此外, IM是多种因素综合作用的结果, 包括高龄、*H. pylori*感染、吸烟、饮酒、肥胖、遗传因素等。因此, 本研究采用倾向性评分匹配以期控制混杂因素, 结果显示慢性胃炎伴胆汁反流组胃黏膜萎缩和IM严重程度均高于慢性胃炎组, 支持胆汁反流是胃癌前状态的危险因素。

CDX2是同源盒基因家族成员之一, 其编码蛋白与相应的DNA以螺旋-环-螺旋方式结合, 并通过转录因子形式调控DNA表达。CDX2在肠道细胞增殖、发育和维持早期分化特征方面起着重要作用。它广泛存在于小肠和结肠, 但在正常胃黏膜中不表达^[18]。据报道, CDX2在胃黏膜异位表达可激活多种肠道特异性基因, 诱导胃上皮细胞在形态和功能上向肠型细胞转化, 是IM的起始因素^[19]。本研究相关性分析显示CDX2阳性表达与IM呈显著正相关, 验证CDX2在IM发生发展中起关键作用。本研究还发现CDX2表达与胃黏膜的萎缩程度相关。可能原因是部分胃黏膜萎缩伴随局部IM, 其次考虑CDX2表达增加是早期事件, 发生在IM形态学出现前。

近年来, 国内外学者对胆汁酸引发IM的相关分子机制进行了大量研究。研究发现CDX2在胆汁酸诱导IM中扮演着重要角色, 是多条分子信号通路的“交汇点”。胆汁酸通过TGR5、FXR、miRNA等多种途径激

表 1 PSM匹配前两组病人基线资料比较

组别	例数(n)	性别		年龄(岁)	身高(m)	BMI(kg/m ²)	H. pylori感染史		吸烟史		饮酒史		高血压史		糖尿病史	
		男	女				阳	阴	是	否	是	否	是	否	是	否
胆汁反流组	155	63	92	46.81±14.81	1.64±0.07	22.95±3.15	32	123	32	123	27	128	30	125	18	137
慢性胃炎组	227	116	111	50.84±13.07	1.65±0.08	23.49±3.23	57	170	37	190	30	197	41	186	20	207
t/χ ²			4.044	2.741	0.424	1.630		1.028		1.175		1.282		0.102		0.807
P			0.044	0.006	0.672	0.104		0.311		0.278		0.258		0.750		0.369

PSM: 倾向性评分匹配; BMI: 身体质量指数; H. pylori: 幽门螺杆菌.

表 2 PSM匹配后两组病人基线资料比较

组别	例数(n)	性别		年龄(岁)	身高(m)	BMI(kg/m ²)	H. pylori感染史		吸烟史		饮酒史		高血压史		糖尿病史	
		男	女				阳	阴	是	否	是	否	是	否	是	否
胆汁反流组	141	60	81	48.13±14.49	1.64±0.07	23.14±3.11	32	109	28	113	22	119	27	114	16	125
慢性胃炎组	141	62	79	47.99±13.13	1.64±0.07	23.14±3.35	24	117	29	112	19	122	28	113	11	130
t/χ ²			0.058	0.086	0.139	0.009		1.426		0.022		0.257		0.023		1.024
P			0.810	0.931	0.890	0.993		0.232		0.882		0.612		0.881		0.312

PSM: 倾向性评分匹配; BMI: 身体质量指数; H. pylori: 幽门螺杆菌.

表 3 PSM匹配后两组胃粘膜组织病理学比较

组别	例数(n)	慢性炎症		活动性		萎缩			肠化		
		轻度	中重度	无	有	无	轻度	中重度	无	轻度	中重度
胆汁反流组	141	96	45	99	42	114	21	6	97	26	18
慢性胃炎组	141	117	24	114	27	129	7	5	119	14	8
z			2.904		2.074		2.500			3.106	
P			0.004		0.038		0.012			0.002	

PSM: 倾向性评分匹配.

表 4 胃粘膜病理与CDX2阳性表达相关性分析

病理	例数	CDX2				r	P
		-	+	++	+++		
肠化							
无	216	110	94	11	1		
轻度	40	2	18	16	4	0.629	<0.01
中重度	26	0	1	5	20		
萎缩							
无	243	107	96	22	18		
轻度	28	4	15	7	2	0.269	<0.01
中重度	11	1	2	3	5		

CDX2: 尾型同源盒转录因子2.

表 5 胆汁反流与CDX2阳性表达相关性分析

胃镜	例数	CDX2				<i>r</i>	<i>P</i>
		-	+	++	+++		
胆汁反流组	141	38	63	22	18	0.282	<0.01
慢性胃炎组	141	74	50	10	7		

CDX2: 尾型同源盒转录因子2.

活CDX2, 从而促使IM的发生^[20,21]. 本研究结果表明, 胆汁反流与CDX2阳性表达之间存在正相关. 这提示长期慢性胆汁反流可引起CDX2表达增加诱发IM. 然而胆汁反流与CDX2的相关性较弱, 考虑与样本量较少以及未区分胆汁反流程度有关, 需进一步研究证实.

4 结论

综上, 胆汁反流的检出率随着胃镜技术的发展和人民诊疗意识的提高逐渐上升, 其在胃良恶性病变中的作用备受关注. 本研究发现胆汁反流会加重胃粘膜炎症损伤, 并诱导CDX2表达促进IM, 是胃癌前状态的危险因素. 因此, 在临床工作中应重视胆汁反流患者内镜活检, 并规范治疗和随访.

文章亮点

实验背景

胃癌前病变是多种因素综合作用的结果, 既往研究探讨胆汁反流对胃粘膜损伤的影响时存在混杂因素干扰, 使不同研究结论相悖. 因此, 平衡干扰因素消除偏倚, 准确评估胆汁反流对胃粘膜的作用是至关重要的.

实验动机

胆汁反流的发病率逐年上升, 正确认识胆汁反流在胃良恶性病变中的作用有助于临床治疗, 并为临床医生提供理论依据.

实验目标

通过倾向性评分匹配(propensity score matching, PSM)减少混杂因素干扰, 探讨胆汁反流对胃粘膜损伤的作用并分析可能的分子机制.

实验方法

收集真实世界的临床资料, 采用PSM方法平衡组间混杂因素并通过秩和检验比较胆汁反流组与慢性胃炎组的胃粘膜病理改变. 同时使用相关性分析探讨胆汁反流对尾型同源盒转录因子2(caudal type homeobox 2, CDX2)表达影响.

实验结果

与慢性胃炎组相比, 胆汁反流组胃粘膜炎症反应、萎缩、肠上皮化生(intestinal metaplasia, IM)的损伤程度更严重. 另外, 胆汁反流与CDX2表达呈正相关.

实验结论

胆汁反流是胃粘膜炎症损伤和癌前病变的危险因素. 同时胆汁反流可能通过促进CDX2表达诱导IM.

展望前景

本研究证实胆汁反流是胃癌前病变的危险因素, 提示临床工作中应重视胆汁反流的治疗与随访. 但是本研究纳入样本量较少以及未区分胆汁反流程度, 需进一步深入研究.

5 参考文献

- 徐钦涌, 宁小英, 刘凤斌, 罗琦, 陶双友, 陈远方, 侯政昆. 胆汁反流性胃炎发病特点的回顾性病例系列分析. 中国中西医结合消化杂志 2023; 31: 701-705 [DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2023.09.09]
- Cao Y, Wang D, Mo G, Peng Y, Li Z. Gastric precancerous lesions: occurrence, development factors, and treatment. *Front Oncol* 2023; 13: 1226652 [PMID: 37719006 DOI: 10.3389/fonc.2023.1226652]
- 中华医学会消化病学分会; 中华医学会消化病学分会消化系统肿瘤协作组. 中国慢性胃炎诊治指南(2022年, 上海). 中华消化杂志 2023; 43: 145-175 [DOI: 10.3760/cma.j.cn311367-20230117-00023]
- 孙妮娜, 石森, 刘彩芳, 张剑, 韩川, 袁挺, 倪降, 陆文全, 陈升, 时永全. CDX2和HNF4 α 在胃癌中的表达及其临床意义. 现代生物医学进展 2019; 19: 2133-2139+2200 [DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.11.028]
- 苏保伟, 王景杰. 胆汁反流性胃炎发病机制及其肠化生分子作用机制研究进展. 陕西医学杂志 2020; 49: 1199-1201 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-7377.2020.09.038]
- Livzan MA, Mozgovoi SI, Gaus OV, Bordin DS, Kononov AV. Diagnostic Principles for Chronic Gastritis Associated with Duodenogastric Reflux. *Diagnostics (Basel)* 2023; 13: 186 [PMID: 36672996 DOI: 10.3390/diagnostics13020186]
- McCabe ME 4th, Dilly CK. New Causes for the Old Problem of Bile Reflux Gastritis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16: 1389-1392 [PMID: 29505908 DOI: 10.1016/j.cgh.2018.02.034]
- Hang S, Paik D, Yao L, Kim E, Trinath J, Lu J, Ha S, Nelson BN, Kelly SP, Wu L, Zheng Y, Longman RS, Rastinejad F, Devlin AS, Krout MR, Fischbach MA, Littman DR, Huh JR. Bile acid metabolites control T(H)17 and T(reg) cell differentiation. *Nature* 2019; 576: 143-148 [PMID: 31776512 DOI: 10.1038/s41586-019-1785-z]
- 高金保, 韩文. 原发性十二指肠胃反流程度与胃部炎症反应关

- 系的研究. 胃肠病学和肝病杂志 2014; 23: 1148-1151 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2014.10.011]
- 10 国家消化系统疾病临床医学研究中心(上海); 国家消化道早癌防治中心联盟; 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组; 中华医学会健康管理学分会; 中国医师协会内镜医师分会消化内镜专业委员会; 中国抗癌协会肿瘤内镜专业委员会. 中国胃黏膜癌前状态和癌前病变的处理策略专家共识(2020年). 中华消化杂志 2020; 20: 731-741 [DOI: 10.3760/cma.j.cn311367-20200915-00554]
 - 11 Xiao S, Fan Y, Yin Z, Zhou L. Endoscopic grading of gastric atrophy on risk assessment of gastric neoplasia: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2021; 36: 55-63 [PMID: 32656803 DOI: 10.1111/jgh.15177]
 - 12 Wang M, Lou E, Xue Z. The role of bile acid in intestinal metaplasia. *Front Physiol* 2023; 14: 1115250 [PMID: 36891144 DOI: 10.3389/fphys.2023.1115250]
 - 13 Zhang LY, Zhang J, Li D, Liu Y, Zhang DL, Liu CF, Wang N, Wu SR, Lu WQ, Guo JZ, Shi YQ. Bile reflux is an independent risk factor for precancerous gastric lesions and gastric cancer: An observational cross-sectional study. *J Dig Dis* 2021; 22: 282-290 [PMID: 33793080 DOI: 10.1111/1751-2980.12986]
 - 14 郝海蓉, 任顺平, 吕国泰, 郭杰, 唐亚平, 晋宇清, 段水竹, 潘胜武. 慢性萎缩性胃炎伴胆汁反流患者胆汁反流对肠上皮化生的影响. 中华中医药杂志 2021; 36: 6106-6109
 - 15 庄谦, 周慧, 罗声政, 吴晓婉, 董志霞, 夏幼辰, 钱月琴, 龚晓媛, 宛新建. 胃黏膜肠化生的危险因素-60386例胃镜和病理分析. 胃肠病学 2019; 24: 427-429 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2019.07.009]
 - 16 Režen T, Rozman D, Kovács T, Kovács P, Sipos A, Bai P, Mikó E. The role of bile acids in carcinogenesis. *Cell Mol Life Sci* 2022; 79: 243 [PMID: 35429253 DOI: 10.1007/s00018-022-04278-2]
 - 17 Wu YC, Chiu CF, Hsueh CT, Hsueh CT. The role of bile acids in cellular invasiveness of gastric cancer. *Cancer Cell Int* 2018; 18: 75 [PMID: 29942193 DOI: 10.1186/s12935-018-0569-0]
 - 18 王琳, 李纷纷, 褚明亮, 张著学, 刘杰民. CDX1、CDX2在肠黏膜及胃黏膜肠化生中表达的研究. 医学理论与实践 2017; 30: 2059-2061 [DOI: 10.19381/j.issn.1001-7585.2017.14.012]
 - 19 Zhou H, Ni Z, Li T, Su L, Zhang L, Liu N, Shi Y. Activation of FXR promotes intestinal metaplasia of gastric cells via SHP-dependent upregulation of the expression of CDX2. *Oncol Lett* 2018; 15: 7617-7624 [PMID: 29849798 DOI: 10.3892/ol.2018.8342]
 - 20 Qu X, Shi Y. Bile reflux and bile acids in the progression of gastric intestinal metaplasia. *Chin Med J (Engl)* 2022; 135: 1664-1672 [PMID: 35940882 DOI: 10.1097/CM9.0000000000002290]
 - 21 钟爽, 罗慧, 施智兰, 李英豪, 张晴朗, 农复香, NGUYEN QUOC VIET, 唐梅文. 胆汁酸、幽门螺旋杆菌等因素诱导尾型同源盒转录因子2表达致胃黏膜肠上皮化生研究进展. 陕西医学杂志 2023; 52: 771-774 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-7377.2023.06.030]

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 © 2024 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

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

巴雷特食管: 当前面临的挑战

劳上洪, 黄纪乐, 吴灵飞

劳上洪, 黄纪乐, 吴灵飞, 汕头大学医学院第二附属医院消化内科 广东省汕头市 515041

劳上洪, 硕士研究生, 主要从事消化系统肿瘤的临床及基础研究.

基金项目: 2021年广东省自然科学基金项目, No. 2021A1515012127.

作者贡献分布: 本述评由劳上洪与黄纪乐共同完成; 吴灵飞审校.

通讯作者: 吴灵飞, 教授, 主任医师, 515041, 广东省汕头市金平区东厦北路69号, 汕头大学医学院第二附属医院消化内科. 1808435253@qq.com

收稿日期: 2024-01-25

修回日期: 2024-02-10

接受日期: 2024-04-15

在线出版日期: 2024-04-28

Barrett's esophagus: Current challenges in diagnosis and treatment

Shang-Hong Lao, Ji-Le Huang, Ling-Fei Wu

Shang-Hong Lao, Ji-Le Huang, Ling-Fei Wu, Department of Gastroenterology, The Second Affiliated Hospital of Shantou University Medical College, Shantou 515041, Guangdong Province, China

Supported by: 2021 Natural Science Foundation Project of Guangdong Province, No. 2021A1515012127.

Corresponding author: Ling-Fei Wu, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, The Second Affiliated Hospital of Shantou University Medical College, No. 69 Dongxia North Road, Shantou 515041, Guangdong Province, China. 1808435253@qq.com

Received: 2024-01-25

Revised: 2024-02-10

Accepted: 2024-04-15

Published online: 2024-04-28

Abstract

In recent years, the incidence of Barrett's esophagus (BE) has been increasing in China, the Asia-Pacific region, and

Western countries. As the only known precancerous lesion and the strongest risk factor of esophageal adenocarcinoma (EAC), BE has a high rate of missed diagnosis and a low survival rate after malignant transformation into EAC. The diagnosis, treatment, and screening of BE play a very important role in the prevention and treatment of early esophageal cancer. However, due to the different incidence rates of BE in different countries and regions, as well as the different awareness and attention to this disease, there are still many controversies over its diagnosis and treatment. This article reviews the current research status and challenges in the diagnosis, detection, and treatment of BE based on the latest guidelines for Barrett's esophagus diagnosis and treatment in the Asia-Pacific region, Europe, and America.

© The Author(s) 2024. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Barrett's esophagus; Esophageal adenocarcinoma; Endoscopy; Intestinal metaplasia; Atypical hyperplasia; Precancerous lesions

Citation: Lao SH, Huang JL, Wu LF. Barrett's esophagus: Current challenges in diagnosis and treatment. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2024; 32(4): 267-275

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i4/267.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v32.i4.267>

摘要

近年来, 无论在中国, 亚太地区, 还是西方国家, 巴雷特食管(Barrett's esophagus, BE)的发病率均呈上升趋势, 作为唯一已知的食管腺癌(esophageal adenocarcinoma, EAC)的癌前病变和最危险因素, 其漏诊率高, 恶变为EAC后生存率低, 其诊疗、筛查对于防治食管早癌具有非常重要的作用. 但由于不同国家及地区的发病率不同, 以及对此病的认识及重视程度各异, 有关BE的诊断和治疗策略仍存在诸多争议. 本文结合亚太、欧美BE诊治的最新指南, 综述BE在

当前诊断、检测及治疗方面的研究现状和挑战。

© The Author(s) 2024. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 巴雷特食管; 食管腺癌; 内镜; 肠化生; 不典型增生; 癌前病变

核心提要: 巴雷特食管(Barrett's esophagus, BE)在全球的发病率不断上升, 其作为食管腺癌(esophageal adenocarcinoma, EAC)的危险因素, 漏诊率高, 且进展至EAC的生存率低, 但不同国家和地区对BE的认识存在差异, 因此, 本文就BE在诊治方面的研究现状和挑战作一综述。

文献来源: 劳上洪, 黄纪乐, 吴灵飞. 巴雷特食管: 当前面临的挑战. 世界华人消化杂志 2024; 32(4): 267-275

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i4/267.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i4.267>

0 引言

食管癌是消化系统中常见的恶性肿瘤之一。2020年全球癌症数据显示, 食管癌在所有恶性肿瘤中发病率排行第七, 总体死亡率排名第六^[1]。食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)和食管腺癌(esophageal adenocarcinoma, EAC)是食管癌的两种主要亚型。在我国、亚洲和非洲人群中ESCC占90以上^[2,3]。而在巴雷特食管(Barrett's esophagus, BE)基础上发展的EAC则是西方国家食管癌的主要亚型^[4]。据日本食管癌统计报告, 尽管食管鳞状细胞癌占日本所有食管癌病例的90%, 但在过去二十年, EAC在日本的发病率增长三倍^[5-7]。在我国因BE导致的EAC近年亦呈增加趋势^[8]。因而此病愈来愈受到学者们的关注^[9-11]。本文就当今进展进行系统综述。

1 BE的介绍

BE是胃食管反流病(gastro esophageal reflux disease, GERD)的一种类型^[12]。其病理组织学特征为食管远段的鳞状上皮被柱状上皮所取代, 是EAC发生的危险因素, 一旦出现肠化生(intestinal metaplasia, IM), 则属于EAC的癌前病变。目前普遍认为BE是获得性疾病, 并与反流性食管炎密切相关, 少数与遗传及黏膜先天发育不良有关。该病1950年由英国心胸外科医生Norman Barrett首次提出, 1957年确认, 并逐渐为人们所关注。BE在亚洲国家患病率为0.06%-1.3%^[13,14], 在西方国家大约为0.7%-2%^[15,16]。近半个世纪以来, BE的发病率一直呈逐年上升趋势。在全球人群中, BE的发病率为1%-1.5%^[17,18], 每年大约0.1%-0.6% BE进展为EAC^[17,19-21], 因此, BE在食管癌防治中具

有重要地位。

2 BE的诊断

2.1 BE的诊断标准及其演变 BE的诊断主要依据胃镜检查查和食管黏膜的活检结果, 包括以下三方面有争论的内容。

第一: 病变位置的判定。正常状态下, 内镜下可见的食管鳞状上皮与胃柱状上皮的交界线(squamous-columnar junction, SCJ), 齿状线, 又称Z线, 与胃食管结合部(gastroesophageal Junction, GEJ)处于同一位置, 即三位一体。一旦食管下段的灰红色复层鳞状上皮被橘红色柱状上皮所取代, 则出现SCJ与GEJ二者位置分离。在我国, 内镜下可见SCJ相对于GEJ向上移行 ≥ 1 cm, 并经病理组织学证实为柱状上皮化生, 可伴或不伴IM即可诊断为BE^[22]。

准确描述GEJ的位置对于内镜诊断BE至关重要。食管远端栅栏血管和胃黏膜皱襞近端均可作为鉴别GEJ的标志。栅栏血管纵行于食管下括约肌的黏膜层, 进入贲门后沿黏膜下层向下, 在解剖学上栅栏血管远端与GEJ边界重合, 日本学者认为以此判定GEJ比较合适^[23]。然而, 世界内镜组织在里约热内卢最新发布的BE共识, 推荐胃黏膜皱襞近侧缘作为判定GEJ位置的首选^[24]。我国^[22]与大多数西方国家^[24-28]均采用胃黏膜皱襞近侧缘判定GEJ。但此法亦有缺陷, 因为胃皱襞近端位置很容易随胃运动、呼吸和内镜下的充气程度而发生改变。目前, GEJ最佳标志仍未定论。

第二: 病变长度的规定。2017年日本指南中BE被定义为食管远端出现任意长度的黏膜柱状上皮^[29]。但在美国的一项大规模多中心临床试验中发现, 小于1 cm的BE患者5年内进展至高级别异型增生(high grade dysplasia, HGD)或EAC的风险较低^[30], 因此美国及其他国家, 包括我国的指南都把BE病变长度设定为1 cm以上^[24-28]。实际上, 小于1 cm的判定存在较高的主观随意性, 较早的美国胃肠病学协会亦没有规定诊断BE要求提供病变长度^[31]。2014年英国胃肠病学首次要求BE ≥ 1 cm^[26], 随后大多数国家均采用这一标准, 仅日本仍按原标准诊断BE^[29,32]。此外, 在内镜下根据病变长度BE可分为长段BE(long segment Barrett's esophagus, LSBE, ≥ 3 cm)和短段BE(short segment Barrett's esophagus, SSBE, < 3 cm)。在日本的标准中, LSBE的诊断是在食管出现环周黏膜病变的基础上长度超过3 cm^[29], 强调环周黏膜病变的重要性, 与布拉格分型强调全周型化生黏膜的长度的重要性相吻合^[33], 且相比于大多数国家只要求长度超过3 cm即诊断LSBE标准更为严格。

第三: 病理组织学的界定。BE的病理诊断一直只强调食管鳞状上皮被柱状上皮所取代, 是否要求IM世界各

地意见不一. 我国指南^[22]特地加上“可伴或不伴肠上皮化生”, 与较早的亚太共识^[25]、日本指南^[29]和英国胃肠病学协会的指南^[26]相一致. 我国虽然不将IM的存在作为BE诊断的必要条件, 但仍强调了在制定食管癌监测策略时IM的重要性. 相对而言, 我国和日本诊断BE的标准仍较宽松, 日本2021年指南仍然沿用原来的标准^[32]. 然而, 里约热内卢BE共识^[24]、2022年美国胃肠病学会(American College of Gastroenterology, ACG)^[27]及2023欧洲胃肠内镜协会(European Society of Gastrointestinal Endoscopy, ESGE)^[28]等最新指南都明确将IM作为诊断BE的必要条件, 认为BE是EAC的癌前病变. BE诊断标准的演变过程见表1.

2.2 BE的诊断方法

2.2.1 内镜检查: 内镜检查是BE的主要诊断手段, 适用于高危人群检查, 其中GERD是BE最主要的危险因素^[35]. 据报道, GERD患者内镜诊断BE为12.0%, 经组织学证实BE为7.2%^[36]. 流行病学调查表明, GERD患者BE的发病率为6%-14%, 其中约0.5%-1%会进展为EAC^[37]. 近年, 染色内镜、窄带成像(narrow-band imaging, NBI)、荧光内镜、共聚焦激光内镜(confocal laser endoscopy, CLE)等技术在BE及EAC诊治中取得了长足进步. 其中国际NBI小组开发的NBI分类系统对BE诊断的准确率与专家级内镜医生近85%的一致性^[38], 显示此分类系统的实用价值. 我国2022版食管癌筛查与早诊早治指南(简称食管癌防治指南)^[39]对已诊断或新发现具有巴雷特食管高危因素的患者, 推荐内镜下每隔2 cm行4点位活检. 各种内镜技术检查的优缺点具体见表2.

2.2.2 其它微创检查: 对于具有高危因素、不适合常规内镜检查的患者, 亦可选择经鼻内镜(transnasal endoscopy, TNE)、食管胶囊内镜(esophageal capsule endoscopy, ECE)、光学相干断层摄影术(optical coherence tomography, OCT)、食管新型细胞收集器(细胞海绵Cystopong、胶囊海绵EsophaaCp)等方法. 这些检查技术的优缺点具体见表3.

2.2.3 细胞生物学: 对BE患者定期检查, 有助于及早发现异型增生或肿瘤^[50]. 肿瘤早期阶段会出现遗传和表观遗传修饰、转录和翻译失调以及代谢变异. 表观遗传修饰包括组蛋白翻译后修饰、DNA甲基化模式和染色质重塑等方面的改变^[50-52]. 检测TFF3的表达水平有助于BE诊断^[53]. ESGE指南建议生物标志物TFF3与Cytosponge结合可作为内镜检查的替代方法^[28], p53不仅有助于发现BE异型增生, 还可协助监测病变的进展^[54-58]. 不过, 最新欧洲指南认为上述生物标志物目前处于研究阶段, 尚未进入临床实际应用^[28]. 我国2022年食管癌防治指南亦不推荐采用生物标志物用于食管癌筛查^[39].

3 BE的分型

3.1 按病变长度分型 BE在内镜下根据病变长度分为LSBE, SSBE和超短段BE(ultrashort segment Barrett's esophagus, USSBE), <1 cm. 后者由于其癌变风险较低且观察者间一致性较差, 目前多数指南已删除该定义. 日本一项关于LSBE的多中心前瞻性队列研究发现, 人群中SSBE发病率明显高于LSBE, LSBE进展为EAC的发生率为每年1.2%^[59]. Hamade等^[9]在欧美对1883名无异型增生的BE患者进行为期6年的多中心观察, 结果表明SSBE患者进展EAC的年发生率(0.07%)明显低于LSBE(0.25%). 荷兰的一篇报道证实BE的长度、病理分级和年龄均是此病进展为EAC的重要危险因素^[60], 表明较长BE节段进展为EAC风险更大^[61].

3.2 内镜下标准分型 目前西方内镜分型主要采用布拉格(Prague C&M)标准^[33]. 它以全周型化生黏膜的长度C和最大长度M为基础, 对BE进行内镜分级, 且有较高的可信度. 有数据表明, 严格按布拉格分类, 内镜下异型增生的检出率明显增加^[62]. 然而, 亚洲巴雷特联盟进行569个国家/或地区的调查中发现, 仅有16.3%的内镜医师在评估BE时使用布拉格标准, 多数医生在内镜操作时仍使用本地区制定的标准, 32.3%的内镜医师从未使用该标准^[63].

3.3 BE的组织病理学分型 在美国2022 AGA共识中建议在诊断BE进行取样时应使用西雅图活检方案^[64](每1 cm-2 cm进行4象限活检, 针对任何可见病灶进行活检^[35]); 而欧洲2023年ESGE指南则要求对可见黏膜异常处每2 cm进行随机四象限活检^[28]. 病理诊断除化生外还要明确是否有异型增生及癌变. 我国2022年食管癌防治指南参照美国标准每隔2 cm行4点位活检(至少8块组织)^[39].

4 BE的筛查和监测

4.1 BE的筛查 大多数指南不建议一般人群进行内镜筛查. 对于具有高危因素(男性、白人、大于50岁、吸烟史、慢性胃食管反流病史、肥胖、BE和EAC家族史)的患者才进行内镜筛查. 除内镜外, 还可应用Cystopong等食管上皮细胞采集技术或虚拟染色内镜进行观察, 不推荐对初次内镜筛查结果阴性的患者进行重复筛查^[35]. 除了WATS-3D作为辅助手段可提高BE诊断率^[28]外, 洛杉矶分类也可用于辅助筛查. 文献报道^[65], 按洛杉矶分类标准, 中重度反流性食管炎患者27%合并有BE, 这些患者应及时进行抗返流治疗及监测, 以防病变进展.

4.2 BE的监测 目前, 标准白光内镜和色素内镜均可用于BE监测, 结合多部位活检可最大限度减少BE诊断的偏差^[34]. 在2022年ACG^[27]和美国胃肠病学会(American Gastroenterological Association, AGA)^[35]指南中, 均建议对

表 1 巴雷特食管的诊断标准

指南	GEJ标志	长度标准	组织学	参考文献
欧洲ESGE(2023、2017)	胃黏膜皱襞近侧缘	≥1 cm	肠上皮化生	[28,34]
美国ACG(2022)	胃黏膜皱襞近侧缘	≥1 cm	肠上皮化生	[27]
日本(2021、2016)	食管纵行栅栏样血管末端	任意长度	柱状上皮化生	[29,32]
里约热内卢共识(2020)	胃黏膜皱襞近侧缘	≥1 cm	肠上皮化生	[24]
中国(2017)	胃黏膜皱襞近侧缘	≥1 cm	柱状上皮化生	[22]
亚太共识 (2016)	胃黏膜皱襞近侧缘	≥1 cm	柱状上皮化生	[25]
英国BSG(2014)	胃黏膜皱襞近侧缘	≥1 cm	柱状上皮化生	[26]
美国ACG(2008)	胃黏膜皱襞近侧缘	任意长度	肠上皮化生	[31]

GEJ: 胃食管结合部; ESGE: 欧洲胃肠内镜协会; ACG: 美国胃肠病学会; BSG: 英国胃肠病学会; AGA: 美国胃肠病协会.

表 2 内镜检查

内镜种类	优点	缺点	参考文献
HD-WLE	视野更宽、显相更清晰	成本高, 对肿瘤病变漏诊率高	[40]
染色内镜	宽视野成像, 黏膜增强; 高精度识别IM和异型增生区域, 减少活检次数, 价格便宜	亚甲蓝染色剂可能有致癌性; 耗时间	[41–43]
NBI	不使用染色剂, 无潜在毒性; 易于操作, 诊断HGD高灵敏度(96%)和特异性(94%)	仍然需要白光内镜检查作为辅助治疗	[41,43]
荧光内镜	敏感性较好	特异性较差, 假阳性率高	[41,43]
CLE	减少活检次数	设备成本高, 医师技术要求高	[43]

HD-WLE: 高清白光内镜; IM: 肠化生; NBI: 窄带成像; CLE: 共聚焦激光内镜.

表 3 其它微创检查

非内镜种类	优点	缺点	参考文献
TNE	安全、耐受性好、成本低; 无需全身镇静	光学能力有限; 对医生技术要求高	[42]
ECE	安全, 患者耐受性好	成本效益尚高	[44,45]
OCT	无需与组织接触, 诊断HGD与EAC高灵敏度(83%)与特异性(75%)	仍需普通内镜引入	[46]
EsophaCap	相比Cystoponge更小更软; 患者耐受性好, 并发症少	发现异常, 仍需内镜镜检查治疗	[47]
Cystoponge	安全, 耐受性好, 成本低下, 不依赖操作者、速度快, 无需专门的设备以及培训; 诊断BE特异性(92.4%)敏感性(79.9%)	发现异常, 仍需内镜镜检查治疗	[48,49]

TNE: 经鼻内镜; ECE: 食管胶囊内镜; OCT: 光学相干断层摄影术; EsophaCap: 胶囊海绵; Cystoponge: 细胞海绵; BE: 巴雷特食管.

无异型增生的BE患者按照病变长度确定监测时间: BE长度≥3 cm的患者每隔3年进行1次内镜复查; BE<3 cm的患者则每隔5年进行1次内镜复查. 若在监测期间病情进展, 则需要重新评估以选择合适的治疗方案. 2023年ESGE^[28]指南与美国指南大致相同, BE长度1-3 cm, 每5年进行一次胃镜检查, 但对于不规则Z线型/柱状食管<1 cm的患者, 不建议进行常规活检或内镜监测; 对于长度≥10 cm的患者建议转诊至Barrett食管中心进一步诊治. 我国则推荐无异型增生的BE患者, 每隔3-5年进行1次内镜检查及病理活检; 如伴有异型增生/低级别上皮内瘤

变, 则需行食管内镜下治疗^[39].

5 BE的治疗

5.1 非内镜治疗 肥胖和不良饮食习惯会增加胃食管反流的发生, 同时生活中应该避免如甜品、辛辣食物、咖啡、浓茶等食物. 使用阿司匹林和摄入维生素C、叶酸和膳食纤维可显著降低BE的风险^[66]. 长期胃酸和胆汁反流是BE的重要危险因素, 有研究发现, 控制反流可明显减缓BE的进展^[67]. 质子泵抑制剂不仅可缓解反流症状, 预防巴雷特食管发生, 还能阻止病变的进展^[68]. 每日服

用质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPIs)两次(PPIs-BID)联合冷冻消融, 在BE的任何阶段都是最经济、高效且安全的方法^[69]. Thorell等^[70]认为, 在接受PPI治疗或接受抗反流手术的患者中会降低BE进展为HGD/EAC的风险, 显示抗反流治疗对BE及EAC有预防作用.

5.2 内镜治疗

5.2.1 非异型增生: 根据BE病变程度进行分层, 再选择相应的治疗方法^[35]. 仅有上皮化生而没有异型增生的患者不建议内镜治疗, 因为此类患者并不能从风险成本比中获益, 但应每间隔一段时间进行内镜复查, 已了解病变进展状况^[28]. 在我国, 明确有IM的此类患者, 1年后建议内镜活检复查, 以降低组织取样误差的风险.

5.2.2 异型增生(不典型增生): (1)低级别异型增生(Barrett's esophagus with low-grade dysplasia, LGD): 欧洲ESGE建议使用消融术进行治疗^[28]. 我国也建议射频消融治疗^[39], 对于未行治疗者强调每6 mo-12 mo应随访1次. 美国ACG则建议内镜随访或内镜根除疗法(endoscopic eradication therapy, EET)以降低进展为HGD或食管腺癌的风险^[27]. EET主要包括内镜下黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)和射频消融术(radio frequency ablation, RFA)和冷冻疗法(cryotherapy). 在法国一项大型的联合14个中心的前瞻性研究发现RFA可降低了LGD的患病率和3年时的进展风险^[71]. Pouw报道^[72]一组LGD患者射频消融后随访73 mo, 超过90%的患者获得了持续治愈. RFA在多发、病变较长或累及食管全周的BE及早期食管癌治疗中具有明显优势. 然而, 亦有不同的结果^[73]. 在一项长达10年的随访研究中, 430例接受RFA治疗的LGD患者, 78.4%出现了IM^[74]; (2)高级别异型增生(Barrett's esophagus with high-grade dysplasia, HGD)及早期癌: 美国ACG对HGD和早期癌患者建议予EET治疗, 并强调完整切除病灶及治疗后随访^[27]. 使用EET切除BE患者的年复发风险为1.0%^[75,76]. 欧洲ESGE则根据BE病灶黏膜浸润深度采取不同的治疗^[28]. 对于扁平HGD的BE, 建议内镜下进行RFA治疗. 但也有学者建议3 mo复查后再行治疗更为合理^[77]. 对于HGD≤黏膜内20 mm, 推荐使用EMR. 这个阶段无法仅根据活检钳获取的材料来确定病变的深度, 但发生淋巴结转移的风险较低(<1%)^[78]. 对于HGD>黏膜20 mm或存在黏膜下浸润的病变, 建议内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)完整切除. 我国2022年食管癌防治指南中, 对于具有内镜切除适应证的患者, 首选ESD; 若病变长径≤10 mm, 如果能保证整块切除, 亦可考虑EMR^[39]. van Munster等^[79]对来自荷兰9个BE研究中心130例HGD及早期EAC患者进行ESD切除, 发现总体完

全切除率为97%, T1a、T1b的EAC的R0分别为87%、49%. 病变侵入黏膜的位置越深, 其癌变的风险越大. 一旦病变延伸到整个黏膜下层, 则不适合内镜治疗. 对于此类患者, 传统手术切除更为合适^[78].

5.3 治疗热点-人工智能AI 尽管内镜技术在不断进步, 但是诊断BE后早期食管癌的高漏诊率仍然是当前面临挑战之一. 目前, 使用人工智能技术协助早癌诊断在此领域初露头角. Ebigbo小组^[80]研究发现AI系统对食管早癌诊断准确率达89.9%. van der Sommen等^[81]开发可以识别BE癌前病变及癌变的AI系统, 对早癌诊断的敏感性和特异性均超过80%. Knabe等^[82]使用AI技术对食管早癌诊断的总准确率达73%. 德国一项研究证实AI系统在识别食管早癌(T1a和T1b期)的敏感性、特异性和准确率方面与病理学专家没有统计学差异^[83], 显示AI在BE及早癌筛查领域有广阔的应用前景.

6 结论

以内镜筛查有GERD症状的BE患者并定期随访的预防策略, 有助于EAC的早期发现及早期治疗. 开发Cytosponge等食管上皮细胞采集技术, 尤其是能及时识别有进展风险的高敏感、高特异性生物标志物及AI技术具有重要意义. 进一步完善我国BE诊断质量标准, 建立全国性数据管理系统, 开展多中心大样本临床队列研究, 开发多维度、综合性BE风险分层预测模型并实时收集数据, 对于异型增生的病变及早消融或切除, 将有助于提高我国BE的诊疗水平并为食管癌的防治做出贡献.

7 参考文献

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71: 209-249 [PMID: 33538338 DOI: 10.3322/caac.21660]
- Murphy G, McCormack V, Abedi-Ardekani B, Arnold M, Camargo MC, Dar NA, Dawsey SM, Etemadi A, Fitzgerald RC, Fleischer DE, Freedman ND, Goldstein AM, Gopal S, Hashemian M, Hu N, Hyland PL, Kaimila B, Kamangar F, Malekzadeh R, Mathew CG, Menya D, Mulima G, Mwachiro MM, Mwasamwaja A, Pritchett N, Qiao YL, Ribeiro-Pinto LF, Ricciardone M, Schüz J, Sitas F, Taylor PR, Van Loon K, Wang SM, Wei WQ, Wild CP, Wu C, Abnet CC, Chanock SJ, Brennan P. International cancer seminars: a focus on esophageal squamous cell carcinoma. *Ann Oncol* 2017; 28: 2086-2093 [PMID: 28911061 DOI: 10.1093/annonc/mdx279]
- Wu LF, Wang BZ, Feng JL, Cheng WR, Liu GR, Xu XH, Zheng ZC. Preoperative TN staging of esophageal cancer: comparison of miniprobe ultrasonography, spiral CT and MRI. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 219-224 [PMID: 12532435 DOI: 10.3748/wjg.v9.i2.219]
- Rubenstein JH, Shaheen NJ. Epidemiology, Diagnosis, and Management of Esophageal Adenocarcinoma. *Gastroenterology* 2015; 149: 302-17.e1 [PMID: 25957861 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.04.053]
- Nishi T, Makuuchi H, Ozawa S, Shimada H, Chino O. The Present

- Status and Future of Barrett's Esophageal Adenocarcinoma in Japan. *Digestion* 2019; 99: 185-190 [PMID: 30481763 DOI: 10.1159/000490508]
- 6 Watanabe M, Tachimori Y, Oyama T, Toh Y, Matsubara H, Ueno M, Kono K, Uno T, Ishihara R, Muro K, Numasaki H, Tanaka K, Ozawa S, Murakami K, Usune S, Takahashi A, Miyata H; Registration Committee for Esophageal Cancer of the Japan Esophageal Society. Comprehensive registry of esophageal cancer in Japan, 2013. *Esophagus* 2021; 18: 1-24 [PMID: 33047261 DOI: 10.1007/s10388-020-00785-y]
- 7 Committee for Scientific Affairs, The Japanese Association for Thoracic Surgery, Shimizu H, Okada M, Toh Y, Doki Y, Endo S, Fukuda H, Hirata Y, Iwata H, Kobayashi J, Kumamaru H, Miyata H, Motomura N, Natsugoe S, Ozawa S, Saiki Y, Saito A, Saji H, Sato Y, Taketani T, Tanemoto K, Tangoku A, Tatsuishi W, Tsukihara H, Watanabe M, Yamamoto H, Minatoya K, Yokoi K, Okita Y, Tsuchida M, Sawa Y. Thoracic and cardiovascular surgeries in Japan during 2018 : Annual report by the Japanese Association for Thoracic Surgery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2021; 69: 179-212 [PMID: 33090365 DOI: 10.1007/s11748-020-01460-w]
- 8 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 食管癌诊疗指南(2022年版). 中华消化外科杂志 2022; 21: 1247-1268 [DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20220726-00433]
- 9 Hamade N, Vennelaganti S, Parasa S, Vennelaganti P, Gaddam S, Spaander MCW, van Olphen SH, Thota PN, Kennedy KF, Bruno MJ, Vargo JJ, Mathur S, Cash BD, Sampliner R, Gupta N, Falk GW, Bansal A, Young PE, Lieberman DA, Sharma P. Lower Annual Rate of Progression of Short-Segment vs Long-Segment Barrett's Esophagus to Esophageal Adenocarcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17: 864-868 [PMID: 30012433 DOI: 10.1016/j.cgh.2018.07.008]
- 10 Pohl H, Pech O, Arash H, Stolte M, Manner H, May A, Kraywinkel K, Sonnenberg A, Ell C. Length of Barrett's oesophagus and cancer risk: implications from a large sample of patients with early oesophageal adenocarcinoma. *Gut* 2016; 65: 196-201 [PMID: 26113177 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309220]
- 11 Beydoun AS, Stabenau KA, Altman KW, Johnston N. Cancer Risk in Barrett's Esophagus: A Clinical Review. *Int J Mol Sci* 2023; 24 [PMID: 37046992 DOI: 10.3390/ijms24076018]
- 12 Lowe D, Kudaravalli P, Hsu R. Barrett Metaplasia. 2022 Dec 26. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan- [PMID: 29083678]
- 13 Shiota S, Singh S, Anshasi A, El-Serag HB. Prevalence of Barrett's Esophagus in Asian Countries: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 1907-1918 [PMID: 26260107 DOI: 10.1016/j.cgh.2015.07.050]
- 14 Tseng PH, Lee YC, Chiu HM, Huang SP, Liao WC, Chen CC, Wang HP, Wu MS, Lin JT. Prevalence and clinical characteristics of Barrett's esophagus in a Chinese general population. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 1074-1079 [PMID: 18360296 DOI: 10.1097/MCG.0b013e31809e7126]
- 15 Marques de Sá I, Leal C, Silva J, Falcão D, Felix C, Nascimento C, Boal Carvalho P, Vasconcelos H, Pedroto I, Chagas C, Cravo M, Cotter J, Sharma P, Dinis-Ribeiro M. Prevalence of Barrett's esophagus in a Southern European country: a multicenter study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2021; 33: e939-e943 [PMID: 34775458 DOI: 10.1097/MEG.0000000000002315]
- 16 Marques de Sá I, Marcos P, Sharma P, Dinis-Ribeiro M. The global prevalence of Barrett's esophagus: A systematic review of the published literature. *United European Gastroenterol J* 2020; 8: 1086-1105 [PMID: 32631176 DOI: 10.1177/2050640620939376]
- 17 Peters Y, Al-Kaabi A, Shaheen NJ, Chak A, Blum A, Souza RF, Di Pietro M, Iyer PG, Pech O, Fitzgerald RC, Siersema PD. Barrett oesophagus. *Nat Rev Dis Primers* 2019; 5: 35 [PMID: 31123267 DOI: 10.1038/s41572-019-0086-z]
- 18 Michopoulos S. Critical appraisal of guidelines for screening and surveillance of Barrett's esophagus. *Ann Transl Med* 2018; 6: 259 [PMID: 30094245 DOI: 10.21037/atm.2018.05.09]
- 19 Thrift AP. Global burden and epidemiology of Barrett oesophagus and oesophageal cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2021; 18: 432-443 [PMID: 33603224 DOI: 10.1038/s41575-021-00419-3]
- 20 Klavan H, Russell MB, Macklin J, Lee E, Aslanian HR, Muniraj T. Barrett's esophagus: A comprehensive review for the internist. *Dis Mon* 2018; 64: 471-487 [PMID: 29880269 DOI: 10.1016/j.disamonth.2018.04.001]
- 21 Bresalier RS. Chemoprevention of Barrett's Esophagus and Esophageal Adenocarcinoma. *Dig Dis Sci* 2018; 63: 2155-2162 [PMID: 29948566 DOI: 10.1007/s10620-018-5149-6]
- 22 国家消化系统疾病临床医学研究中心; 中华医学会消化内镜学分会; 中国医师协会消化医师分会. 中国巴雷特食管及其早期腺癌筛查与诊治共识(2017, 万宁). 中华内科杂志 2017; 56: 701-711 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2017.09.001]
- 23 Sugano K, Spechler SJ, El-Omar EM, McColl KEL, Takubo K, Gotoda T, Fujishiro M, Iijima K, Inoue H, Kawai T, Kinoshita Y, Miwa H, Mukaisho KI, Murakami K, Seto Y, Tajiri H, Bhatia S, Choi MG, Fitzgerald RC, Fock KM, Goh KL, Ho KY, Mahachai V, O'Donovan M, Odze R, Peek R, Rugge M, Sharma P, Sollano JD, Vieth M, Wu J, Wu MS, Zou D, Kaminishi M, Malfertheiner P. Kyoto international consensus report on anatomy, pathophysiology and clinical significance of the gastro-oesophageal junction. *Gut* 2022; 71: 1488-1514 [PMID: 35725291 DOI: 10.1136/gutjnl-2022-327281]
- 24 Emura F, Chandrasekar VT, Hassan C, Armstrong D, Messmann H, Arantes V, Araya R, Barrera-Leon O, Bergman JJGHM, Bandhari P, Bourke MJ, Cerisoli C, Chiu PW, Desai M, Dinis-Ribeiro M, Falk GW, Fujishiro M, Gaddam S, Goda K, Gross S, Haidry R, Ho L, Iyer PG, Kashin S, Kothari S, Lee YY, Matsuda K, Neuhaus H, Oyama T, Ragunath K, Repici A, Shaheen N, Singh R, Sobrino-Cossio S, Wang KK, Waxman I, Sharma P. Rio de Janeiro Global Consensus on Landmarks, Definitions, and Classifications in Barrett's Esophagus: World Endoscopy Organization Delphi Study. *Gastroenterology* 2022; 163: 84-96.e2 [PMID: 35339464 DOI: 10.1053/j.gastro.2022.03.022]
- 25 Fock KM, Talley N, Goh KL, Sugano K, Katelaris P, Holtmann G, Pandolfino JE, Sharma P, Ang TL, Hongo M, Wu J, Chen M, Choi MG, Law NM, Sheu BS, Zhang J, Ho KY, Sollano J, Rani AA, Kositchaiwat C, Bhatia S. Asia-Pacific consensus on the management of gastro-oesophageal reflux disease: an update focusing on refractory reflux disease and Barrett's oesophagus. *Gut* 2016; 65: 1402-1415 [PMID: 27261337 DOI: 10.1136/gutjnl-2016-311715]
- 26 Fitzgerald RC, di Pietro M, Ragunath K, Ang Y, Kang JY, Watson P, Trudgill N, Patel P, Kaye PV, Sanders S, O'Donovan M, Bird-Lieberman E, Bhandari P, Jankowski JA, Attwood S, Parsons SL, Loft D, Lagergren J, Moayyedi P, Lyraztopoulos G, de Caestecker J; British Society of Gastroenterology. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. *Gut* 2014; 63: 7-42 [PMID: 24165758 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305372]
- 27 Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG, Souza RF, Yadlapati RH, Sauer BG, Wani S. Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus: An Updated ACG Guideline. *Am J Gastroenterol* 2022; 117: 559-587 [PMID: 35354777 DOI: 10.14309/ajg.0000000000001680]
- 28 Weusten BLAM, Bisschops R, Dinis-Ribeiro M, di Pietro M, Pech O, Spaander MCW, Baldaque-Silva F, Barret M, Coron E, Fernández-Esparrach G, Fitzgerald RC, Jansen M, Jovani M, Marques-de-Sa I, Rattan A, Tan WK, Verheij EPD, Zellenrath PA, Triantafyllou K, Pouw RE. Diagnosis and management of Barrett esophagus: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2023; 55: 1124-1146 [PMID: 37813356 DOI: 10.1055/a-2176-2440]

- 29 Japan Esophageal Society. Japanese Classification of Esophageal Cancer, 11th Edition: part I. *Esophagus* 2017; 14: 1-36 [PMID: 28111535 DOI: 10.1007/s10388-016-0551-7]
- 30 Thota PN, Vennalaganti P, Vennelaganti S, Young P, Gaddam S, Gupta N, Lieberman D, Sampliner R, Falk GW, Mathur S, Kennedy K, Cash BD, Moawad F, Bansal A, Spaander MC, Bruno MJ, Vargo J, Sharma P. Low Risk of High-Grade Dysplasia or Esophageal Adenocarcinoma Among Patients With Barrett's Esophagus Less Than 1 cm (Irregular Z Line) Within 5 Years of Index Endoscopy. *Gastroenterology* 2017; 152: 987-992 [PMID: 27988383 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.12.005]
- 31 Wang KK, Sampliner RE; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Updated guidelines 2008 for the diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 788-797 [PMID: 18341497 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.01835.x]
- 32 Iwakiri K, Fujiwara Y, Manabe N, Ihara E, Kuribayashi S, Akiyama J, Kondo T, Yamashita H, Ishimura N, Kitasako Y, Iijima K, Koike T, Omura N, Nomura T, Kawamura O, Ohara S, Ozawa S, Kinoshita Y, Mochida S, Enomoto N, Shimosegawa T, Koike K. Evidence-based clinical practice guidelines for gastroesophageal reflux disease 2021. *J Gastroenterol* 2022; 57: 267-285 [PMID: 35226174 DOI: 10.1007/s00535-022-01861-z]
- 33 Sharma P, Dent J, Armstrong D, Bergman JJ, Gossner L, Hoshihara Y, Jankowski JA, Junghard O, Lundell L, Tytgat GN, Vieth M. The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: the Prague C & M criteria. *Gastroenterology* 2006; 131: 1392-1399 [PMID: 17101315 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.08.032]
- 34 Weusten B, Bisschops R, Coron E, Dinis-Ribeiro M, Dumonceau JM, Esteban JM, Hassan C, Pech O, Repici A, Bergman J, di Pietro M. Endoscopic management of Barrett's esophagus: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement. *Endoscopy* 2017; 49: 191-198 [PMID: 28122386 DOI: 10.1055/s-0042-122140]
- 35 Muthusamy VR, Wani S, Gyawali CP, Komanduri S; CGIT Barrett's Esophagus Consensus Conference Participants. AGA Clinical Practice Update on New Technology and Innovation for Surveillance and Screening in Barrett's Esophagus: Expert Review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022; 20: 2696-2706.e1 [PMID: 35788412 DOI: 10.1016/j.cgh.2022.06.003]
- 36 Eusebi LH, Telese A, Cirotta GG, Haidry R, Zagari RM, Bazzoli F, Ford AC. Effect of gastro-esophageal reflux symptoms on the risk of Barrett's esophagus: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2022; 37: 1507-1516 [PMID: 35614860 DOI: 10.1111/jgh.15902]
- 37 Wheeler JB, Reed CE. Epidemiology of esophageal cancer. *Surg Clin North Am* 2012; 92: 1077-1087 [PMID: 23026270 DOI: 10.1016/j.suc.2012.07.008]
- 38 Sharma P, Bergman JJ, Goda K, Kato M, Messmann H, Alsop BR, Gupta N, Vennalaganti P, Hall M, Konda V, Koons A, Penner O, Goldblum JR, Waxman I. Development and Validation of a Classification System to Identify High-Grade Dysplasia and Esophageal Adenocarcinoma in Barrett's Esophagus Using Narrow-Band Imaging. *Gastroenterology* 2016; 150: 591-598 [PMID: 26627609 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.11.037]
- 39 赫捷, 陈万青, 李兆申, 李霓, 任建松, 田金徽, 田文静, 胡付兰, 彭绩, 中国食管癌筛查与早诊早治指南制定专家组, 中国食管癌筛查与早诊早治指南制定工作组. 中国食管癌筛查与早诊早治指南(2022, 北京). 中华肿瘤杂志 2022; 44: 491-522 [DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20220517-00348]
- 40 Kandel P, Wallace MB. The Role of Adjunct Imaging in Endoscopic Detection of Dysplasia in Barrett's Esophagus. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2017; 27: 423-446 [PMID: 28577765 DOI: 10.1016/j.giec.2017.02.007]
- 41 Naveed M, Dunbar KB. Endoscopic imaging of Barrett's esophagus. *World J Gastrointest Endosc* 2016; 8: 259-266 [PMID: 26981177 DOI: 10.4253/wjge.v8.i5.259]
- 42 Komatsu Y, Newhams KM, Jobe BA. Enhancing the Detection of Barrett Esophagus. *Thorac Surg Clin* 2018; 28: 453-464 [PMID: 30268291 DOI: 10.1016/j.thorsurg.2018.07.011]
- 43 Maes S, Sharma P, Bisschops R. Review: Surveillance of patients with Barrett oesophagus. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2016; 30: 901-912 [PMID: 27938785 DOI: 10.1016/j.bpg.2016.09.003]
- 44 Chen YZ, Pan J, Luo YY, Jiang X, Zou WB, Qian YY, Zhou W, Liu X, Li ZS, Liao Z. Detachable string magnetically controlled capsule endoscopy for complete viewing of the esophagus and stomach. *Endoscopy* 2019; 51: 360-364 [PMID: 30822803 DOI: 10.1055/a-0856-6845]
- 45 Gerson L, Lin OS. Cost-benefit analysis of capsule endoscopy compared with standard upper endoscopy for the detection of Barrett's esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 319-325 [PMID: 17368231 DOI: 10.1016/j.cgh.2006.12.022]
- 46 Evans JA, Poneros JM, Bouma BE, Bressner J, Halpern EF, Shishkov M, Lauwers GY, Mino-Kenudson M, Nishioka NS, Tearney GJ. Optical coherence tomography to identify intramucosal carcinoma and high-grade dysplasia in Barrett's esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 38-43 [PMID: 16431303 DOI: 10.1053/S1542-3565(05)00746-9]
- 47 Iyer PG, Taylor WR, Johnson ML, Lansing RL, Maixner KA, Yab TC, Simonson JA, Devens ME, Slettedahl SW, Mahoney DW, Berger CK, Foote PH, Smyrk TC, Wang KK, Wolfsen HC, Ahlquist DA. Highly Discriminant Methylated DNA Markers for the Non-endoscopic Detection of Barrett's Esophagus. *Am J Gastroenterol* 2018; 113: 1156-1166 [PMID: 29891853 DOI: 10.1038/s41395-018-0107-7]
- 48 Ross-Innes CS, Debiram-Beecham I, O'Donovan M, Walker E, Varghese S, Lao-Sirieix P, Lovat L, Griffin M, Ragnunath K, Haidry R, Sami SS, Kaye P, Novelli M, Disep B, Ostler R, Aigret B, North BV, Bhandari P, Haycock A, Morris D, Attwood S, Dhar A, Rees C, Rutter MD, Sasieni PD, Fitzgerald RC; BEST2 Study Group. Evaluation of a minimally invasive cell sampling device coupled with assessment of trefoil factor 3 expression for diagnosing Barrett's esophagus: a multi-center case-control study. *PLoS Med* 2015; 12: e1001780 [PMID: 25634542 DOI: 10.1371/journal.pmed.1001780]
- 49 Iqbal U, Siddique O, Ovalle A, Anwar H, Moss SF. Safety and efficacy of a minimally invasive cell sampling device ('Cytosponge') in the diagnosis of esophageal pathology: a systematic review. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018; 30: 1261-1269 [PMID: 30044236 DOI: 10.1097/MEG.0000000000001210]
- 50 Maslyonkina KS, Konyukova AK, Alexeeva DY, Sinelnikov MY, Mikhaleva LM. Barrett's esophagus: The pathomorphological and molecular genetic keystones of neoplastic progression. *Cancer Med* 2022; 11: 447-478 [PMID: 34870375 DOI: 10.1002/cam4.4447]
- 51 Kaz AM, Grady WM, Stachler MD, Bass AJ. Genetic and Epigenetic Alterations in Barrett's Esophagus and Esophageal Adenocarcinoma. *Gastroenterol Clin North Am* 2015; 44: 473-489 [PMID: 26021206 DOI: 10.1016/j.gtc.2015.02.015]
- 52 Li MK, Liu LX, Zhang WY, Zhan HL, Chen RP, Feng JL, Wu LF. Long non-coding RNA MEG3 suppresses epithelial-to-mesenchymal transition by inhibiting the PSAT1-dependent GSK-3 β /Snail signaling pathway in esophageal squamous cell carcinoma. *Oncol Rep* 2020; 44: 2130-2142 [PMID: 32901893 DOI: 10.3892/or.2020.7754]
- 53 Fitzgerald RC, di Pietro M, O'Donovan M, Maroni R, Muldrew B, Debiram-Beecham I, Gehrung M, Offman J, Tripathi M, Smith SG, Aigret B, Walter FM, Rubin G; BEST3 Trial team, Sasieni P. Cytosponge-trefoil factor 3 versus usual care to identify Barrett's oesophagus in a primary care setting: a multicentre, pragmatic, randomised controlled trial. *Lancet* 2020; 396: 333-344 [PMID: 32901893 DOI: 10.3892/or.2020.7754]

- 32738955 DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31099-0]
- 54 Redston M, Noffsinger A, Kim A, Akarca FG, Rara M, Stapleton D, Nowden L, Lash R, Bass AJ, Stachler MD. Abnormal TP53 Predicts Risk of Progression in Patients With Barrett's Esophagus Regardless of a Diagnosis of Dysplasia. *Gastroenterology* 2022; 162: 468-481 [PMID: 34757142 DOI: 10.1053/j.gastro.2021.10.038]
- 55 Tokuyama M, Geisler D, Deitrick C, Fasanella KE, Chennat JS, McGrath KM, Pai RK, Davison JM. Use of p53 immunohistochemistry in conjunction with routine histology improves risk stratification of patients with Barrett's oesophagus during routine clinical care. *Histopathology* 2020; 77: 481-491 [PMID: 32431062 DOI: 10.1111/his.14143]
- 56 Pilonis ND, Killcoyne S, Tan WK, O'Donovan M, Malhotra S, Tripathi M, Miremadi A, Debiram-Beecham I, Evans T, Phillips R, Morris DL, Vickery C, Harrison J, di Pietro M, Ortiz-Fernandez-Sordo J, Haidry R, Kerridge A, Sasieni PD, Fitzgerald RC. Use of a Cytosponge biomarker panel to prioritise endoscopic Barrett's oesophagus surveillance: a cross-sectional study followed by a real-world prospective pilot. *Lancet Oncol* 2022; 23: 270-278 [PMID: 35030332 DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00667-7]
- 57 Hadjinicolaou AV, van Munster SN, Achilleos A, Santiago Garcia J, Killcoyne S, Ragunath K, Bergman JJGHM, Fitzgerald RC, di Pietro M. Aneuploidy in targeted endoscopic biopsies outperforms other tissue biomarkers in the prediction of histologic progression of Barrett's oesophagus: A multi-centre prospective cohort study. *EBioMedicine* 2020; 56: 102765 [PMID: 32460165 DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.102765]
- 58 Januszewicz W, Pilonis ND, Sawas T, Phillips R, O'Donovan M, Miremadi A, Malhotra S, Tripathi M, Blasko A, Katzka DA, Fitzgerald RC, di Pietro M. The utility of P53 immunohistochemistry in the diagnosis of Barrett's oesophagus with indefinite for dysplasia. *Histopathology* 2022; 80: 1081-1090 [PMID: 35274753 DOI: 10.1111/his.14642]
- 59 Matsuhashi N, Sakai E, Ohata K, Ishimura N, Fujisaki J, Shimizu T, Iijima K, Koike T, Endo T, Kikuchi T, Inayoshi T, Amano Y, Furuta T, Haruma K, Kinoshita Y. Surveillance of patients with long-segment Barrett's esophagus: A multicenter prospective cohort study in Japan. *J Gastroenterol Hepatol* 2017; 32: 409-414 [PMID: 27416773 DOI: 10.1111/jgh.13491]
- 60 Klaver E, Bureo Gonzalez A, Mostafavi N, Mallant-Hent R, Duits LC, Baak B, Böhmer CJM, van Oijen AHAM, Naber T, Scholten P, Meijer SL, Bergman JJGHM, Pouw RE; ReBus Study Group. Barrett's esophagus surveillance in a prospective Dutch multicenter community-based cohort of 985 patients demonstrates low risk of neoplastic progression. *United European Gastroenterol J* 2021; 9: 929-937 [PMID: 34228885 DOI: 10.1002/ueg2.12114]
- 61 Krishnamoorthi R, Singh S, Ragunathan K, Visrodia K, Wang KK, Katzka DA, Iyer PG. Factors Associated With Progression of Barrett's Esophagus: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16: 1046-1055.e8 [PMID: 29199147 DOI: 10.1016/j.cgh.2017.11.044]
- 62 Antony A, Pohanka C, Keogh S, Klein R, Alshelleh M, Lee C, Trindade AJ. Adherence to quality indicators in endoscopic surveillance of Barrett's esophagus and correlation to dysplasia detection rates. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2018; 42: 591-596 [PMID: 30033206 DOI: 10.1016/j.clinre.2018.06.004]
- 63 Kew GS, Soh AYS, Lee YY, Gotoda T, Li YQ, Zhang Y, Chan YH, Siah KTH, Tong D, Law SYK, Ruszkiewicz A, Tseng PH, Lee YC, Chang CY, Quach DT, Kusano C, Bhatia S, Wu JC, Singh R, Sharma P, Ho KY. Multinational survey on the preferred approach to management of Barrett's esophagus in the Asia-Pacific region. *World J Gastrointest Oncol* 2021; 13: 279-294 [PMID: 33889279 DOI: 10.4251/wjgo.v13.i4.279]
- 64 Stawinski PM, Dziadkowiec KN, Kuo LA, Echavarria J, Saligram S. Barrett's Esophagus: An Updated Review. *Diagnostics (Basel)* 2023; 13 [PMID: 36673131 DOI: 10.3390/diagnostics13020321]
- 65 Gilani N, Gerkin RD, Ramirez FC, Hakim S, Randolph AC. Prevalence of Barrett's esophagus in patients with moderate to severe erosive esophagitis. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 3518-3522 [PMID: 18567080 DOI: 10.3748/wjg.14.3518]
- 66 Zhao Z, Yin Z, Zhang C. Lifestyle interventions can reduce the risk of Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis of 62 studies involving 250,157 participants. *Cancer Med* 2021; 10: 5297-5320 [PMID: 34128354 DOI: 10.1002/cam4.4061]
- 67 Brown CS, Lapin B, Wang C, Goldstein JL, Linn JG, Denham W, Haggerty SP, Talamonti MS, Howington JA, Carbray J, Ujiki MB. Reflux control is important in the management of Barrett's Esophagus: results from a retrospective 1,830 patient cohort. *Surg Endosc* 2015; 29: 3528-3534 [PMID: 25676204 DOI: 10.1007/s00464-015-4103-3]
- 68 Dunbar KB, Souza RF, Spechler SJ. The Effect of Proton Pump Inhibitors on Barrett's Esophagus. *Gastroenterol Clin North Am* 2015; 44: 415-424 [PMID: 26021202 DOI: 10.1016/j.gtc.2015.02.010]
- 69 Snady H. Improving clinical outcomes of Barrett's esophagus with high dose proton pump inhibitors and cryoablation. *Ann Med* 2023; 55: 1256-1264 [PMID: 37232568 DOI: 10.1080/07853890.2023.2191002]
- 70 Thorell A, Bednarska O, Jeremiasen M, Mottacki N, Lundell L. [Barrett's esophagus: Diagnosis, treatment and minimizing of risk]. *Lakartidningen* 2023; 120 [PMID: 37746770]
- 71 Barret M, Pioche M, Terris B, Ponchon T, Cholet F, Zerbib F, Chabrun E, Le Rhun M, Coron E, Giovannini M, Caillol F, Laugier R, Jacques J, Legros R, Boustiere C, Rahmi G, Metivier-Cesbron E, Vanbiervliet G, Bauret P, Escourrou J, Branche J, Jilet L, Abdoul H, Kaddour N, Leblanc S, Bensoussan M, Prat F, Chaussade S. Endoscopic radiofrequency ablation or surveillance in patients with Barrett's oesophagus with confirmed low-grade dysplasia: a multicentre randomised trial. *Gut* 2021; 70: 1014-1022 [PMID: 33685969 DOI: 10.1136/gutjnl-2020-322082]
- 72 Pouw RE, Klaver E, Phoa KN, van Vilsteren FG, Weusten BL, Bisschops R, Schoon EJ, Pech O, Manner H, Ragunath K, Fernández-Sordo JO, Fullarton G, Di Pietro M, Januszewicz W, O'Toole D, Bergman JJ. Radiofrequency ablation for low-grade dysplasia in Barrett's esophagus: long-term outcome of a randomized trial. *Gastrointest Endosc* 2020; 92: 569-574 [PMID: 32217112 DOI: 10.1016/j.gie.2020.03.3756]
- 73 Krishnamoorthi R, Singh S, Ragunathan K, A Katzka D, K Wang K, G Iyer P. Risk of recurrence of Barrett's esophagus after successful endoscopic therapy. *Gastrointest Endosc* 2016; 83: 1090-1106.e3 [PMID: 26902843 DOI: 10.1016/j.gie.2016.02.009]
- 74 Tan MC, Kanthasamy KA, Yeh AG, Kil D, Pompeii L, Yu X, El-Serag HB, Thrift AP. Factors Associated With Recurrence of Barrett's Esophagus After Radiofrequency Ablation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17: 65-72.e5 [PMID: 29902646 DOI: 10.1016/j.cgh.2018.05.042]
- 75 van Munster S, Nieuwenhuis E, Weusten BLAM, Alvarez Herrero L, Bogte A, Alkhalaf A, Schenk BE, Schoon EJ, Curvers W, Koch AD, van de Ven SEM, de Jonge PJJ, Tang TJ, Nagengast WB, Peters FTM, Westerhof J, Houben MHMG, Bergman JJ, Pouw RE; Dutch Barrett Expert Centers. Long-term outcomes after endoscopic treatment for Barrett's neoplasia with radiofrequency ablation ± endoscopic resection: results from the national Dutch database in a 10-year period. *Gut* 2022; 71: 265-276 [PMID: 33753417 DOI: 10.1136/gutjnl-2020-322615]
- 76 van Munster SN, Nieuwenhuis E, Bisschops R, Willekens H, Weusten BLAM, Herrero LA, Bogte A, Alkhalaf A, Schenk EBE, Schoon EJ, Curvers W, Koch AD, de Jonge PJJ, Tang TJ, Nagengast WB, Westerhof J, Houben MHMG, Seewald S, Eijkemans MJC, Bergman JJGHM, Pouw RE. Dysplastic Recurrence After Successful Treatment for Early Barrett's Neoplasia: Development and Validation of a Prediction Model.

- Gastroenterology* 2022; 163: 285-294 [PMID: 35306024 DOI: 10.1053/j.gastro.2022.03.020]
- 77 Cotton CC, Eluri S, Shaheen NJ. Management of Dysplastic Barrett's Esophagus and Early Esophageal Adenocarcinoma. *Gastroenterol Clin North Am* 2022; 51: 485-500 [PMID: 36153106 DOI: 10.1016/j.gtc.2022.06.004]
 - 78 Kolb JM, Wani S. Endoscopic eradication therapy for Barrett's oesophagus: state of the art. *Curr Opin Gastroenterol* 2020; 36: 351-358 [PMID: 32487852 DOI: 10.1097/MOG.0000000000000650]
 - 79 van Munster SN, Verheij EPD, Nieuwenhuis EA, Offerhaus JGJA, Meijer SL, Brosens LAA, Weusten BLAM, Alkhalaf A, Schenk EBE, Schoon EJ, Curvers WL, van Tilburg L, van de Ven SEM, Tang TJ, Nagengast WB, Houben MHMG, Seldenrijk KCA, Bergman JJGHM, Koch AD, Pouw RE; Dutch Barrett Expert Centers. Extending treatment criteria for Barrett's neoplasia: results of a nationwide cohort of 138 endoscopic submucosal dissection procedures. *Endoscopy* 2022; 54: 531-541 [PMID: 34592769 DOI: 10.1055/a-1658-7554]
 - 80 Ebigbo A, Mendel R, Probst A, Manzeneder J, Prinz F, de Souza LA Jr, Papa J, Palm C, Messmann H. Real-time use of artificial intelligence in the evaluation of cancer in Barrett's oesophagus. *Gut* 2020; 69: 615-616 [PMID: 31541004 DOI: 10.1136/gutjnl-2019-319460]
 - 81 van der Sommen F, Zinger S, Curvers WL, Bisschops R, Pech O, Weusten BL, Bergman JJ, de With PH, Schoon EJ. Computer-aided detection of early neoplastic lesions in Barrett's esophagus. *Endoscopy* 2016; 48: 617-624 [PMID: 27100718 DOI: 10.1055/s-0042-105284]
 - 82 Knabe M, Welsch L, Blasberg T, Müller E, Heilani M, Bergen C, Herrmann E, May A. Artificial intelligence-assisted staging in Barrett's carcinoma. *Endoscopy* 2022; 54: 1191-1197 [PMID: 35354219 DOI: 10.1055/a-1811-9407]
 - 83 Ebigbo A, Mendel R, Rückert T, Schuster L, Probst A, Manzeneder J, Prinz F, Mende M, Steinbrück I, Faiss S, Rauber D, de Souza LA Jr, Papa JP, Deprez PH, Oyama T, Takahashi A, Seewald S, Sharma P, Byrne MF, Palm C, Messmann H. Endoscopic prediction of submucosal invasion in Barrett's cancer with the use of artificial intelligence: a pilot study. *Endoscopy* 2021; 53: 878-883 [PMID: 33197942 DOI: 10.1055/a-1311-8570]

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 © 2024 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)。

肝性脊髓病的中医诊治进展

刘雯, 沈美龙, 胡秋红, 马慧慧

刘雯, 沈美龙, 胡秋红, 马慧慧, 泰州市中医院感染性疾病科 江苏省泰州市 225399

刘雯, 住院医师, 研究方向为感染性疾病.

作者贡献分布: 刘雯主要负责查阅相关文献, 总结前人的研究成果及本文的撰写工作; 沈美龙负责选题及本文的后期修改工作; 胡秋红和马慧慧共同参与查阅文献工作.

通讯作者: 沈美龙, 主任医师, 225399, 泰州市海陵区济川东路86号, 泰州市中医院感染性疾病科. shenml9326@126.com

收稿日期: 2024-01-13

修回日期: 2024-02-19

接受日期: 2024-04-15

在线出版日期: 2024-04-28

Progress in traditional Chinese medicine diagnosis and treatment of hepatic myelopathy

Wen Liu, Mei-Long Shen, Qiu-Hong Hu, Hui-Hui Ma

Wen Liu, Mei-Long Shen, Qiu-Hong Hu, Hui-Hui Ma, Department of Infectious Diseases, Taizhou Traditional Chinese Medicine Hospital, Taizhou 225399, Jiangsu Province, China

Corresponding author: Mei-Long Shen, Chief Physician, Department of Infectious Diseases, Taizhou Traditional Chinese Medicine Hospital, No. 86 Jichuan East Road, Hailing District, Taizhou 225399, Jiangsu Province, China. shenml9326@126.com

Received: 2024-01-13

Revised: 2024-02-19

Accepted: 2024-04-15

Published online: 2024-04-28

Abstract

Hepatic myelopathy is a rare neurological complication in the late stage of chronic liver disease, characterized by slow progressive symmetrical spastic paralysis of both lower limbs. The pathogenesis is not yet clear, and there is no effective prevention and treatment method in Western medicine. This

article provides an overview of the progress in research of the etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment of hepatic myelopathy in traditional Chinese medicine based on the recent literature.

© The Author(s) 2024. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatic myelopathy; Traditional Chinese medicine; Treatment

Citation: Liu W, Shen ML, Hu QH, Ma HH. Progress in traditional Chinese medicine diagnosis and treatment of hepatic myelopathy. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2024; 32(4): 276-279

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i4/276.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v32.i4.276>

摘要

肝性脊髓病是慢性肝病晚期的一种罕见的神经系统并发症, 以双下肢缓慢进行性对称性痉挛性瘫痪为特征性表现. 其发病机制尚不明确, 西医尚无有效的预防 and 治疗方法. 本文结合近年文献, 对肝性脊髓病中医病因病机及诊治研究进展作以下概述.

© The Author(s) 2024. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肝性脊髓病; 中医; 治疗

核心提要: 本文从病名、病因病机、治疗等多方面论述了肝性脊髓病的中医诊治进展. 并且运用多个临床案例证实, 中医治疗肝性脊髓病具有独特优势, 其中包括内治法、外治法等, 能够极大改善患者预后.

文献来源: 刘雯, 沈美龙, 胡秋红, 马慧慧. 肝性脊髓病的中医诊治进展. 世界华人消化杂志 2024; 32(4): 276-279

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i4/276.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v32.i4.276>

0 引言

肝性脊髓病(hepatic myelopathy, HM)是肝脏疾病终末期的一种少见的神经系统并发症,其临床特征为慢性进展的双下肢痉挛性瘫痪,偶尔可累及神经感觉和括约肌功能^[1]. HM发病机制尚不明确,好发于中年男性,晚期表现为不可逆转的进展,并发症多,病死率高,预后欠佳. 肝移植是治疗HM最有效的手段,但因存在肝源紧缺、价格昂贵等特点,尚未能广泛正常开展. 西医方面,临床多运用保肝、抗病毒、降血氨、营养神经等内科综合治疗,但往往疗效甚微^[2]. 中医药治疗HM有较好前景^[3],故本文综合近年来文献,探索HM的中医诊治进展,旨在提高患者生活质量、发挥祖国医学优势.

1 病名溯源

HM的中医辨证分型并没有相应的病名,但根据其临床表现, HM基本属于中医学“黄疸”、“痉证”、“痿证”、“痹证”、“鼓胀变证”、“肝厥”、“神昏”和“风痺”等证候. 西医中HM可分为神经症状前期、亚临床肝性脑病期、肝性脑病期和脊髓病期四期. HM神经症状前期多发生于肝硬化失代偿期或肝病终末期,以原发慢性肝病症状为主要表现,此期肝失疏泄,胆汁外溢,或血败不华于色,可见身目尿黄,隶属于“黄疸”范畴. “黄疸”之名,首见于《内经》. 当HM患者处于亚临床肝性脑病期或肝性脑病期,可见“鼓胀”病变证,部分鼓胀患者,发生性格骤变,精神欣快或抑郁,或恐惧不安,烦躁不宁,或倦怠嗜睡,或举止异常,手指蠕动或抽搐痉挛者,为肝昏迷之前兆,此属中医学“肝厥”、“神昏”等范畴.

当HM进展到脊髓病期,此阶段病情呈现缓慢进行性痉挛性截瘫,截瘫以双下肢为主,患者出现肌肉强直,可有“折刀样”肌张力增高,行走呈痉挛、剪刀步态,晚期则呈屈曲性痉挛性截瘫,甚至伴尿失禁、尿潴留以及浅感觉减退等. 《金匱要略方论本义·痉病总论》所云:“脉者人之正气正血所行之道路也,杂错乎邪风、邪湿、邪寒,则脉行之道路必阻塞壅滞,而拘急蜷挛之证见矣.”^[4] 此时患者以筋脉拘挛、四肢强直、屈伸不利为主要临床特征,隶属于中医学“痉病”范畴. 《内经·本病论篇》“大经空虚,发为肌痹,传为脉痿”,临床常见患者痹证日久不愈,脉络四气壅滞不达精血,四肢诸末不营,邪气入里,内容脏腑,导致脉气内伤,气血化源不足,肢体肌肉萎缩无力与关节疼痛兼见,是为“痿痹”并病者. 钱英认为HM归属于中医“风(暗)痺病”范畴^[5]. 中医“痺”与“废”同义,是指患者四肢废而不用之疾. “风痺”之名首见于隋代巢元方所著《诸病源候论·风病诸候》,其曰:“风痺之状,身体无痛,四

肢不收,神智不乱,一臂不遂者,风痺也. 时能言者可治,不能言者不可治”^[6]. 总之, HM虽无明确中医病名,实则中医范围广泛,其疾病复杂,可多种症状同时出现,当以主证为先而不应拘泥于单种中医病名. HM脊髓病期相当于中医“痉证”、“痿证”、“痹证”和(或)“风痺”,其病理变化主要在于脊髓侧索中锥体束脱髓鞘^[7].

2 审证求因

HM中医病位主要在肝、脾两脏,久则及肾. 其病因包括外受疫毒、酒食、情志、药物等. 病理性质本虚标实,以脏腑阴阳亏虚为本,气滞、血瘀、水湿为标. 病理因素:“毒”、“虚”、“瘀”、“损”. 《素问·阴阳应象大论篇》所载“肾生骨髓,髓生肝”,有“肝肾同源”理论,日久生积,母病及子,肝病日久及肾,导致肾之阴阳精气双亏,肾之精血不能养肝,肝血亏虚失于濡养,肝经上巅顶,肝风内动入脑络,久病入络,瘀血阻于筋脉. 王慰认为本病病因乃情志刺激、酒食不节、虫毒感染、病后续发四个方面^[8]. 《灵枢·海论》云:“脑为髓之海”,“肾主骨,生髓,通于脑”,钱英辨证本病病位在髓和督脉,责之肝肾. 核心病机是肝肾亏虚,次要病机是瘀血阻络^[5]. 邵中英认为本病在于肝、脾受损,久则及肾^[9]. 李进等^[10]认为本病形成的机理主要在于肝、脾、肾受损,气血亏虚为本,兼气滞血瘀痰阻、湿热壅滞为标,合而致病. 武聪认为肝枯脾竭、肾亏瘀滞为主要病理机制,肝、脾、肾亏虚,阴阳受损,久病化瘀为辅,久久而成“菱”^[11].

王慰认为HM的中医辨证分型: (1)气滞血瘀,湿热蕴结证; (2)肝肾气血亏虚证; (3)脾阳虚衰、痰湿中阻证; (4)肝肾阴虚、肝风内动证; (5)脾肾阳虚证^[12]. 马素平将HM分为3型进行辨证: 肝肾阴虚证、气血亏虚证、瘀血阻络证. 精血同源,伤之至甚, HM病程中亦容易出现动风、动血、闭窍等险恶证候^[13].

3 内外兼治

3.1 中医内治法 HM主要表现为双下肢病变,病位在肝脾肾,病程长、病情重,故治疗原则应以治本为主,采用滋补肝肾、填精益髓、强督通阳、柔肝息风之法,但亦要注意针对病性表现在标的各种致病因素,如疫毒、痰湿、瘀血等,采用清热解毒、化痰祛湿、活血化瘀等法治疗.

HM最初证为肝肾阴虚、肝风内动,但病程日久,亦会出现“阴损及阳”的现象. 辨证时当分阴阳,偏阴虚者重用滋阴药,方如左归丸等填精益髓;偏阳虚者重用温阳药,于“阳中求阴”,方如右归丸、肾气丸等补肾温阳. 王慰兼顾“阴阳分治”,认为肝肾阴虚证,方选六

味地黄丸合一贯煎; 脾肾阳虚证方选附子理苓汤或济生肾气丸^[12]。除此, 他认为气滞血瘀、湿热蕴结证, 方选柴胡疏肝散和调营饮、二妙散; 肝肾气血亏虚证, 方选八珍汤加减; 痰湿中阻证方选参苓白术散和菖蒲郁金汤。马素平认为肝肾阴虚证, 方选“滋阴柔筋止痉汤”(熟地黄、山药、山茱萸、泽泻、茯苓、牡丹皮、炮山甲、鳖甲、龟甲、钩藤、牡蛎、乌梅)加减; 气血亏虚证, 方选“养血柔筋汤”(熟地、白芍、当归、川芎、人参、黄芪、鸡血藤、白及); 瘀血内阻证, 方选“通络止痉汤”(赤芍、川芎、桃仁、红花、生姜、老葱、大枣、土鳖虫、水蛭)加减^[13]。其治疗有例“痉证之肝肾阴虚”患者, 该患者双下肢不能行走两年, 予滋补肝肾、祛瘀化浊方药加减联合针刺治疗, 半年后可自行扶杖缓慢行走。《黄帝内经》有言“调其虚实, 和其逆顺”, 马素平据此还提出可选用大黄、厚朴、枳实、苍术、黄柏、郁金、石菖蒲、乌梅等入煎剂以通腑泄浊; 常选四君子汤加减以调理脾胃、促进病复; 酌加醋制龟甲、鳖甲、穿山甲、牡蛎以活血化瘀、通络消积^[14]。

基于“肝肾同源”理论, 临证多以“滋水涵木”法为重, 尤以钱英为代表, 他重视“体用同调”、“上下兼治”, 应用滋补肝肾、酸甘柔筋、活血通络、清热通腑、通补奇经的综合治法, 方剂首选地黄饮子^[5]。许文君以地黄饮子加减治疗1例“乙肝病史20年, 双下肢活动障碍1年”患者, 该患者就诊时行走困难, 需拄双拐, 双手颤动, 右下肢肌力4级, 左下肢肌力3级^[15]。服用28剂中药后右下肢肌力5级、左下肢肌力4级, 继服28剂, 双下肢肌力持续改善, 双手颤动减轻。

此外, 邵中英运用四物汤加减和针刺治疗32例HM患者, 治疗组的总有效率为87.5%, 经治患者症状得到明显改善^[9]。苏文硕等^[16]应用补阳还五汤联合电针疗法治疗脊髓损伤的大鼠, 发现中医药可降低内源性血小板活化因子含量, 从而抑制继发性脊髓损伤, 对改善肢体运动功能有确切疗效。这项研究针对HM“肝-肾-髓-脑”轴损伤的病理特点^[5], 具有临床指导意义。《素问·痿论》:“治痿者, 独取阳明”, “阳明者, 五脏六腑之海, 主润宗筋, 宗筋主束骨而利机关也。”据此, 武聪认为治疗上应以脏腑为本, 中焦脾胃为重点, 同时注重活血化瘀为法^[11]。

3.2 中医特色外治法 中医外治历史悠久, 治疗HM时可采用中药汤剂联合中医外治法的综合疗法, 包括灌肠疗法、针刺疗法、穴位注射疗法、推拿疗法、运动导引疗法、中药熏洗疗法等, 通过良性的物理刺激疏通脏腑经络气血, 以达“阴平阳秘”。

3.2.1 灌肠疗法: 临床观察, 采用高位保留灌肠不仅能令药物的有效成分直接通过直肠黏膜被吸收, 还具有降低

血氨浓度、调节肠道菌群、阻断肠肝循环的作用, 可达清热通腑泻浊之效。马素平认为中药直肠滴入可有效排除肠道毒素, 拟方如下: 生大黄、败酱草各30 g, 枳实、厚朴各15 g, 乌梅12 g^[13]。他曾用此方防治肝硬化上消化道出血并发肝性脑病31例, 总有效率77.42%。王慰^[8]亦主张“大黄煎剂”保留灌肠, 并与中药汤剂口服、其它中医外治法相结合, 临床疗效显示19例HM患者, 观察下肢肌力恢复情况, 全组缓解6例, 缓解率32%。

3.2.2 针刺疗法: HM患者多以双下肢痿废不用为苦, 针刺疗法已有丰富的临床经验, 广泛选取背俞穴如肝俞、脾俞、肾俞为主穴, 以滋补肝脾肾, 使脏腑得以温养, 气血生化有源。王慰取穴: 肝俞、脾俞、肾俞、足三里、阴陵泉、阳陵泉、风市七穴, 并且辨证配穴, 于HM疗效明显^[12]。钱英经络辨证以阴跷脉为重点, 常选用输穴和原穴, 如太白、太溪、太冲、神门、足临泣、丘墟、束骨等穴, 特色取穴有百会透承灵、太冲透涌泉, 丘墟透照海等^[5]。目的在于健脾和胃、升清降浊。他还采用承筋、承山、丘墟、解溪等穴位进行揠针治疗, 通过抑制主动肌的肌张力, 增强拮抗肌的肌力, 降低痉挛程度, 提高平衡能力, 改善下肢运动功能。马睿杰通过头体针结合治疗HM(痿证之肝肾亏虚证), 治以补益肝肾、温阳通脉, 针刺处方如下: (1)头皮针: 取顶中线及双侧顶颞前斜线上1/5、顶旁1线; (2)体针: 主穴: 关元、命门、至阳、肝俞、肾俞、脾俞、太冲、太溪、天枢。在注重补肝肾的同时促进下肢运动功能恢复, 以顾“标本兼治”^[17]。许钰波独创中医气针疗法, 选取经穴和经外奇穴(风池、百会、四神聪、太阳、印堂、足三里、肝俞、上巨虚、脾横、太冲等), 通过针刺俞穴补气/导毒外出, 起到益气养血、活血化瘀、化痰散结、疏经通络、醒脑安神、健脾补肾、清热解毒作用, 从而有效降低门静脉高压, 减少神经元、轴索及髓鞘的损伤, 恢复肝脏本身的合成代谢功能, 营养神经, 缓解HM患者的临床症状和体征^[18]。其有多个成功治疗案例, 如停抗病毒药致肝性脊髓病截瘫伴慢加急性肝衰竭患者、HM终末期多发并发症患者、酒精性肝硬化所导致的HM多发合并症患者等^[19-21]。邵中英选取足三里、太冲、肾俞、脾俞、三阴交、血海、肝俞穴位, 针用平补平泻法, 认为早期诊治HM对预后有明显影响^[9]。针对HM肝肾不足的本质, 马素平也提出可选用三阴交、血海、太冲调畅气血^[15]。

3.2.3 穴位注射疗法: 穴位注射又称“水针”, 是选用中西药物注入有关穴位以治疗疾病的一种方法, 将穴位、针刺、药物三者结合, 具有止痛、防御、调整和穴效药效“叠加效应”的作用。关于HM的穴位注射治疗, 王慰选穴: 足三里-阴陵泉, 风市-阳陵泉, 脾俞-肝俞或肾俞, 三组穴位每次选1组(双侧共四穴、或选两穴), 交替使用^[12]。

选药: 丹参、黄芪、苦参素、胸腺肽等。林怡应用灯盏花素静脉点滴联合维生素B₁、B₁₂治疗肝硬化并发HM患者32例, 通过对足三里穴和肝俞穴进行穴位注射, 改善肝脑循环、温经通络, 有效率达87.5%^[22]。维生素B₁₂的缺乏可导致蛋氨酸合成酶活性降低, 进而导致髓鞘合成障碍和神经病变^[23]。钟镇康等^[24]运用济生肾气汤加三七、鳖甲联合丹参注射液穴位注射(膈俞, 肝俞, 足三里, 每周1次)治疗慢性乙型肝炎肝纤维化患者有良好疗效, 明显降低肝纤指标, 改善肝功能及临床症状, 在某种意义上可延缓疾病进一步进展, 避免成为HM。

3.2.4 推拿疗法: 推拿治疗具有舒缓筋脉、疏通气血之效, 对缓解肌张力, 防止下肢废用性萎缩有一定的预防作用。马素平临床取穴以足少阳胆经、足厥阴肝经及足太阳膀胱经腧穴为主, 如膝关、曲泉、太冲、环跳、凤市、膝阳关、阳陵泉、束骨、昆仑、飞扬等穴, 使宗筋得以濡养, 改善肌力; 配合摩、滚、按、揉、拿等推拿方法锻炼肌肉, 松解肌群张力, 改善痉挛^[13]。也可适当配合中药热熨疗法护理, 促进局部组织血液循环和功能恢复, 操作过程中需注意防烫伤。

3.2.5 运动导引疗法: 对于HM患者而言, 制定个体化康复训练方案, 运用中医传统运动疗法如太极拳、五禽戏、八段锦、易筋经等, 可提高患肢的肌肉力量及活动能力, 促进肢体运动功能的恢复, 改善生活质量, 降低致残率。朱振丽等^[25]通过运动疗法结合功能性电刺激治疗HM, 5例患者治疗后下肢FMA-L评分及Barthel指数较治疗前明显提高, 下肢运动功能和日常生活自理能力明显改善。

4 结论

因HM发病率较低, 现有关于HM的大样本中医药临床研究较少, 相关循证医学依据有待进一步探索。相对于传统针对病因的西医内科综合治疗, 中医药极大地缓解了患者的症状, 在一定程度上起到提高生存质量、改善疾病预后的作用。治疗HM时应以原发肝病为主, 控制病因, 并根据患者体质, 内外同调, 尚可佐以饮食疗法、音乐疗法、中药熏洗疗法等, 实现个体化诊疗, 以期达到最佳疗效, 追求临床治愈。

5 参考文献

- Liu K, Chen G, Ren SY, Zhu YQ, Yu TL, Tian P, Li C, Xi YB, Wang ZY, Ye JJ, Han GH, Yin H. Regional gray matter abnormality in hepatic myelopathy patients after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a voxel-based morphometry

- study. *Neural Regen Res* 2019; 14: 850-857 [PMID: 30688271 DOI: 10.4103/1673-5374.249233]
- Plessier A, Rautou PE, Valla DC. Management of hepatic vascular diseases. *J Hepatol* 2012; 56 Suppl 1: S25-S38 [PMID: 22300463 DOI: 10.1016/S0168-8278(12)60004-X]
- 陈志钰, 解新科. 肝性脊髓病的中西医治疗研究进展. *四川中医* 2017; 35: 213-215
- 周德生, 蔡昱哲. 基于经筋理论辨治运动障碍疾病-中医脑病理理论与临床实证研究(五). *湖南中医药大学学报* 2019; 39: 561-567 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-070X.2019.05.001]
- 向丽, 杨诚, 徐琛, 潘洋, 曾媛, 李红艳, 李红英, 杨华升. 钱英教授中西医结合诊治肝性脊髓病经验. *中西医结合肝病杂志* 2022; 32: 292-296
- 徐凤凯, 陈晓. 《黄帝内经》暗症证治探析. *中华中医药杂志* 2022; 37: 1988-1990
- 杨菲, 郑永素, 罗忠, 徐祖才. 肝性脊髓病合并肝性脑病1例并文献复习. *贵州医药* 2020; 44: 1727-1728 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-744X.2020.11.019]
- 王慰, 任桂芳, 张辉, 郑兰霞, 刘云燕. 中西医结合治疗肝性脊髓病19例. *现代中西医结合杂志* 2011; 20: 1629-1630
- 邵中英. 中西医结合治疗肝性脊髓病32例临床观察. *医学信息* 2014; 27: 535 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2014.27.674]
- 李进, 骆红霞, 胡伟跃, 李月翠. 中西医结合治疗肝性脊髓病5例临床分析. *中国中医药科技* 2015; 22: 160
- 武聪, 常占杰. “治痿独取阳明”法治肝性脊髓病的理论初探. *世界最新医学信息文摘* 2017; 17: 186
- 王慰, 王继, 郑欢伟, 梅志勤, 张辉, 李立华. 肝性脊髓病的中西医结合治疗. *四川中医* 2013; 31: 33-35
- 刘淑雅, 马素平. 马素平教授治疗肝性脊髓病证治探微. *中西医结合肝病杂志* 2022; 32: 841-843
- 赵奇, 马素平, 赵文霞. 基于“调其虚实, 和其逆顺”论治肝性脊髓病. *中国中医基础医学杂志* 2021; 27: 1497-1500
- 许文君, 李秀惠. 肝肾同源理论在肝性脊髓病治疗中的应用. *北京中医药* 2023; 42: 302-303
- 苏文硕, 樊光亚, 肖连根, 庞哲栋, 董黎强, 魏浩, 安忠诚. 补阳还五汤联合电针疗法对脊髓损伤大鼠运动功能恢复的研究. *中国现代医生* 2023; 61: 61-64
- 马琴琴, 沈叶静, 张艳阳, 马睿杰. 肝性脊髓病案. *中国针灸* 2018; 38: 337 [DOI: 10.13703/j.0255-2930.2018.03.029]
- 许钰波, 许泽华. 针刺补气导滞治疗肝性脊髓病作用研究. *中医临床研究* 2020; 12: 12-17 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-7860.2020.31.004]
- 李惠文, 许钰波, 许泽华, 李月伟. 针刺治疗停抗病毒药致肝性脊髓病截瘫伴慢加急性肝衰竭案. *中医临床研究* 2022; 14: 53-56
- 许钰波, 李月伟, 李成玉. 中医气针疗法配合药物治疗肝性脊髓病终末期多并发症1例. *中医临床研究* 2021; 13: 56-58
- 许钰波, 许泽华, 马建红, 张红莲, 刘湘, 王明波, 康艳艳. 中医气针疗法联合药物治疗肝性脊髓病、酒精性肝硬化1例. *中医临床研究* 2021; 13: 49-51 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-7860.2021.22.013]
- 林怡, 王颖, 刘惠环. 灯盏花素静点联合穴位注射维生素B₁、B₁₂(12)治疗肝性脊髓病探讨. *中国医师杂志* 2002; 5: 535-536 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-1372.2002.05.049]
- Sun W, Li G, Lai Z, Lu Z, Lin Y, Peng J, Huang J, Hu K. Subacute Combined Degeneration of the Spinal Cord and Hydrocephalus Associated with Vitamin B₁₂ Deficiency. *World Neurosurg* 2019; 128: 277-283 [PMID: 31082549 DOI: 10.1016/j.wneu.2019.05.008]
- 钟镇康, 周晓玲, 张志杰, 王月明, 周琳, 孙廷杰. 加味济生肾气汤联合穴位注射丹参注射液治疗慢性乙型肝炎肝纤维化患者的临床观察. *中西医结合肝病杂志* 2023; 33: 242-246
- 朱振丽, 柴叶红, 郭欣, 张静, 祝金华. 运动疗法结合功能性电刺激对肝性脊髓病患者的疗效观察. *承德医学院学报* 2010; 27: 265-266 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-6879.2010.03.017]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



肠道菌群失调与疾病关系概述

王可洋, 钟雪晴

王可洋, 钟雪晴, 杭州师范大学消化内科 浙江省杭州市 310015

王可洋, 杭州师范大学研究生在读, 消化内科方向.

基金项目: 2022年浙江省医学会临床科研基金项目, No. 2022ZYC-A15.

作者贡献分布: 本文综述由王可洋完成; 钟雪晴审核.

通讯作者: 钟雪晴, 博士, 主治医师, 310015, 杭州市拱墅区温州路126号, 杭州师范大学附属医院消化内科. 1275995243@qq.com

收稿日期: 2024-02-23

修回日期: 2024-03-04

接受日期: 2024-03-22

在线出版日期: 2024-04-28

Overview of relationship between intestinal flora imbalance and diseases

Ke-Yang Wang, Xue-Qing Zhong

Ke-Yang Wang, Xue-Qing Zhong, Hangzhou Normal University, Hangzhou 310015, Zhejiang Province, China

Supported by: 2022 Zhejiang Medical Association Clinical Research Fund Project, No. 2022ZYC-A15.

Corresponding author: Xue-Qing Zhong, PhD, Attending Physician, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Hangzhou Normal University, No. 126 Wenzhou Road, Gongshu District, Hangzhou 310015, Zhejiang Province, China. 1275995243@qq.com

Received: 2024-02-23

Revised: 2024-03-04

Accepted: 2024-03-22

Published online: 2024-04-28

Abstract

Intestinal flora is a complex microbial community in the human body, playing a key role in health. Intestinal flora is important in maintaining the balance of the intestinal ecosystem, affecting human physiological function, and is

closely related to the occurrence and development of various diseases. This article discusses the relationship between intestinal flora and digestive system diseases, metabolic diseases, and coronavirus disease 2019. In addition, this article discusses the pros and cons of the detection of intestinal flora, and believes that the detection of flora in the intestinal mucosa can better reflect the structure of the intestinal flora. Therefore, the study of intestinal flora is expected to provide new ideas and methods for the prevention and treatment of related diseases.

© The Author(s) 2024. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Intestinal flora; Digestive diseases; SARS-CoV-2 infection; Obesity; Diabetes

Citation: Wang KY, Zhong XQ. Overview of relationship between intestinal flora imbalance and diseases. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2024; 32(4): 280-284

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i4/280.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v32.i4.280>

摘要

肠道菌群是人体内一个复杂的微生物群落, 对健康起着关键作用. 本文论述了肠道菌群与消化系统疾病、代谢相关疾病以及新冠病毒感染的关系. 结果表明, 肠道菌群在维持肠道生态系统平衡、影响人体生理功能方面具有重要作用, 并与多种疾病的发生和发展密切相关. 此外, 本文论述了检测肠道菌群方案的优劣, 认为肠粘膜中的菌群检测更能反映肠道内菌群结构. 因此, 对肠道菌群的研究有望为相关疾病的预防和治疗提供新的思路和方法.

© The Author(s) 2024. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肠道菌群; 消化系统疾病; 新冠病毒感染; 肥胖;

糖尿病

核心提要: 本综述论述了肠道菌群与消化系统疾病、代谢相关疾病以及新冠病毒感染的关系。文章强调了肠道菌群研究的复杂性, 特别是粪便菌群与肠道粘膜菌群在反映肠道微生物组成上的差异, 以期建立可预测疾病发生、发展的肠道靶点菌群系统。

文献来源: 王可洋, 钟雪晴. 肠道菌群失调与疾病关系概述. 世界华人消化杂志 2024; 32(4): 280–284

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i4/280.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i4.280>

0 引言

肠道菌群, 作为人体内一个复杂而庞大的微生物生态系统, 近年来受到了科学界的广泛关注。这些微生物与宿主之间存在着密切的相互作用, 不仅参与营养吸收、能量代谢, 还在免疫调节和疾病发生中发挥着重要作用。随着研究的深入, 人们逐渐认识到肠道菌群平衡的重要性, 以及其与多种疾病之间的紧密联系。本文将系统阐述肠道菌群在健康与疾病中的作用, 并探讨不同取材方式在肠道菌群研究中的优劣, 以期为进一步揭示肠道菌群与疾病的关系提供新的视角和思考。

1 肠道菌群概述

肠道菌群是一个复杂的微生物群落, 人体内有1000-1150种、约100万亿个肠道细菌, 在健康人体的胃肠道细菌中, 厚壁菌门和拟杆菌门多于90%, 主要功能是碳水化合物降解、能量的产生和转化以及氨基酸转运。其他较少的门类有放线菌门、疣微菌门和产甲烷古菌等, 它们通过短链脂肪酸、细胞因子和神经递质发挥免疫、代谢和保护功能^[1]。它们影响人体的各种生理功能, 在保护人体健康、营养、免疫调节和代谢作用发挥关键作用。

2 肠道菌群与疾病的关系

2.1 消化系统疾病

2.1.1 炎症性肠病: 炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD), 其发病率的增加与全球社会经济发展以及环境因素有关^[2]。IBD是一种涉及肠道炎症的自身免疫性疾病, 由于肠道微生物群和自身免疫系统之间的关联与影响, 肠道菌群在IBD发病中的重要作用已被研究者广泛关注。肠道菌群已被证明可以触发IBD启动事件。已有大量证据表明肠道菌群失调会导致免疫耐受的破坏, 这可能会诱发或加重IBD病情^[3]。肠道微生物与粘膜免疫的相互作用在肠道内对免疫反应

的激活和调节具有重要作用, 炎症性肠病患者的粘膜病变由肠道微生物菌群失调和免疫失调引起。异常菌群降低了肠道微生物生态系统的复杂性, 这是克罗恩病和溃疡性结肠炎患者的共同特征。相关研究阐明, IBD患者的肠道菌群组成与健康受试者不同。其中一项大型长期前瞻性队列研究显示^[4], 与健康受试者相比, IBD患者的肠道菌群分布有显著差异。在UC或CD患者的肠道微生物群中, 罗氏菌属和乳杆菌的丰度显著降低, 而梭状芽胞杆菌的丰度增加。罗氏菌属与肠道中抗炎调节性T细胞的产生有关, 而乳杆菌消耗琥珀酸盐, 与副普雷沃氏菌共作用时可产生丙酸。丙酸是一种具有抗炎作用的短链脂肪酸(short chain fatty acid, SCFA)。IBD患者产生SCFAs的乳杆菌属减少, SCFAs的抗炎作用降低, 因此肠道菌群失调可加剧IBD症状。许多RCT及Meta分析文献表明, 将健康人群的菌群移植到IBD患者中, 能够明显改善IBD的症状^[5]。上述研究表明, 肠道菌群与IBD的发生发展有着密切的关系, 且通过外源性干预措施, 例如粪菌移植可调节肠道菌群结构, 从而达到治疗IBD的目的。

2.1.2 肠易激综合征: 肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种胃肠功能紊乱疾病, 表现为腹痛、腹胀、便秘或腹泻。近年来, 由于生活节奏加快和饮食结构改变, IBS的发病率呈上升趋势^[6]。虽然IBS的病理生理学尚未完全明确, 但它涉及大脑和肠道(脑-肠轴)之间通信失调, 这与肠蠕动、肠道通透性、内脏超敏反应及肠道微生物群紊乱有关。一项病例对照研究中发现, IBS患者中瘤胃球菌和乳螺旋体的含量丰富, 而肠道巴内氏菌和卡特球菌水平较低^[7]。另外有多篇Meta分析文献表明^[8], IBS患者中双歧杆菌、乳酸杆菌和普氏粪杆菌减少^[9], 厚壁菌水平升高, 拟杆菌降低(厚壁菌: 拟杆菌比值增加), 大肠杆菌水平较高。此外多篇文献中提示了较低分类水平菌群变化, 例如梭状芽胞杆菌浓度增加。乳酸杆菌与双歧杆菌是目前公认的肠道益生菌, 而厚壁菌水平增高与多种肠道疾病出现相关。上述文献表明在IBS患者的肠道微生物组分析中, 受试者体内的乳酸杆菌、双歧杆菌等公认的肠道益生菌水平较低。由此可见, 肠道菌群的失调会引起胃肠功能紊乱, 其作用机制可能为肠道菌群失调致有益菌减少、机会致病菌增多, 肠粘膜屏障障碍, 肠道通透性增高, 细菌及其抗原易于通过肠粘膜而诱发异常免疫反应, 激活炎性及免疫细胞, 释放大量炎性因子和各种活性物质, 从而影响肠道内营养物质的吸收, 出现肠易激综合征。补充外源性肠道益生菌后可有效缓解IBS患者腹泻、腹痛症状^[10], 但对于IBS治疗的靶点菌群仍未明确。

2.1.3 结直肠癌: 结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是人类最常见的癌症之一, 发病率呈逐年升高的趋势^[11]。CRC

的发生是一个受环境、微生物暴露和宿主免疫影响的异质过程^[12]。许多研究揭示了CRC与微生物组之间的相互作用, 国内有研究通过比较CRC、结直肠腺瘤与无息肉人群肠道菌群后发现, CRC组有明显的区别于其余两者的菌群特点, 其中CRC组中核梭杆菌、厌氧消化链球菌定量显著升高^[13], 以上菌群被广泛认为是肠道致病菌。早前亦有许多研究证实了CRC患者肠道菌群与健康人存在差异, 但目前为止仍未发现特异性差异的菌群。

2.2 代谢相关疾病

2.2.1 肥胖:

随着肥胖症在世界范围内的流行呈上升趋势, 人们正在开发新的治疗策略。除了日常运动、饮食的管理、胰高血糖素样肽-1受体激动剂等经典治疗方案外, 研究人员还将微生物组作为对抗肥胖的潜在靶标。一项随机安慰剂对照试验显示, 肥胖患者补充鼠李糖乳杆菌CGMCC24.1菌株的24周后, 女性受试者体重显著减轻^[14]。此外, 最近一篇Meta分析纳入了58项关于超重和肥胖患者补充乳酸杆菌的临床试验, 结果显示, 乳酸杆菌对降低受试者LDL胆固醇、空腹血糖和甘油三酯浓度有益, 他们的体重减轻明显^[15]。由此可见, 肠道菌群对于机体的脂肪代谢有重要影响, 其机制可能为肠道细菌能发酵食物中宿主自身不能消化、分解的物质, 将其转化为短链脂肪酸等小分子物质, 从而为宿主提供能量, 促进脂肪的合成和存储。肥胖是一项多因素共同作用引起的结果, 对于特异性导致人体肥胖的菌群仍未确定, 需继续深入研究。

2.2.2 2型糖尿病:

最近的一项研究表明, 在新诊断的2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者中, 乳酸杆菌明显较高, 而球状芽孢杆菌和色斑梭菌显着较低^[16]。此外, 难治性T2DM患者显示嗜黏蛋白阿克曼菌和梭杆菌属减少, 以及寻常拟杆菌和小齿韦氏菌的相应增多。目前认为减少的嗜黏蛋白阿克曼菌可用作T2DM早期诊断的生物标志物。值得注意的是, 拟杆菌、厚壁菌和变形杆菌被报道为T2DM患者的主要门类。Sedighi等研究^[17], 发现新诊断的T2DM患者的厚壁菌增加, 但拟杆菌减少。这与最近的一项病例对照研究观察到一致的结果^[18]。然而这些研究中对于变形杆菌数量变化的描述存在差异。因此, 有必要减少混杂因素(即饮食习惯、生活方式、疾病状况)的影响, 并增加样本量以进一步验证这不一致的结果。

2.3 新冠病毒感染

2.3.1 肠肺轴的概念:

已有研究证明呼吸道(主要是肺部)中存在有益微生物。拟杆菌门和厚壁菌门在肠道中占据主导地位。在呼吸道中也证明了类似的关系。肺与肠之间可能通过微生物群、黏膜免疫和神经内分泌网络等途径相互交流和影响, 被定义为“肠-肺轴”^[19]。血液

中细菌(如肺炎期间)产生的内毒素和代谢物可诱导肠道微生物群的变化, 这一事实表明该轴是双向的^[20]。肠道菌群的组成恶化已在呼吸道感染中得到证实。改善肠道微生物群的组成可能有利于减少肺部炎症的理论似乎是有效的。在人群研究中发现, 青霉素类、头孢菌素类、大环内酯类和喹诺酮类药物的使用导致肠道菌群紊乱, 增加了人群罹患肺癌的风险。目前数据显示, 在感染新冠病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)期间, 肺炎患者的肠道菌群与健康人群的菌群差异显著, 菌群紊乱与肺炎严重程度呈负相关。

2.3.2 新冠肺炎患者肠道菌群:

调查确诊SARS-CoV-2感染患者住院期间肠道菌群的变化, 并评估疾病严重程度与粪便中病毒遗传物质排泄之间的关系。研究者对15名新冠肺炎患者的粪便样本进行了基因组测序。住院期间, 每周采集2至3次样本。与对照组相比, SARS-CoV-2感染患者的肠道菌群发生了显著变化, 其特征是机会性病原体富集, 益生菌减少, 其中粪肠杆菌(一种抗炎细菌)的丰度与疾病的发生率呈负相关。菌群的变化与粪便中SARS-CoV-2病毒载量相关, 病毒载量越高, 益生菌越少。研究发现SARS-CoV-2感染患者的粪便菌群结构发生了持续性的变化, 即使在SARS-CoV-2感染痊愈后, 肠道生态失调仍然存在^[21]。

SARS-CoV-2感染的免疫反应可能受肠道菌群的调节, 肠道菌群有助于通过防止过度的炎症反应来维持最佳的免疫功能。其作用机制为肠道菌群产生微生物相关分子模式(microbes associated molecular patterns, MAMPs)和病原体相关分子模式(pathogen associated molecular patterns, PAMPs), 两者通过模式识别受体在宿主细胞上被识别, 包括Toll样受体(toll like receptors, TLRs)和核苷酸结合受体^[22]。TLRs能够识别MAMPs、PAMPs和其他分子, 并根据细胞类型(配体或受体)引发不同的免疫反应。需要用肠道微生物/非微生物配体表达先天细胞的PRR训练, 作为继发感染或病原体暴露期间独立于适应性免疫的保护机制。肠道菌群的免疫调节是通过分泌的信号代谢物进行的, 代谢物包括短链脂肪酸(如丁酸盐、乙酸盐和丙酸盐)和共生生物(如双歧杆菌属)分泌的次级胆汁酸, 它们在组织细胞和巨噬细胞中的受体结合, 从而调节它们的代谢和功能。将乳酸杆菌、双歧杆菌等益生菌菌株引入健康老年志愿者体内, 可观察到益生菌引起单核淋巴细胞的百分比和NK细胞的抗肿瘤活性显著增加, 可见维持肠道菌群的平衡对肺部免疫功能的维持具有重要作用。益生菌在改善炎症以及通过TLRs和相关信号通路调节自身免疫方面显示出良好的效果^[23]。基于小鼠模型的研究表明, 通过增加益生菌如鼠李糖乳杆菌、乳酸双歧杆菌和短双歧杆菌等可通过

对Treg细胞的调节,从而达到稳定机体免疫功能的作用。结论表明,肠道菌群的调节可能会影响SARS-CoV-2感染期间的免疫力。

3 粪便菌群与肠道粘膜菌群的异同

在肠道菌群研究中,粪便是迄今为止最容易获得的材料,并且可以在受试者产生粪便时经常收集,从而可以进行纵向研究(例如,每日样本),而活检标本是不可行的。使用粪便评估肠道微生物组为在横断面和纵向研究设计中研究病理生理学和疾病状态提供了独特的机会。然而,粪便并不能捕获肠道中的所有微生物^[24],特别是粘膜粘附微生物和小肠(尤其是回肠)中的微生物可能会被遗漏^[25]。

一些研究(例如, Gevers等^[26])已经表明,使用直接从肠道而不是粪便收集的管腔内容物样本对于IBD肠道菌群的研究更具代表性。大多数微生物生物量和新陈代谢发生在大肠的腔内内容物中,因此产生和释放进入血液的小分子代谢物的微生物预计在那里是最重要的。直接与上皮细胞或树突状细胞相互作用的微生物预计将集中在粘膜活检标本中。

粪便菌群与肠粘膜菌群皆反映了肠道内微生物的组成,但目前已有多项关于IBS的肠道菌群研究表明,同一患者的粪便菌群与肠粘膜菌群在丰度与多样性上的差距巨大,且肠黏膜中的菌群丰度与多样性的差别对于疾病的诊疗更具有指导意义。

4 结论

肠道菌群的平衡在保护人体健康中发挥着重要作用,随着对于肠道菌群的深入研究,人们认识到维持肠道菌群平衡的重要性,目前多数关于人体肠道菌群的研究局限于粪便菌群,鲜有涉及粘膜菌群的研究,且不同研究所得出的菌群差异亦不同;后续可开展肠道粘膜菌群在各类疾病中差异的相关研究,对比粪便与粘膜菌群的异同,以探究肠道菌群不同取材的优劣,对于文献中出现的菌群差异,需进一步深入研究菌群在各疾病的分布情况,以期建立可预测疾病发生、发展的肠道靶点菌群系统。

5 参考文献

- 郭慧玲,邵玉宇,孟和毕力格,张和平. 肠道菌群与疾病关系的研究进展. 微生物学通报 2015; 42: 400-410 [DOI: 10.13344/j.microbiol.china.140474]
- Haneishi Y, Furuya Y, Hasegawa M, Picarelli A, Rossi M, Miyamoto J. Inflammatory Bowel Diseases and Gut Microbiota. *Int J Mol Sci* 2023; 24 [PMID: 36835245 DOI: 10.3390/ijms24043817]
- Khor B, Gardet A, Xavier RJ. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 2011; 474: 307-317 [PMID: 21677747 DOI: 10.1038/nature10209]

- Morgan XC, Tickle TL, Sokol H, Gevers D, Devaney KL, Ward DV, Reyes JA, Shah SA, LeLeiko N, Snapper SB, Bousvaros A, Korzenik J, Sands BE, Xavier RJ, Huttenhower C. Dysfunction of the intestinal microbiome in inflammatory bowel disease and treatment. *Genome Biol* 2012; 13: R79 [PMID: 23013615 DOI: 10.1186/gb-2012-13-9-r79]
- 陈晓芬,陈钰涵,马娟. 炎症性肠病新型治疗方法的研究进展. 中国全科医学 2023; 26: 3349-3354 [DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0720]
- Shaikh SD, Sun N, Canakis A, Park WY, Weber HC. Irritable Bowel Syndrome and the Gut Microbiome: A Comprehensive Review. *J Clin Med* 2023; 12 [PMID: 37048642 DOI: 10.3390/jcm12072558]
- Jeffery IB, Das A, O'Herlihy E, Coughlan S, Cisek K, Moore M, Bradley F, Carty T, Pradhan M, Dwibedi C, Shanahan F, O'Toole PW. Differences in Fecal Microbiomes and Metabolomes of People With vs Without Irritable Bowel Syndrome and Bile Acid Malabsorption. *Gastroenterology* 2020; 158: 1016-1028.e8 [PMID: 31843589 DOI: 10.1053/j.gastro.2019.11.301]
- Liu HN, Wu H, Chen YZ, Chen YJ, Shen XZ, Liu TT. Altered molecular signature of intestinal microbiota in irritable bowel syndrome patients compared with healthy controls: A systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis* 2017; 49: 331-337 [PMID: 28179092 DOI: 10.1016/j.dld.2017.01.142]
- Duan R, Zhu S, Wang B, Duan L. Alterations of Gut Microbiota in Patients With Irritable Bowel Syndrome Based on 16S rRNA-Targeted Sequencing: A Systematic Review. *Clin Transl Gastroenterol* 2019; 10: e00012 [PMID: 30829919 DOI: 10.14309/ctg.0000000000000012]
- 张晋东,郑浩楠,张涛,段丽萍. 靶向菌群治疗对肠易激综合征患者肠道菌群影响的范围综述. 中国全科医学 2023; 26: 1520-1529 [DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0501]
- Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, Kasi PM, Wallace MB. Colorectal cancer. *Lancet* 2019; 394: 1467-1480 [PMID: 31631858 DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32319-0]
- Nosho K, Sukawa Y, Adachi Y, Ito M, Mitsuhashi K, Kurihara H, Kanno S, Yamamoto I, Ishigami K, Igarashi H, Maruyama R, Inai K, Yamamoto H, Shinomura Y. Association of *Fusobacterium nucleatum* with immunity and molecular alterations in colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 557-566 [PMID: 26811607 DOI: 10.3748/wjg.v22.i2.557]
- Lin Q, Guan SW, Yu HB. Immuno-oncology-microbiome axis of gastrointestinal malignancy. *World J Gastrointest Oncol* 2023; 15: 757-775 [PMID: 37275452 DOI: 10.4251/wjgo.v15.i5.757]
- Sanchez M, Darimont C, Drapeau V, Emady-Azar S, Lepage M, Rezzonico E, Ngom-Bru C, Berger B, Philippe L, Ammon-Zuffrey C, Leone P, Chevrier G, St-Amand E, Marette A, Doré J, Tremblay A. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC1.3724 supplementation on weight loss and maintenance in obese men and women. *Br J Nutr* 2014; 111: 1507-1519 [PMID: 24299712 DOI: 10.1017/S0007114513003875]
- Vallianou NG, Kounatidis D, Tsilingiris D, Panagopoulos F, Christodoulatos GS, Evangelopoulos A, Karampela I, Dalamaga M. The Role of Next-Generation Probiotics in Obesity and Obesity-Associated Disorders: Current Knowledge and Future Perspectives. *Int J Mol Sci* 2023; 24 [PMID: 37047729 DOI: 10.3390/ijms24076755]
- Jia L, Huang S, Sun B, Shang Y, Zhu C. Pharmacomicrobiomics and type 2 diabetes mellitus: A novel perspective towards possible treatment. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023; 14: 1149256 [PMID: 37033254 DOI: 10.3389/fendo.2023.1149256]
- Sedigheh M, Razavi S, Navab-Moghadam F, Khamseh ME, Alaei-Shahmiri F, Mehrtash A, Amirmozafari N. Comparison of gut microbiota in adult patients with type 2 diabetes and healthy individuals. *Microb Pathog* 2017; 111: 362-369 [PMID: 28912092 DOI: 10.1016/j.micpath.2017.08.038]

- 18 Zhao L, Lou H, Peng Y, Chen S, Zhang Y, Li X. Comprehensive relationships between gut microbiome and faecal metabolome in individuals with type 2 diabetes and its complications. *Endocrine* 2019; 66: 526-537 [PMID: 31591683 DOI: 10.1007/s12020-019-02103-8]
- 19 Bingula R, Filaire M, Radosevic-Robin N, Bey M, Berthon JY, Bernalier-Donadille A, Vasson MP, Filaire E. Desired Turbulence? Gut-Lung Axis, Immunity, and Lung Cancer. *J Oncol* 2017; 2017: 5035371 [PMID: 29075294 DOI: 10.1155/2017/5035371]
- 20 Dumas A, Bernard L, Poquet Y, Lugo-Villarino G, Neyrolles O. The role of the lung microbiota and the gut-lung axis in respiratory infectious diseases. *Cell Microbiol* 2018; 20: e12966 [PMID: 30329198 DOI: 10.1111/cmi.12966]
- 21 Nagpal R, Mainali R, Ahmadi S, Wang S, Singh R, Kavanagh K, Kitzman DW, Kushugulova A, Marotta F, Yadav H. Gut microbiome and aging: Physiological and mechanistic insights. *Nutr Healthy Aging* 2018; 4: 267-285 [PMID: 29951588 DOI: 10.3233/NHA-170030]
- 22 Ivanov II, Honda K. Intestinal commensal microbes as immune modulators. *Cell Host Microbe* 2012; 12: 496-508 [PMID: 23084918 DOI: 10.1016/j.chom.2012.09.009]
- 23 Eslick S, Thompson C, Berthon B, Wood L. Short-chain fatty acids as anti-inflammatory agents in overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev* 2022; 80: 838-856 [PMID: 34472619 DOI: 10.1093/nutrit/nuab059]
- 24 Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, Gill SR, Nelson KE, Relman DA. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science* 2005; 308: 1635-1638 [PMID: 15831718 DOI: 10.1126/science.1110591]
- 25 Aguirre de Cárcer D, Cuív PO, Wang T, Kang S, Worthley D, Whitehall V, Gordon I, McSweeney C, Leggett B, Morrison M. Numerical ecology validates a biogeographical distribution and gender-based effect on mucosa-associated bacteria along the human colon. *ISME J* 2011; 5: 801-809 [PMID: 21124491 DOI: 10.1038/ismej.2010.177]
- 26 Gevers D, Kugathasan S, Denson LA, Vázquez-Baeza Y, Van Treuren W, Ren B, Schwager E, Knights D, Song SJ, Yassour M, Morgan XC, Kostic AD, Luo C, González A, McDonald D, Haberman Y, Walters T, Baker S, Rosh J, Stephens M, Heyman M, Markowitz J, Baldassano R, Griffiths A, Sylvester F, Mack D, Kim S, Crandall W, Hyams J, Huttenhower C, Knight R, Xavier RJ. The treatment-naïve microbiome in new-onset Crohn's disease. *Cell Host Microbe* 2014; 15: 382-392 [PMID: 24629344 DOI: 10.1016/j.chom.2014.02.005]

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 © 2024 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

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

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

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

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

胃癌根治术围术期血清IL-6、HBP、T淋巴亚群水平变化及预测院内感染的价值分析

毛莉莉, 孙艳, 姜文兰

毛莉莉, 浙江新安国际医院检验科 浙江省嘉兴市 314001

孙艳, 浙江新安国际医院院感科 浙江省嘉兴市 314001

姜文兰, 浙江新安国际医院老年科 浙江省嘉兴市 314001

毛莉莉, 本科, 研究方向为检验(基础, 免疫).

作者贡献分布: 毛莉莉负责课题研究方案的设计, 负责实验进程的总体把控, 负责实验数据的分析以及文章的撰写; 孙艳、姜文兰负责试剂、耗材的准备和部分数据的搜集.

通讯作者: 毛莉莉, 本科, 主管技师, 314001, 浙江省嘉兴市洪兴路2369号, 浙江新安国际医院检验科. naicong9140@163.com

收稿日期: 2024-02-06

修回日期: 2024-03-07

接受日期: 2024-03-22

在线出版日期: 2024-04-28

Value of changes in perioperative serum interleukin-6, heparin-binding protein, and T-lymphocyte subpopulations in predicting nosocomial infections in radical gastric cancer surgery

Li-Li Mao, Yan Sun, Wen-Lan Jiang

Li-Li Mao, Yan Sun, Wen-Lan Jiang, Zhejiang Xinan International Hospital, Jiaxing 314001, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Li-Li Mao, Bachelor's Degree, Supervising Technician, Clinical Lab of Zhejiang Xinan International Hospital, No. 2369 Hongxing Road, Jiaxing 314001, Zhejiang Province, China. naicong9140@163.com

Received: 2024-02-06

Revised: 2024-03-07

Accepted: 2024-03-22

Published online: 2024-04-28

Abstract

BACKGROUND

Radical gastrectomy is the main operation for the treatment of gastric cancer patients, but there is a risk of postoperative infection. Once the infection occurs, it develops rapidly, seriously affecting the postoperative recovery of patients and even endangering their lives. Thus, early detection of such infection is key to the treatment of gastric cancer.

AIM

To analyze the changes of serum interleukin-6 (IL-6), heparin-binding protein (HBP) and T-lymphoid subsets during the perioperative period of radical gastrectomy and to assess their value in predicting nosocomial infections.

METHODS

Fifty-seven gastric cancer patients who underwent radical gastric cancer treatment at our hospital from January 2021 to October 2023 and developed nosocomial infections after surgery were selected as an infection group, and 63 patients who did not develop nosocomial infections in the same period were selected as an uninfected group. The levels of serum IL-6, HBP, and T-lymphocyte subgroups (CD3+, CD4+, and CD4+/CD8+ ratio) before and after the operation were compared between the two groups. The correlation between the changes of the above indexes and the severity of nosocomial infection was analyzed, and their value in predicting the occurrence of nosocomial infections after radical surgery for gastric cancer was assessed.

RESULTS

Postoperative peripheral blood white blood cell count (WBC) and serum PCT, IL-6, and HBP levels were higher in the infected group than in the uninfected group, CD3+ and CD4+ T-lymphocytes and CD4+/CD8+ ratio were lower than those in the uninfected group, and Δ WBC,

Δ PCT, Δ IL-6, Δ HBP, Δ CD3⁺, Δ CD4⁺, and Δ CD4⁺/CD8⁺ ratio in the infected group were greater than those in the uninfected group ($P < 0.05$ for all). In the infection group, there were 32 cases of mild infection and 25 cases of severe infection. In patients with severe infection, Δ IL-6, Δ HBP, Δ CD3⁺, Δ CD4⁺, and Δ CD4⁺/CD8⁺ ratio were higher than those of patients with mild infection ($P < 0.05$). In the infection group, Δ IL-6, Δ HBP, Δ CD3⁺, Δ CD4⁺, and Δ CD4⁺/CD8⁺ ratio were positively correlated with the severity of nosocomial infection ($P < 0.05$). The area under the curve (AUC) values of WBC, Δ PCT, Δ IL-6, Δ HBP, Δ CD3⁺, Δ CD4⁺, and Δ CD4⁺/CD8⁺ ratio in predicting nosocomial infections in patients with gastric cancer after radical gastrectomy were 0.792, 0.769, 0.810, 0.762, 0.748, 0.772, and 0.820, respectively, and the AUC values of Δ IL-6, Δ HBP, Δ CD3⁺, Δ CD4⁺, and Δ CD4⁺/CD8⁺ ratio in predicting hospital-acquired infections were not statistically different from those of Δ WBC and Δ PCT ($P > 0.05$). Compared with individual prediction with each indicator, the AUC of the joint prediction significantly increased, with both net reclassification improvement and integrated discrimination improvement being greater than 0 ($P < 0.05$).

CONCLUSION

The changes of serum IL-6, HBP, and T-lymphocyte subsets during the perioperative period of radical gastrectomy are closely related to the occurrence and severity of nosocomial infection. The dynamic changes of IL-6, HBP, CD3⁺ and CD4⁺ T-lymphocyte subsets, and CD4⁺/CD8⁺ ratio are of high value in predicting nosocomial infections.

© The Author(s) 2024. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Radical gastrectomy; Heparin-binding protein; Interleukin-6; Nosocomial infection; T-lymphocyte subgroup

Citation: Mao LL, Sun Y, Jiang WL. Value of changes in perioperative serum interleukin-6, heparin-binding protein, and T-lymphocyte subpopulations in predicting nosocomial infections in radical gastric cancer surgery. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2024; 32(4): 285-292

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i4/285.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i4.285>

摘要

背景

胃癌根治术是治疗胃癌患者的主要手术,但是存在术后感染的风险,感染一旦发生,发展迅速,严重影响患者术后的身体恢复,甚至危及生命。对感染的早发现是治疗的关键。

目的

分析胃癌根治术围术期血清白细胞介素(interleukin, IL)-6、肝素结合蛋白(heparin-binding protein, HBP)、T淋巴亚群水平变化及预测院内感染的价值,为临床胃

癌诊疗提供有利参考。

方法

选取2020-01/2023-10于我院行胃癌根治术治疗,术后发生院内感染的57例胃癌患者作为感染组,另选同期未发生院内感染的63例患者作为未感染组。比较两组血清IL-6、HBP、T淋巴亚群,包括分化簇3+(cluster of differentiation 3+, CD3+),分化簇4+(cluster of differentiation 4+, CD4+), CD4+/CD8+水平,并分析手术前后各指标变化值与院内感染病情程度的相关性、预测胃癌根治术后发生院内感染的价值。

结果

感染组术后外周血白细胞(white blood cell, WBC)、血清降钙素原(procalcitonin, PCT)、IL-6、HBP水平高于未感染组, CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平低于未感染组,且感染组 Δ WBC、 Δ PCT、 Δ IL-6、 Δ HBP、 Δ CD3⁺、 Δ CD4⁺、 Δ CD4⁺/CD8⁺均大于未感染组(均为 $P < 0.05$);重度感染患者 Δ IL-6、 Δ HBP、 Δ CD3⁺、 Δ CD4⁺、 Δ CD4⁺/CD8⁺均大于轻度感染患者($P < 0.05$);感染组 Δ IL-6、 Δ HBP、 Δ CD3⁺、 Δ CD4⁺、 Δ CD4⁺/CD8⁺均与院内感染病情程度呈正相关($P < 0.05$); Δ WBC、 Δ PCT、 Δ IL-6、 Δ HBP、 Δ CD3⁺、 Δ CD4⁺、 Δ CD4⁺/CD8⁺预测胃癌患者胃癌根治术后发生院内感染的受试者工作特征曲线和曲线下面积分别为0.792、0.769、0.810、0.762、0.748、0.772、0.820, Δ IL-6、 Δ HBP、 Δ CD3⁺、 Δ CD4⁺、 Δ CD4⁺/CD8⁺预测院内感染的AUC与 Δ WBC、 Δ PCT比较,差异无统计学意义;与各指标单独预测比较,联合预测的AUC明显增大, NRI、IDI均 > 0 ($P < 0.05$)。

结论

胃癌根治术围术期血清IL-6、HBP、T淋巴亚群水平变化与患者院内感染的发生及感染程度密切相关, IL-6、HBP、CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺动态变化联合预测院内感染具有较高价值。

© The Author(s) 2024. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胃癌根治术; 肝素结合蛋白; 白细胞介素6; 院内感染; T淋巴亚群

核心提要: 围术期血清白介素6、肝素结合蛋白、T淋巴亚群水平反映胃癌根治术患者早期感染情况的灵敏度较高,利于术后感染患者的治疗康复。

文献来源: 毛莉莉, 孙艳, 姜文兰. 胃癌根治术围术期血清IL-6、HBP、T淋巴亚群水平变化及预测院内感染的价值分析. *世界华人消化杂志* 2024; 32(4): 285-292

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i4/285.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i4.285>

0 引言

胃癌根治术是早期胃癌患者常用的根治性治疗方式, 可有效提升胃癌患者术后生存率; 但该术式创伤较大、涉及消化道重建、操作复杂, 术中肠道或胃内容物易污染腹腔, 加之患者抵抗力下降, 胃癌根治术后易并发腹腔感染、切口感染、肺部感染等院内感染从而增加患者不良预后风险^[1-3]。通常术后感染早期无典型临床症状, 而一旦感染加重则迅速进展, 严重影响患者术后恢复及生存, 因此早期监测院内感染尤为重要。近年有研究发现感染患者中血清白细胞介素(interleukin, IL)-6、肝素结合蛋白(heparin-binding protein, HBP)对存在异常表达, 在术后感染早期具有一定诊断价值^[4,5]。而不同血清指标对机体感染的反映存在敏感度、特异度差异, 单一指标预测效能欠佳。T淋巴亚群可反映机体免疫功能, 有报道显示胃癌患者免疫状态与术后感染有关^[6]。本研究分析了胃癌根治术后血清中IL-6、HBP及T淋巴亚群的动态变化, 并探讨了其对院内感染的预测价值, 旨在为临床监测预防围术期院内感染、提高手术效果、促进术后恢复提供有力依据。现报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 本研究征得我院伦理委员会和患者家属签字同意。选取2020-01/2023-10于我院行胃癌根治术治疗, 术后发生院内感染的57例胃癌患者作为感染组, 另选同期未发生院内感染的63例患者未感染组, 120胃癌患者中男72例, 女48例, 年龄40-76岁, 平均 (57.53 ± 8.37) 岁, 体重指数 $18-27 \text{ kg/m}^2$, 平均 $(22.62 \pm 1.85) \text{ kg/m}^2$; 病灶部位: 胃窦40例(33.33%), 胃底37例(30.83%), 胃体43例(35.83%); 肿瘤分期: I期36例(30%), II期64例(53.33%), III期20例(16.67%); 病理类型: 胃非黏液癌, 其中低分化腺癌52例(43.33%), 中高分化腺癌68例(56.67%); 手术方式: 开腹手术32例(26.67%), 腹腔镜手术88例(73.33%); 抗生素预防感染95例(79.17%)。

纳入标准: (1)符合《中华医学会胃癌临床诊疗指南(2021版)》^[7]胃非黏液癌相关诊断标准; (2)肿瘤分期I-II期; (3)接受胃癌根治术; (4)术前无放疗化疗等相关治疗史; (5)无自身免疫疾病; (6)卡氏评分>60分。

排除标准: (1)预计生存期不足6 mo; (2)伴有胃癌根治术禁忌症; (3)存在严重营养不良; (4)伴有其他恶性肿瘤; (5)存在肝、心等重要脏器病变; (6)术前机体已存在感染; (7)精神异常; (8)存在腹水或远处转移。

1.2 方法

1.2.1 实验室指标检测: 术前1 d、术后第3 d分别采集受检者4 mL空腹静脉血, 以酶联免疫吸附法测定血清IL-6、HBP水平, 采用流式细胞仪(美国贝克曼库尔特,

FC-500型)检测T淋巴亚群(血清 CD3^+ 、 CD4^+ 、 $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$)水平。

1.2.2 院内感染诊断 主要包括: 肺部感染、切口感染、腹腔感染, 诊断标准参考中华医学会制定的《医院感染诊断标准(试行)》^[8]、《医院获得性肺炎诊断和治疗指南(草案)》^[9]。

1.2.3 感染程度判定^[10]: 采用感染可能性评分(infection probability score, IPS)评估, 包含心率(12分)、呼吸频率(1分)、体温(2分)、C反应蛋白(6分)、白细胞计数(3分)、序贯性器官功能衰竭(2分); 一般感染: IPS评分<13分, 重症感染: IPS评分 ≥ 13 分。

1.3 观察指标 (1)统计胃癌根治术围术期院内感染发生情况; (2)比较感染组、未感染组临床资料(性别、体重指数、肿瘤分期、病理类型、病灶部位、手术方式、抗生素预防感染情况)、血清IL-6、HBP、T淋巴亚群水平; (3)比较感染组不同病情程度血清IL-6、HBP、T淋巴亚群变化值; (4)分析血清IL-6、HBP、T淋巴亚群变化值与院内感染病情程度的相关性; (5)分析血清IL-6、HBP、T淋巴亚群变化值预测院内感染的价值; (6)比较血清IL-6、HBP、T淋巴亚群变化值单独与联合预测院内感染的价值。

统计学处理 采用SPSS 23.0对数据进行分析, 计量资料以(mean $\pm$ SD)表示, 差异行 t 检验, 计数资料以 $n(\%)$ 表示, 差异行 χ^2 检验, 以Spearman相关性分析血清IL-6、HBP、T淋巴亚群变化值与院内感染病情程度的相关性, 采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析血清IL-6、HBP、T淋巴亚群变化值预测院内感染的价值, 检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 两组临床资料、血清IL-6、HBP、T淋巴亚群水平比较 两组临床资料、术前体温、外周血白细胞(white blood cell, WBC)、血清降钙素原(procalcitonin, PCT)、IL-6、HBP、 CD3^+ 、 CD4^+ 、 $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ 水平比较差异无统计学意义; 感染组术后外周血WBC、血清PCT、IL-6、HBP水平高于未感染组, CD3^+ 、 CD4^+ 、 $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ 水平低于未感染组, 且感染组 ΔWBC 、 ΔPCT 、 $\Delta\text{IL-6}$ 、 ΔHBP 、 ΔCD3^+ 、 ΔCD4^+ 、 $\Delta\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ 均大于未感染组(均为 $P < 0.05$)。见表1。

2.2 感染组不同病情程度血清IL-6、HBP、T淋巴亚群变化值比较 感染组病情程度为: 轻度感染32例, 重度感染25例。重度感染患者 $\Delta\text{IL-6}$ 、 ΔHBP 、 ΔCD3^+ 、 ΔCD4^+ 、 $\Delta\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ 均大于轻度感染患者($P < 0.05$)。见表2。

2.3 血清IL-6、HBP、T淋巴亚群变化值与院内感染病情程度的相关性 ΔCD4^+ 、 $\Delta\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ 均与院内感染

表 1 两组临床资料、血清IL-6、HBP、T淋巴亚群水平比较[$(\text{mean} \pm \text{SD})/n(\%)$]

组别	感染组($n = 57$)	未感染组($n = 63$)	χ^2/t	P
性别(男/女)	32/25	40/23	0.674	0.412
年龄(岁)	58.31 ± 8.24	56.82 ± 7.91	1.010	0.315
体重指数(kg/m^2)	22.86 ± 1.74	22.41 ± 1.56	1.494	0.138
肿瘤分期			0.345	0.842
I 期	16(28.07)	20(31.75)		
II 期	32(56.14)	32(50.79)		
III 期	9(15.79)	11(17.46)		
病理类型			0.720	0.396
高分化腺癌	30(52.63)	38(60.32)		
低分化腺癌	27(47.37)	25(39.68)		
病灶部位			1.050	0.789
胃窦	20(35.09)	20(31.75)		
胃底贲门	15(26.32)	22(34.92)		
胃体	22(38.60)	21(33.33)		
手术方式			2.468	0.116
开腹手术	19(33.33)	13(20.63)		
腹腔镜手术	38(66.67)	50(79.37)		
抗生素预防感染	42(73.68)	53(84.13)	1.979	0.160
体温				
术前	36.91 ± 0.18	36.87 ± 0.17	1.252	0.213
术后	36.98 ± 0.19	36.94 ± 0.15	1.256	0.201
Δ 体温	0.07 ± 0.02	0.07 ± 0.01	0.000	1.000
WBC($\times 10^9/\text{L}$)				
术前	6.91 ± 1.42	6.75 ± 1.36	0.630	0.530
术后	12.54 ± 3.18	10.26 ± 2.73	4.225	<0.001
Δ WBC	5.63 ± 1.76	3.51 ± 1.08	8.036	<0.001
PCT(ng/mL)				
术前	0.68 ± 0.17	0.65 ± 0.15	1.027	0.307
术后	1.61 ± 0.43	0.94 ± 0.27	10.323	<0.001
Δ PCT	0.93 ± 0.26	0.29 ± 0.09	18.366	<0.001
IL-6(ng/mL)				
术前	43.51 ± 14.22	40.83 ± 12.51	1.098	0.274
术后	206.39 ± 59.74	95.71 ± 30.80	12.932	<0.001
Δ IL-6	162.88 ± 52.81	54.88 ± 17.69	15.316	<0.001
HBP(ng/L)				
术前	28.13 ± 8.97	25.96 ± 8.52	1.359	0.177
术后	107.83 ± 34.28	59.43 ± 19.31	9.645	<0.001
Δ HBP	79.70 ± 25.84	33.47 ± 10.91	12.983	<0.001
CD3 $^{+}$ (%)				
术前	64.93 ± 5.88	66.21 ± 6.49	1.128	0.262
术后	55.31 ± 4.19	59.71 ± 4.63	5.438	<0.001
Δ CD3 $^{+}$	9.62 ± 3.14	4.50 ± 1.48	11.600	<0.001
CD4 $^{+}$ (%)				
术前	39.41 ± 5.28	40.36 ± 5.41	0.972	0.333
术后	32.29 ± 4.35	36.83 ± 4.67	5.493	<0.001
Δ CD4 $^{+}$	7.12 ± 2.29	3.53 ± 1.14	11.027	<0.001
CD4 $^{+}$ /CD8 $^{+}$				
术前	1.38 ± 0.26	1.41 ± 0.28	0.606	0.546
术后	0.92 ± 0.19	1.15 ± 0.21	6.267	<0.001
Δ CD4 $^{+}$ /CD8 $^{+}$	0.46 ± 0.15	0.26 ± 0.08	9.233	<0.001

Δ : 术前与术后差值的绝对值。IL-6: 白介素6; HBP: 肝素结合蛋白; PCT: 血清降钙素原; WBC: 白细胞计数; CD3: 分化簇3; CD4: 分化簇4; CD8: 分化簇8。

表 2 感染组不同病情程度血清IL-6、HBP、T淋巴亚群变化值比较(mean ± SD)

组别	n	△IL-6	△HBP	△CD3 ⁺	△CD4 ⁺	△CD4 ⁺ /CD8 ⁺
重度感染	25	181.43 ± 42.16	91.26 ± 21.89	10.79 ± 2.46	8.46 ± 2.11	0.56 ± 0.13
轻度感染	32	148.39 ± 37.28	70.67 ± 19.54	8.71 ± 2.29	6.07 ± 1.95	0.38 ± 0.11
t		3.135	3.745	3.294	4.430	5.660
P		0.003	<0.001	0.002	<0.001	<0.001

△: 术前与术后差值的绝对值. IL-6: 白介素6; HBP: 肝素结合蛋白; CD3: 分化簇3; CD4: 分化簇4; CD8: 分化簇8.

病情程度(赋值: 轻度感染 = 1, 重度感染 = 2)呈正相关($P < 0.05$). 见表3.

2.4 血清IL-6、HBP、T淋巴亚群变化值预测院内感染的价值 以感染组为阳性样本, 未感染组为阴性样本, 绘制△WBC、△PCT、△IL-6、△HBP、△CD3⁺、△CD4⁺、△CD4⁺/CD8⁺预测胃癌患者胃癌根治术后发生院内感染的ROC曲线, 结果显示各指标预测院内感染的AUC分别为0.792、0.769、0.810、0.762、0.748、0.772、0.820, △IL-6、△HBP、△CD3⁺、△CD4⁺、△CD4⁺/CD8⁺预测院内感染的AUC与△WBC、△PCT比较, 差异无统计学意义. 见表4、图1.

2.5 血清IL-6、HBP、T淋巴亚群变化值单独与联合预测院内感染的价值比较 绘制△IL-6、△HBP、△CD3⁺、△CD4⁺、△CD4⁺/CD8⁺联合预测胃癌患者胃癌根治术后发生院内感染的ROC曲线, 结果显示, 联合预测的AUC为0.901(95%CI: 0.833-0.948), 预测敏感度、特异度分别为91.23%、80.95%. 与各指标单独预测比较, 联合预测的AUC明显增大, NRI、IDI均>0($P < 0.05$). 见表5.

3 讨论

胃癌根治术过程中创伤较大、创面暴露时间较长, 为细菌定植提供了有利条件, 且胃癌患者多存在营养不良、免疫力低下, 增加了感染风险, 不利于患者预后^[11,12]. 肺部感染是影响胃癌根治术预后的重要因素^[13]. 有研究证实, 有效降低胃癌患者术后感染对术后恢复、预后改善及生存期延长有积极意义^[14].

IL-6是分泌于免疫细胞的炎症敏感指标, 具有促进单核细胞聚集、T细胞增殖的作用, 在其在血清中的水平越高说明机体创伤或感染越严重^[15,16]. 陈海等^[17]显示外科术后腹腔感染患者IL-6、超敏C反应蛋白等存在异常升高. Jerome等^[18]报道显示IL-6是诊断行腹部手术患者术后感染的高性能的生物标志物. 本研究显示感染组术后血清IL-6水平高于未感染组, 且△IL-6大于未感染组, 说明感染后IL-6异常高表达, 对临床决策有一定指导意义. HBP是主要存在于中性粒细胞的蛋白分子, 可诱导血管水肿形成、促进炎症反应、破坏机体血管屏障,

损害器官功能^[19]. 本研究感染组术后血清HBP水平高于未感染组, 且△HBP大于未感染组. 许家亮等^[20]报道表明, 胃癌根治术后发生感染并发症患者血清HBP水平高于未发生感染并发症患者. 李晓慧等^[21]研究显示ICU重症感染生存患者血清HBP水平低于病死患者, 以上均与本研究结果相似. CD3⁺、CD4⁺是调节免疫反应、辅助B细胞合成抗体的T细胞代表CD8⁺可抑制细胞毒性T淋巴细胞, 平衡免疫系统^[22,23]. 感染一旦发生, 会一定程度抑制机体免疫功能, 促使CD3⁺、CD4⁺降低, CD8⁺升高^[24]. 感染组CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平低于未感染组, 且△CD3⁺、△CD4⁺、△CD4⁺/CD8⁺均大于未感染组, 这提示了T淋巴亚群可能参与感染的细胞免疫过程, 与胃癌根治术后院内感染发生有关. 于宗平等学者^[25]研究指出, 胃癌患者手术前后T淋巴亚群水平变化与术后感染性并发症明显相关, CD4⁺/CD8⁺<1是胃癌术后感染的危险因素. 另外, 本研究中重度感染患者△IL-6、△HBP、△CD3⁺、△CD4⁺、△CD4⁺/CD8⁺均大于轻度感染患者, 且进行相关性分析发现, 上述指标均与院内感染病情程度呈正相关. 表明胃癌根治术后发生院内感染, 机体受到炎症反应刺激, 血清IL-6、HBP水平呈现高表达, 故监测血清IL-6、HBP水平变化有助于诊断患者是否发生相关感染并发症, 为早期治疗提供帮助, 改善预后. 本研究进一步绘制ROC曲线分析发现: 绘制△WBC、△PCT、△IL-6、△HBP、△CD3⁺、△CD4⁺、△CD4⁺/CD8⁺预测胃癌患者胃癌根治术后发生院内感染的ROC曲线AUC均大于0.7, △IL-6、△HBP、△CD3⁺、△CD4⁺、△CD4⁺/CD8⁺预测院内感染的AUC与基本参数△WBC、△PCT比较无明显差异. △IL-6、△HBP、△CD3⁺、△CD4⁺、△CD4⁺/CD8⁺联合预测胃癌患者胃癌根治术后发生院内感染的AUC为0.901, 与各指标单独预测比较, 联合预测的AUC明显增大, NRI、IDI均>0. 说明在临床可联合检测上述指标, 观察期动态变化情况, 有效预测胃癌根治术后院内感染发生风险.

4 结论

综上所述, 血清IL-6、HBP、CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺

表 3 血清IL-6、HBP、T淋巴亚群变化值与院内感染病情程度的相关性

指标		ΔIL-6	ΔHBP	ΔCD3 ⁺	ΔCD4 ⁺	ΔCD4 ⁺ /CD8 ⁺
院内感染病情程度	<i>r</i>	0.326	0.405	0.371	0.426	0.480
	<i>P</i>	0.007	0.001	0.003	<0.001	<0.001

Δ: 术前与术后差值的绝对值. IL-6: 白介素6; HBP: 肝素结合蛋白; CD3: 分化簇3; CD4: 分化簇4; CD8: 分化簇8.

表 4 血清IL-6、HBP、T淋巴亚群变化值预测院内感染的价值

指标	AUC	95%CI	截断值	敏感度	特异度	<i>P</i>
ΔWBC	0.792	0.709–0.861	5.47	56.14	92.06	<0.001
ΔPCT	0.769	0.684–0.841	64.87	75.44	71.43	<0.001
ΔIL-6	0.810	0.728–0.876	120.01	78.95	73.02	<0.001
ΔHBP	0.762	0.676–0.835	60.98	64.91	84.13	<0.001
ΔCD3 ⁺	0.748	0.660–0.823	7.12	45.61	93.65	<0.001
ΔCD4 ⁺	0.772	0.687–0.844	5.90	57.89	88.89	<0.001
ΔCD4 ⁺ /CD8 ⁺	0.820	0.740–0.843	0.40	71.93	82.54	<0.001

Δ: 术前与术后差值的绝对值. IL-6: 白介素6; HBP: 肝素结合蛋白; PCT: 血清降钙素原; WBC: 白细胞计数; CD3: 分化簇3; CD4: 分化簇4; CD8: 分化簇8.

表 5 血清IL-6、HBP、T淋巴亚群变化值单独与联合预测院内感染的价值比较

成对对比	AUC差异(95%CI, <i>P</i>)	NRI(95%CI, <i>P</i>)	IDI(95%CI, <i>P</i>)
联合-ΔIL-6	0.091(0.008–0.190, 0.416)	0.041(0.021–0.079, 0.021)	0.054(0.031–0.095, 0.018)
联合-ΔHBP	0.139(0.037–0.242, 0.008)	0.055(0.035–0.086, 0.017)	0.069(0.043–0.112, 0.012)
联合-ΔCD3 ⁺	0.153(0.051–0.256, 0.003)	0.036(0.019–0.068, 0.030)	0.046(0.026–0.082, 0.019)
联合-ΔCD4 ⁺	0.129(0.025–0.233, 0.015)	0.043(0.023–0.081, 0.019)	0.060(0.036–0.099, 0.014)
联合-ΔCD4 ⁺ /CD8 ⁺	0.081(0.014–0.176, 0.037)	0.030(0.015–0.060, 0.037)	0.046(0.028–0.076, 0.020)

Δ: 术前与术后差值的绝对值. IL-6: 白介素6; HBP: 肝素结合蛋白; CD3: 分化簇3; CD4: 分化簇4; CD8: 分化簇8.

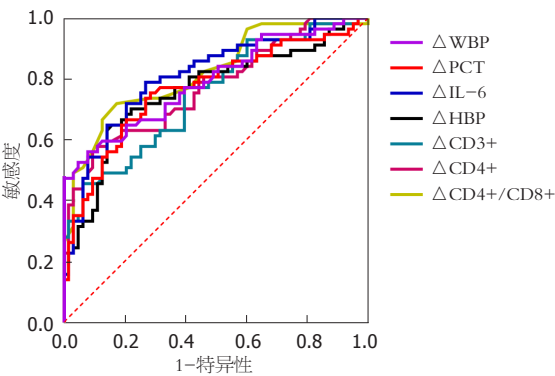


图 1 血清IL-6、HBP、T淋巴亚群变化值预测院内感染的ROC曲线. Δ: 术前与术后差值的绝对值. IL-6: 白介素6; HBP: 肝素结合蛋白; PCT: 血清降钙素原; WBC: 白细胞计数; CD3: 分化簇3; CD4: 分化簇4; CD8: 分化簇8.

变化与胃癌根治术患者院内感染密切相关, 且与感染程

度相关, 联合IL-6、HBP、T淋巴亚群水平动态变化对院内感染的预测价值较高. 但本研究未探究不同部位的感染是否对各项指标产生不同的影响, 这是本研究的不足之处, 未来工作中会进一步深入探讨.

文章亮点

实验背景

胃癌根治术对患者造成的创口较大, 伤口的恢复对术后护理的要求较高, 愈合的时间也较长, 同时, 患者的免疫力普遍较低, 细菌容易附着繁殖引发感染, 对患者健康造成较大影响.

实验动机

经过胃癌根治术治疗的患者, 发生感染的概率较高, 感染初期容易治愈, 但是处理不当, 发展较快, 对生命产生

威胁. 因此, 通过检测早发现、早治疗对感染患者具有重要意义.

实验目标

发生感染后, 血清中白细胞介素(interleukin, IL)-6、肝素结合蛋白(heparin-binding protein, HBP)及T淋巴亚群会发生动态变化, 本研究观察以上因子的变化, 探讨其与院内感染的相关性, 为促进术后恢复提供有效的检测标志物.

实验方法

本研究严格按照医学研究随机分组的方法, 通过检测血液中几种与感染相关的标志物在胃癌根治术围术期的变化, 观察并分析各指标与院内感染病情程度的相关性.

实验结果

与未感染组相比, 感染组术后外周血白细胞(white blood cell, WBC)、血清降钙素原(procalcitonin, PCT)、IL-6、HBP、 Δ WBC、 Δ PCT、 Δ IL-6、 Δ HBP、 Δ CD3⁺、 Δ CD4⁺、 Δ CD4⁺/CD8⁺水平更高, CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平更低. Δ CD4⁺、 Δ CD4⁺/CD8⁺均与院内感染病情程度呈正相关. 联合预测感染的灵敏度更高.

实验结论

胃癌根治术患者围术期内血清IL-6、HBP、T淋巴亚水平变化与院内感染的发生率和感染程度均相关, 联合检测能够提高感染检测的敏感度, 具有较高的临床价值.

展望前景

本研究为临床诊断胃癌根治术患者术后感染的早发现提供了几种分子标志物, 具有一定的临床意义. 但是感染部位的不同是否会对相关指标产生类似的影响, 本研究并未涉及, 需要在接下来的研究中深入探讨.

5 参考文献

- Jiang Y, Yang F, Ma J, Zhang N, Zhang C, Li G, Li Z. Surgical and oncological outcomes of distal gastrectomy compared to total gastrectomy for middle-third gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *Oncol Lett* 2022; 24: 291 [PMID: 35949603 DOI: 10.3892/ol.2022.13411]
- Zizzo M, Zanelli M, Sanguedolce F, Palicelli A, Ascani S, Morini A, Tumati D, Mereu F, Zuliani AL, Nardecchia M, Gatto F, Zanri M, Giunta A. Gastrectomy with or without Complete Omentectomy for Advanced Gastric Cancer: A Meta-Analysis. *Medicina (Kaunas)* 2022; 58 [PMID: 36143918 DOI: 10.3390/medicina58091241]
- Meng X, Wang L, Zhu B, Sun T, Guo S, Wang Y, Zhang J, Yang D, Zheng G, Zhang T, Zheng Z, Zhao Y. Totally Laparoscopic Gastrectomy Versus Laparoscopic-Assisted Gastrectomy for Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2021; 31: 676-691 [PMID: 32955988

- DOI: 10.1089/lap.2020.0566]
- Skonieczna-Żydecka K, Kaczmarczyk M, Łoniewski I, Lara LF, Koulaouzidis A, Misera A, Maciejewska D, Marlicz W. A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression Evaluating the Efficacy and Mechanisms of Action of Probiotics and Synbiotics in the Prevention of Surgical Site Infections and Surgery-Related Complications. *J Clin Med* 2018; 7 [PMID: 30558358 DOI: 10.3390/jcm7120556]
- Wu YL, Yo CH, Hsu WT, Qian F, Wu BS, Dou QL, Lee CC. Accuracy of Heparin-Binding Protein in Diagnosing Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med* 2021; 49: e80-e90 [PMID: 33196528 DOI: 10.1097/CCM.0000000000004738]
- 李东霞, 黄淑俊, 邓颖辉, 陈泓磊, 温月娥. sTREM-1、PCT、CD4⁺/CD8⁺与老年食管癌术后肺部感染相关性预测价值. *中华医院感染学杂志* 2020; 30: 4 [DOI: 10.11816/cn.ni.2020-192673]
- 中华医学会肿瘤学分会, 中华医学会杂志社. 中华医学会胃癌临床诊疗指南(2021版). *中华医学杂志* 2022; 102: 1169-1189 [DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20220127-00197]
- 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准(试行). *中华医学杂志* 2001; 81: 314-320 [DOI: 10.3760/j.issn:0376-2491.2001.05.027]
- 中华医学会呼吸病学分会. 医院获得性肺炎诊断和治疗指南(草案). *现代实用医学* 2002; 14: 160-161 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-0800.2002.03.038]
- 赵茜, 郭慧, 吕畅, 马志超, 马佳倩, 李建国. 感染可能性评分及血清胆碱酯酶和淀粉样蛋白A与危重症感染患者生存情况的关系. *中国医药* 2020; 15: 1891-1895 [DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2020.12.018]
- 马勇, 杨建栋, 罗涌, 谢正勇, 罗逸潜. 血清PCT、CRP以及T淋巴细胞亚群的动态变化及与胃癌患者术后感染性并发症的关系. *现代生物医学进展* 2019; 19: 3857-3861 [DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.20.013]
- Yang J, Wang Z, Dong K, Zhang R, Xiao K, Shang L, Li L. Safety and efficacy of indocyanine green fluorescence imaging-guided radical gastrectomy: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2021; 15: 1319-1328 [PMID: 34488515 DOI: 10.1080/17474124.2021.1970530]
- Murnane LC, Forsyth AK, Koukounaras J, Pilgrim CHC, Shaw K, Brown WA, Mourtzakis M, Tierney AC, Burton PR. Low muscularity increases the risk for post-operative pneumonia and delays recovery from complications after oesophago-gastric cancer resection. *ANZ J Surg* 2021; 91: 2683-2689 [PMID: 34580983 DOI: 10.1111/ans.17203]
- Cowling J, Gorman B, Riaz A, Bundred JR, Kamarajah SK, Evans RPT, Singh P, Griffiths EA. Peri-operative Outcomes and Survival Following Palliative Gastrectomy for Gastric Cancer: a Systematic Review and Meta-analysis. *J Gastrointest Cancer* 2021; 52: 41-56 [PMID: 32959118 DOI: 10.1007/s12029-020-00519-4]
- Kastrati K, Aletaha D, Burmester GR, Chwala E, Dejaco C, Dougados M, McInnes IB, Ravelli A, Sattar N, Stamm TA, Takeuchi T, Trauner M, van der Heijde D, Voshaar MJH, Winthrop K, Smolen JS, Kerschbaumer A. A systematic literature review informing the consensus statement on efficacy and safety of pharmacological treatment with interleukin-6 pathway inhibition with biological DMARDs in immune-mediated inflammatory diseases. *RMD Open* 2022; 8 [PMID: 36260501 DOI: 10.1136/rmdopen-2022-002359]
- Paval DR, Patton R, McDonald J, Skipworth RJE, Gallagher IJ, Laird BJ; Caledonian Cachexia Collaborative. A systematic review examining the relationship between cytokines and cachexia in incurable cancer. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2022; 13: 824-838 [PMID: 35080147 DOI: 10.1002/jcsm.12912]
- 陈海, 李华敏, 江振剑, 陈晓君, 符映. 以替加环素为基础的联合用药对重症加强护理病房多重耐药鲍曼不动杆菌外科术后腹腔感染患者降钙素原、超敏C反应蛋白及白细胞介素6的影响. *中国医师进修杂志* 2022; 45: 934-937 [DOI: 10.3760/cma.j.cn115455-20201124-01661]

- 18 Jerome E, McPhail MJ, Menon K. Diagnostic accuracy of procalcitonin and interleukin-6 for postoperative infection in major gastrointestinal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Ann R Coll Surg Engl* 2022; 104: 561-570 [PMID: 36044921 DOI: 10.1308/rcsann.2022.0053]
- 19 刘德仁, 刘加宁, 苏峰. 入院血清肝素结合蛋白水平与急性胰腺炎持续器官衰竭的相关研究. *现代消化及介入诊疗* 2021; 26: 1225-1229 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2021.10.004]
- 20 许家亮, 李海春, 马飞. 肝素结合蛋白联合白细胞介素6对胃癌根治术后感染并发症的预测价值. *实用癌症杂志* 2023; 38: 726-729 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5930.2023.05.007]
- 21 李晓慧, 岳胜, 杜小静, 秦秉玉, 梁凯. ICU重症感染患者血清C-反应蛋白、内毒素、肝素结合蛋白水平及其预测价值. *中华医院感染学杂志* 2020; 30: 2647-2651 [DOI: 10.11816/cn.ni.2020-192773]
- 22 Xin F, Mzee SAS, Botwe G, He H, Zhiyu S, Gong C, Said ST, Jixing C. Short-term evaluation of immune levels and nutritional values of EN versus PN in gastric cancer: a systematic review and a meta-analysis. *World J Surg Oncol* 2019; 17: 114 [PMID: 31269969 DOI: 10.1186/s12957-019-1658-9]
- 23 Liu K, Yang T, Peng XF, Lv SM, Ye XL, Zhao TS, Li JC, Shao ZJ, Lu QB, Li JY, Liu W. A systematic meta-analysis of immune signatures in patients with COVID-19. *Rev Med Virol* 2021; 31: e2195 [PMID: 34260780 DOI: 10.1002/rmv.2195]
- 24 Zainaldain H, Rizvi FS, Rafiemanesh H, Alizadeh M, Jamee M, Mohammadi S, Kiaee F, Mohammadi H, Babaie F, Yazdani R, Abolhassani H, Aghamohammadi A, Azizi G. Infectious Complications Reporting in Common Variable Immunodeficiency: A Systematic Review and Meta-analysis. *Oman Med J* 2020; 35: e157 [PMID: 32802416 DOI: 10.5001/omj.2020.64]
- 25 于宗平, 高鹏, 彭新刚, 吴昌亮, 孙明辉. C反应蛋白、白细胞计数和T淋巴亚群与胃癌患者术后感染性并发症的关系及其诊断价值分析. *现代生物医学进展* 2020; 20: 3923-3928 [DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.20.027]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2024 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃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P^H, *H. pylori*不能写成HP, T_{1/2}不能写成t_{1/2}或 $\frac{1}{2}$, V_{max}不能写成Vmax, μ 不写为英文u. 需排斜体的外文, 用斜体表示. 如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检验和概率P, 相关系数r); 化学中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如N, O, P, S, d, l)如n-(normal, 正), N-(nitrogen, 氮), o-(ortho, 邻), O-(oxygen, 氧, 习惯不译), d-(dextro, 右旋), p-(para, 对), 例如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), ϕ (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.

HBV相关肝病患者外周血T细胞及细胞因子水平研究

刘晨瑞, 李亚萍, 王怡恺, 张雯, 郝苗, 王文俊, 李婷, 党双锁

刘晨瑞, 李亚萍, 王怡恺, 张雯, 郝苗, 王文俊, 李婷, 党双锁, 西安交通大学第二附属医院感染科 陕西省西安市 710004

刘晨瑞, 博士研究生, 主要从事病毒感染与免疫相关研究.

基金项目: 陕西省自然科学基金基础研究计划项目, No. 2022JQ-916.

作者贡献分布: 刘晨瑞与李亚萍对此文所作贡献均等; 课题设计由刘晨瑞、李亚萍、王文俊、党双锁共同完成; 研究过程由刘晨瑞、李亚萍、王怡恺、张雯、郝苗、李婷共同完成; 数据分析由刘晨瑞完成; 论文写作由刘晨瑞、李亚萍共同完成.

通讯作者: 党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市新城区西五路157号, 西安交通大学第二附属医院感染科. dang212@126.com

收稿日期: 2024-01-25

修回日期: 2024-02-13

接受日期: 2024-03-22

在线出版日期: 2024-04-28

Peripheral blood T cell and cytokine levels in HBV-related liver disease patients

Chen-Rui Liu, Ya-Ping Li, Yi-Kai Wang, Wen Zhang, Miao Hao, Wen-Jun Wang, Ting Li, Shuang-Suo Dang

Chen-Rui Liu, Ya-Ping Li, Yi-Kai Wang, Wen Zhang, Miao Hao, Wen-Jun Wang, Ting Li, Shuang-Suo Dang, Department of Infectious Diseases, Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Supported by: Shaanxi Provincial Natural Science Basic Research Program Funding Project, No. 2022JQ-916.

Corresponding author: Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, No. 157 Xiwu Road, Xincheng District, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China. dang212@126.com

Received: 2024-01-25

Revised: 2024-02-13

Accepted: 2024-03-22

Published online: 2024-04-28

Abstract

BACKGROUND

The peripheral blood T cell and cytokine levels in patients with hepatitis B virus (HBV)-related chronic liver disease are closely related to their immune function status. The T cell and cytokine levels in patients with different severities of HBV-related liver disease and their correlation with the stage of liver disease deserve further exploration.

AIM

To investigate the characteristics and correlations of peripheral blood T cell subsets and cytokine changes in patients with HBV-related chronic liver diseases at different stages.

METHODS

This is an observational study that included 65 patients with chronic hepatitis B (CHB), 122 with decompensated cirrhosis (DCC), and 109 with hepatocellular carcinoma (HCC). General patient information, medical history, treatment details, laboratory test results, Child-Pugh classification, and Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) stage for HCC patients were collected. Various parameters, especially T cell subset counts and cytokine profiles, were analyzed to assess their intergroup differences and features.

RESULTS

Peripheral blood CD8⁺ T cell levels in HBV-related cirrhosis and HCC patients were negatively correlated with Child-Pugh classification from A to C. The absolute count of CD8⁺ T cells in HCC patients was significantly lower than that in decompensated cirrhosis [240 (150-379) cells/ μ L vs 277 (154-435) cells/ μ L, $P < 0.05$] and CHB patients [240 (150-379) cells/ μ L vs 452 (269-706) cells/ μ L, $P < 0.001$]. Interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8), and tumor necrosis factor α (TNF- α) levels were highest in the HCC group. In patients with decompensated cirrhosis and HCC, as Child-

Pugh classification worsened, CD3⁺ and CD8⁺ T cell levels decreased, and IL-6 levels increased. In HCC patients, CD3⁺ and CD8⁺ T cell levels decreased from BCLC stage A to D, while IL-6 levels increased. Moreover, in patients with cirrhosis and HCC, CD3⁺ ($r = -0.340$, $P < 0.001$) and CD8⁺ ($r = -0.353$, $P < 0.001$) T cell levels were significantly negatively correlated with elevated IL-6 levels.

CONCLUSION

Peripheral blood CD8⁺ T cell counts in patients with HBV-related cirrhosis and HCC are negatively correlated with Child-Pugh classification (from A to C), and there is a negative correlation between IL-6 levels and CD8⁺ T cell counts.

© The Author(s) 2024. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatitis B virus; Decompensated cirrhosis; Hepatocellular carcinoma; T cell subset count; Cytokines

Citation: Liu CR, Li YP, Wang YK, Zhang W, Hao M, Wang WJ, Li T, Dang SL. Peripheral blood T cell and cytokine levels in HBV-related liver disease patients. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2024; 32(4): 293-301

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i4/293.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i4.293>

摘要

背景

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)相关慢性肝病患者外周血T细胞及细胞因子水平与患者免疫功能状态密切相关, 不同疾病程度的HBV相关肝病患者的T细胞、细胞因子水平及与肝病阶段的相关性值得进一步探究。

目的

探究不同阶段HBV相关慢性肝病患者外周血T细胞亚群计数、细胞因子变化特点及关联性。

方法

本研究为一项观察性研究, 共纳入慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者65例, 肝硬化失代偿期(decompensated cirrhosis, DCC)患者122例, 肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)患者109例, 收集患者一般信息、病史、治疗情况及实验室检查结果、Child-Paugh分级及HCC患者肿瘤巴塞罗那分期, 分析各项指标, 尤其是T细胞亚群计数及细胞因子的组间差异及特征。

结果

HBV相关肝硬化、HCC患者外周血CD8⁺T细胞水平与Child分级A到C呈负相关。HCC患者CD8⁺T细胞绝对计数显著低于DCC[240(150-379) cells/μL

vs 277(154-435) cells/μL, $P < 0.05$]及CHB[240(150-379) cells/μL vs 452(269-706) cells/μL, $P < 0.001$]患者。白细胞介素(interleukin, IL)-6、IL-8、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)-α在HCC组均最高。DCC、HCC患者Child-Paugh分级越差, CD3⁺、CD8⁺T细胞水平越低, IL-6水平越高。HCC患者CD3⁺、CD8⁺T细胞水平随着肿瘤巴塞罗那分期由A到D呈下降趋势, IL-6呈上升趋势。且肝硬化、HCC患者CD3⁺($r = -0.340$, $P < 0.001$)、CD8⁺($r = -0.353$, $P < 0.001$)T细胞水平与IL-6升高水平呈显著负相关。

结论

HBV相关肝硬化、HCC患者外周血CD8⁺T细胞计数与Child分级(由A到C)呈负相关, 且IL-6水平与CD8⁺T细胞计数存在负相关关系。

© The Author(s) 2024. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 乙型肝炎病毒; 肝硬化失代偿期; 肝细胞癌; T细胞亚群计数; 细胞因子

核心提要: 乙型肝炎病毒相关慢性肝病中T细胞及细胞因子变化情况与疾病严重程度密切相关。随着Child分期由A到C, 患者的CD8⁺T细胞呈下降趋势, 而白细胞介素6呈上升趋势, 关注患者外周血T细胞及细胞因子水平有助于评估患者的免疫功能状态, 用以指导临床治疗。

文献来源: 刘晨瑞, 李亚萍, 王怡恺, 张雯, 郝苗, 王文俊, 李婷, 党双锁. HBV相关肝病患者外周血T细胞及细胞因子水平研究. *世界华人消化杂志* 2024; 32(4): 293-301

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i4/293.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i4.293>

0 引言

目前乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)仍然是全球高发发病率和死亡率的主要原因, 每年因慢性感染、肝硬化和肝癌导致超85万人死亡^[1]。我国2013-2017年普通人群乙型肝炎病毒感染率约为6.89%^[2], 现存HBV感染者约8600万, 病例数仍居全球首位。HBV感染者发生肝癌的风险是乙肝表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)阴性人群的10-30倍^[3], 且在我国肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的病因中, HBV感染超过84%^[4], 据预测2020-2044年我国每年HCC发病和死亡人数仍将超过10万^[5], 因此, HBV感染仍然是一个重要的全球健康问题, 在全球范围内造成了高死亡率和较重的疾病负担。

研究表明慢性乙型肝炎细胞损伤和炎症反应是由宿主免疫反应和病毒共同作用的结果, 其中引起肝细胞损伤起主要作用的是细胞免疫反应, 前期在黑猩猩中的

研究表明T细胞在其中发挥了关键作用, 其中CD8⁺T细胞是发挥清除HBV的主要效应细胞, CD4⁺T细胞起到重要的辅助作用^[6], 而HBV特异性CD8⁺T细胞耗竭是导致HBV感染慢性化的重要原因, 耗竭的CD8⁺T细胞表现为数量减少、分泌效应细胞因子能力减弱, 以及抗原识别能力下降等。为明确处于HBV感染不同疾病阶段患者的T细胞免疫亚群及细胞因子水平, 本研究观察了296例HBV相关慢性肝病患者的外周血T细胞亚群及细胞因子水平与肝功能、HCC巴塞罗那分期等的关系, 并报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 收集2020-01/2022-12于西安交通大学第二附属医院感染科住院部就诊的HBV相关慢性肝病[肝硬化失代偿期(decompensated cirrhosis, DCC)、HCC]患者及同期门诊就诊的慢性乙型肝炎(chronic hepatitis b, CHB)患者的临床资料, 展开观察性分析。所有患者常规收集血常规、肝功能、外周血T细胞亚群计数、细胞因子系列、HBsAg载量及HBV DNA载量; 对DCC、HCC患者还需收集肾功能、凝血功能、甘油三酯、胆固醇、甲胎蛋白、C反应蛋白、降钙素原等, 并依据患者上腹部CT、MRI、B超结果评估肝硬化及肝癌患者腹水程度及肝癌患者肿瘤直径、数目、转移情况。本研究已通过西安交通大学第二附属医院伦理委员会审批, 伦理批号2022-750。

纳入标准: (1)年龄>18岁, 符合CHB、失代偿肝硬化或HCC的诊断标准; (2)病例资料完整; (3)正在接受核苷(酸)类似物治疗。排除标准: (1)合并妊娠; (2)合并其他血液系统疾病; (3)合并其他严重影响免疫功能或肝功能的疾病如HIV、HCV及其他明确的感染等; (4)合并自身免疫性疾病, 或免疫抑制剂使用者; (5)合并其他恶性肿瘤。

1.2 方法 本研究中的实验室检查项目均来自西安交通大学第二附属医院检验科, 其中细胞因子采用化学发光免疫分析仪(Siemens, Immulite1000)进行检测, 外周血T细胞亚群计数采用流式细胞仪(Beckmancoulter, Navios)进行检测。

统计学处理 采用IBM SPSS[®] Statistics 23.0统计软件进行分析。计数资料以率/比/构成比表示, 对计量资料行正态性检验, 符合正态分布的数据以mean±SD差表示, 不符合正态分布的数据以M(P25-P75)表示。组间计数资料比较采用 χ^2 检验; 符合正态分布的计量资料的多组间比较采用方差分析, 两组间比较采用 t 检验, 相关性分析采用Pearson相关; 不符正态分布的的计量资料的多组间比较采用Kruskal-Wallis检验, 两组间比较采用Mann-Whitney U 检验, 相关性分析采用Spearman秩相关。采用双侧检验, $P<0.05$ 为差异有统计

学意义。

2 结果

2.1 人口学资料及一般特征 共收集HBV相关慢性肝病患者296例, 其中CHB组65例, 男性32例, 女性33例, 平均年龄41.5岁±9.0岁; 肝硬化组122例, 其中男性72例, 女性50例, 平均年龄56.0岁±11.1岁; HCC组109例, 其中男性96例, 女性13例, 平均年龄56.3岁±9.3岁。患者人口资料、Child分级及巴塞罗那分期情况见表1。

2.2 三组患者实验室检验结果比较 CHB患者白细胞计数、血小板、白蛋白水平高于肝硬化组及HCC组患者, 粒细胞淋巴细胞比值(neutrophil lymphocyte ratio, NLR)、总胆红素、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)水平低于肝硬化组及HCC组患者。其中NLR、总胆红素、AST、AFP随着疾病严重性加重呈逐渐上升趋势。HCC患者血肌酐、CRP、PCT水平高于肝硬化患者, 血钠水平低于肝硬化患者。HCC、DCC患者HBsAg水平高于CHB组。三组患者实验室检查结果及各组间差异见表2。

2.3 三组患者外周血T细胞亚群计数与细胞因子水平比较

2.3.1 外周血T细胞亚群计数水平: CHB组CD3⁺T细胞计数显著高于肝硬化组[1120(805-1595) cells/ μ L vs 892(587-1362) cells/ μ L, $P<0.01$]和HCC组[1120(805-1595) cells/ μ L vs 836(540-1139) cells/ μ L, $P<0.001$], 见图1A。CHB组CD8⁺T细胞计数显著高于肝硬化组[452(279-706) cells/ μ L vs 277(156-428) cells/ μ L, $P<0.001$]及HCC组[452(279-706) cells/ μ L vs 240(153-376) cells/ μ L, $P<0.001$], 肝硬化组CD8⁺T细胞计数亦显著高于HCC组[277(156-428) cells/ μ L vs 240(153-376) cells/ μ L, $P<0.05$], 见图1C。三组患者CD4⁺T细胞计数无统计学差异($P=0.064$), 见图1B。

2.3.2 细胞因子水平: HCC组白细胞介素(interleukin, IL)-6水平显著高于肝硬化组, 肝硬化组IL-6显著高于CHB组; HCC组IL-8水平显著高于肝硬化组, 肝硬化组IL-8显著高于CHB组; CHB组肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 水平显著低于肝硬化组和HCC组。三组患者细胞因子水平见表3。

2.3.3 肝硬化、HCC患者肝功能分级与T细胞亚群计数的特征分析: 将肝硬化、HCC组患者分别按照Child-Paugh分级划分为A到C三组, 分别分析肝硬化、HCC组患者不同肝功能分级组外周血CD3⁺、CD8⁺T细胞计数差异。

肝硬化组: Child A级CD3⁺T细胞计数高于Child B级[1069(836-1524) cells/ μ L vs 757(405-1144) cells/ μ L, $P<0.05$]与Child C级[1069(836-1524) cells/ μ L vs 592(503-747)

表 1 患者人口资料及一般特征

项目	CHB组(<i>n</i> = 65)	DCC组(<i>n</i> = 122)	HCC组(<i>n</i> = 109)	<i>P</i>
年龄(岁)	41.5 ± 9.0	56.0 ± 11.1	56.3 ± 9.3	<0.001
性别, <i>n</i> (%)				<0.001
男	32(49.2)	72 (59.0)	96 (88.1)	
女	33 (50.8)	50 (41.0)	13 (11.0)	
Child分级, <i>n</i> (%)				0.003
A级	/	65(53.3)	35(32.1)	
B级	/	41(33.6)	56(51.4)	
C级	/	16(13.1)	18(16.5)	
巴塞罗那分期, <i>n</i> (%)				
0期	/	/	5(4.6)	
A期	/	/	27(24.8)	
B期	/	/	14(12.8)	
C期	/	/	47(43.1)	
D期	/	/	16(14.7)	

CHB: 慢性乙型肝炎; DCC: 肝硬化失代偿; HCC: 肝细胞癌。

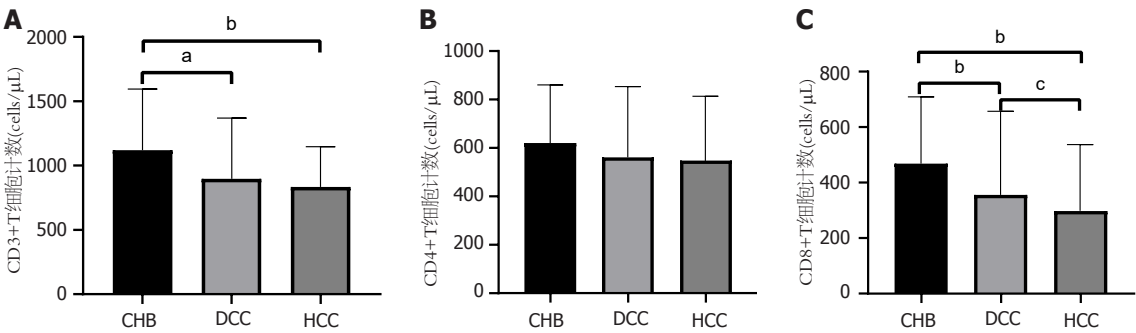


图 1 三组患者外周血T细胞计数. 与CHB组相比, ^a*P*<0.05, ^b*P*<0.01; 与DCC组相比, ^c*P*<0.05, 多组Kruskal–Wallis检验, 两组Mann–Whitney *U* 检验. CHB: 慢性乙型肝炎组; DCC: 肝硬化失代偿期组; HCC: 肝细胞癌组。

cells/ μ L, *P*<0.01]见图2A; Child A级CD8⁺T细胞计数高于Child B级[382(262.5-569) cells/ μ L vs 199(86-361) cells/ μ L, *P*<0.05]与Child C级[382(263-569) cells/ μ L vs 157(120-264) cells/ μ L, *P*<0.01]见图2B.

HCC组: Child A级CD3⁺T细胞计数高于Child B级[1097(652-1374) cells/ μ L vs 790(535-1073) cells/ μ L, *P*<0.05]与Child C级[1097(652-1374) cells/ μ L vs 540(423-768) cells/ μ L, *P*<0.01], Child B级CD3⁺T细胞计数高于Child C级[790(535-1072.5) cells/ μ L vs 540(423-768) cells/ μ L, *P*<0.05], 见图2C; Child A级CD8⁺T细胞计数高于Child B级[346(201-433) cells/ μ L vs 208(135-314) cells/ μ L, *P*<0.05]与Child C级[346(201-433) cells/ μ L vs 172(69-232) cells/ μ L, *P*<0.01]见图2D.

肝硬化、HCC患者均可见CD3⁺、CD8⁺T细胞计数随着肝功能分级A到C级而呈下降趋势.

2.3.4 细胞因子与肝功能分级特征分析: 按同样方法分

析肝硬化、HCC患者不同Child分级细胞因子水平.

肝硬化组Child A级IL-6水平显著低于Child B级[3.90(2.00-5.90) pg/mL vs 6.9(3.9-17.0) pg/mL, *P*<0.01]与Child C级[3.90(2.00-5.90) pg/mL vs 6.7(6.6-14.4) pg/mL, *P*<0.001], 见图3A; Child A级IL-8显著低于Child B级[12.9(7.8-22.9) pg/mL vs 17.1(13.4-26.1) pg/mL, *P*<0.05]与Child C级[12.9(7.8-22.9) pg/mL vs 23.2(11.2-24.60) pg/mL, *P*<0.05], 见图3B; Child A级TNF- α 显著低于Child B级[10.2(7.9-13.4) pg/mL vs 12.3(10.1-17.6) pg/mL, *P*<0.05]与Child C级[10.20(7.9-13.4) pg/mL vs 13.20(10.0-17.1) pg/mL, *P*<0.05], Child B级与Child C级TNF- α 无统计学差异(*P* = 0.873), 见图3C.

HCC组Child A级IL-6显著低于Child B级[5.0(1.6-12.9) pg/mL vs 12.6(4.3-21.8) pg/mL, *P*<0.01]与Child C级[5.0(1.6-12.9) pg/mL vs 16.6(11.2-44.2) pg/mL, *P*<0.01], 见图4A; Child A级IL-8显著低于Child B级[13.8(9.1-42.0) pg/

表 2 实验室检查指标

项目	CHB组(<i>n</i> = 65)	DCC组(<i>n</i> = 122)	HCC组(<i>n</i> = 109)	<i>P</i>
白细胞($\times 10^9/L$)	5.2(3.3–6.0)	3.9(2.9–4.8) ^a	4.1(3.4.8) ^c	0.002
血小板($\times 10^9/L$)	169(103–222)	90(67–135) ^a	103(76–154) ^a	<0.001
NLR	1.7(1.3–2.3)	1.9(1.1.8) ^a	2.4(1.6–4.1) ^a	<0.001
总胆红素($\mu\text{mol/L}$)	13.7(9.3–15.1)	20.3(13.7–29.7) ^a	24.5(16.6–37.3) ^{b,d}	<0.001
ALT(U/L)	25(14–41)	27(16–44)	27.5(20–45)	0.187
AST(U/L)	25(21–33)	38(24–60) ^b	49(32–83) ^d	<0.001
白蛋白(g/L)	45.9(42.7–47.2)	35.8(30.6–40.5) ^b	35.2(31.1–38.0) ^b	<0.001
AFP(pg/mL)	4.2(2.3–6.2)	3.5(2.3–6.5)	12.4(4.1–28.0) ^{b,c}	<0.001
HBsAg(IU/mL)	2370(84–4954)	531(86–1164) ^a	595(91–1431) ^b	0.006
HBV DNA(log10IU/mL)	1.00(1.00–2.18)	1.00(1.00–3.08)	1.00(1.00–2.84)	0.259
HBeAg阳性(%)	12(18.5)	23(18.6)	27(24.5)	0.466
血肌酐($\mu\text{mol/L}$)	/	49.8(40.5–59.2)	52.4(45.0–65.1)	0.021
血钠(mmol/L)	/	139.4(137.9–141.0)	138.6(136.2–139.9)	0.003
总胆固醇(mmol/L)	/	3.5(2.7–4.1)	3.4(3.0–4.1)	0.859
甘油三酯(mmol/L)	/	0.96(0.77–1.39)	0.97(0.73–1.26)	0.313
INR	/	1.1(1.0–1.3)	1.1(1.0–1.3)	0.441
PTA(%)	/	77.0(65.6–87.2)	75.6(66.9–92.5)	0.536
CRP(mg/L)	/	1.6(1.6–3.3)	4.1(1.6–23.7)	<0.001
PCT(ng/mL)	/	0.05(0.05–0.10)	0.11(0.05–0.31)	<0.001

与CHB组比较, ^a*P*<0.05, ^b*P*<0.01; 与DCC组比较, ^c*P*<0.05, ^d*P*<0.01. CHB: 慢性乙型肝炎; DCC: 肝硬化失代偿; HCC: 肝细胞癌 ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; AFP: 甲胎蛋白; INR: 国际标准化比值; PTA: 凝血酶原活动度; CRP: C反应蛋白; PCT: 降钙素原.

表 3 三组患者细胞因子水平

项目	CHB组(<i>n</i> = 65)	DCC组(<i>n</i> = 122)	HCC组(<i>n</i> = 109)	<i>P</i>
IL-6(pg/mL)	1.8(1.7–2.9)	5.0(3.0–9.1) ^b	10.6(3.6–20.0) ^{b,d}	<0.001
IL-8(pg/mL)	9.7(7.2–15.8)	16.2(9.8–23.5) ^b	25.0(13.4–58.7) ^{b,d}	<0.001
IL-10(pg/mL)	4.5(4.5–4.5)	4.5(4.5–4.5)	4.5(4.5–4.5)	0.441
TNF- α (pg/mL)	8.8(6.0–10.2)	11.2(9.0–15.0) ^b	11.7(9.3–15.3) ^b	<0.001

与CHB组比较, ^b*P*<0.01; 与DCC组比较, ^d*P*<0.01. CHB: 慢性乙型肝炎; DCC: 肝硬化失代偿; HCC: 肝细胞癌, IL-6: 白细胞介素6; IL-8: 白细胞介素8; IL-10: 白细胞介素10; TNF- α : 肿瘤坏死因子 α .

mL vs 37.9(21.2-66.1) pg/mL, *P*<0.01]与Child C级[13.8(9.1-42.0) pg/mL vs 23.0(16.8-60.2) pg/mL, *P*<0.05], 见图4B; TNF- α 在三组间无统计学差异(*P* = 0.517), 见图4C.

肝硬化、HCC患者中均可见IL-6随肝功能分级变差而上升的趋势.

2.3.5 T细胞计数、IL-6与HCC肿瘤分期的相关性分析: 将HCC患者按照巴塞罗那分期由0期到D期分为5组后, 分析外周血CD3⁺、CD8⁺T细胞计数、IL-6水平与肿瘤分期的相关性. CD3⁺T、CD8⁺T细胞计数随着肿瘤分期A期到D期而呈现逐渐下降趋势, CD3⁺(*r* = -0.255, *P* = 0.010)、CD8⁺T细胞计数(*r* = -0.283, *P* = 0.004)与肿瘤分期呈负相关, 见图5A和B. 中位IL-6表达水平与巴塞罗那分期呈正相关(*r* = 0.341, *P* = 0.001), 见图5C.

2.3.6 CD8⁺T细胞与IL-6相关性分析: 将肝硬化、HCC两组患者合并后按照IL-6水平0-1 $\times$ ULN、1-2 $\times$ ULN、2-3 $\times$ ULN、3-4 $\times$ ULN、>4 $\times$ ULN(按照西安交通大学第二附属医院检验科制定的参考标准IL-6 ULN = 3.4 pg/mL)将所有患者分五个等级, 分析CD3⁺、CD8⁺T细胞计数与IL-6升高程度的关联性. 患者IL-6升高程度与CD3⁺(*r* = -0.340, *P*<0.001)、CD8⁺T细胞计数(*r* = -0.353, *P*<0.001)均呈负相关, 见图6A和B, 肝硬化、HCC患者IL-6水平越高, 其CD3⁺、CD8⁺T细胞计数越低.

3 讨论

本研究通过对HBV相关慢性肝病患者的临床资料进行

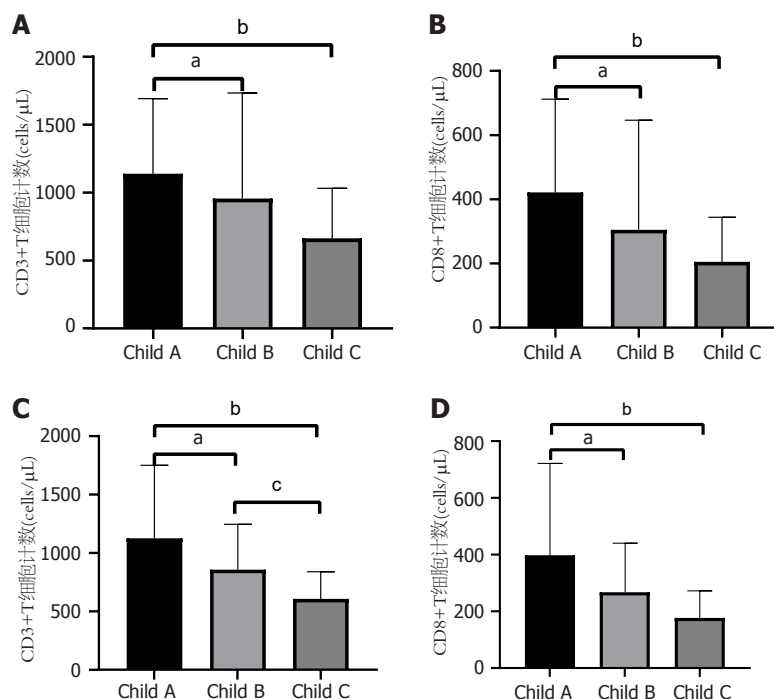


图 2 不同Child分级与外周血T细胞计数. A: 肝硬化组Child分级与CD3+T细胞; B: 肝硬化组Child分级与CD8+T细胞; C: HCC组Child分级与CD3+T细胞; D: HCC组Child分级与CD8+T细胞. 与Child A组相比, ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$; 与Child B组相比, ^c $P < 0.05$. 多组, Kruskal-Wallis检验, 两组Mann-Whitney U 检验.

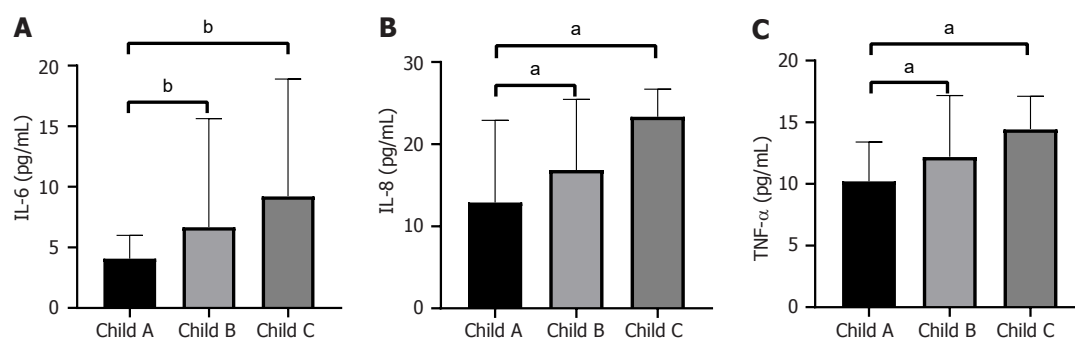


图 3 肝硬化患者肝功能分级与细胞因子水平. A: IL-6水平; B: IL-8水平; C: TNF- α 水平. 与Child A组相比: ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$, 多组Kruskal-Wallis检验, 两组Mann-Whitney U 检验. IL-6: 白细胞介素-6; IL-8: 白细胞介素-8; TNF- α : 肿瘤坏死因子 α .

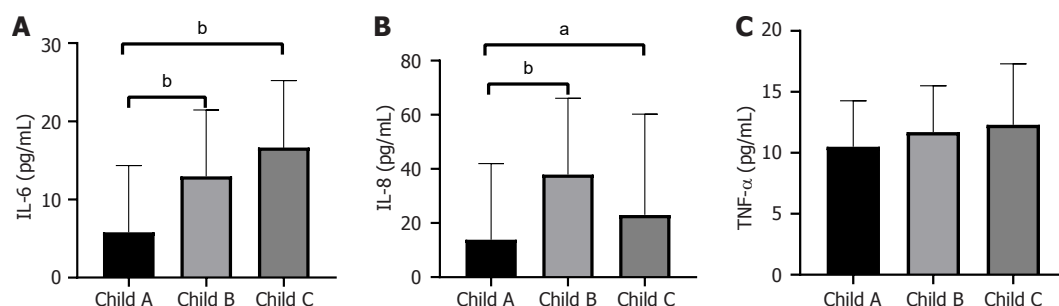


图 4 HCC患者肝功能分级与细胞因子水平. A: IL-6水平; B: IL-8水平; C: TNF- α 水平. 与Child A组相比: ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$, 多组Kruskal-Wallis检验, 两组Mann-Whitney U 检验. IL-6: 白细胞介素-6; IL-8: 白细胞介素-8; TNF- α : 肿瘤坏死因子 α .

分析比较, 重点关注患者外周血T细胞及细胞因子水平, 从而反映其免疫功能状态. 本研究发现不同程度的HBV相关慢性肝病患者其免疫状态存在诸多差异. 肝功能分

级差、肿瘤分期靠后的患者具有更高水平的血清IL-6和更低的外周血CD8⁺T细胞计数, 肝硬化、HCC患者表现出外周血CD8⁺T细胞耗竭和促炎因子升高, 推测这些改

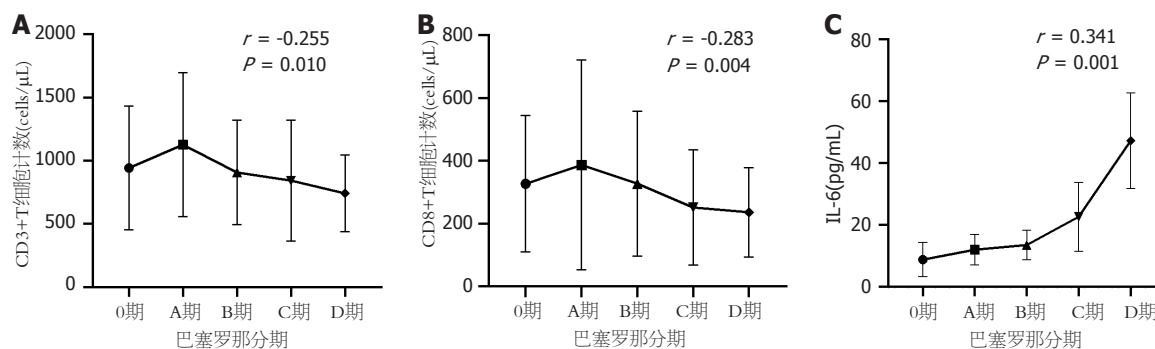


图 5 CD3⁺T、CD8⁺T细胞计数、IL-6与巴塞罗那分期相关性. A: CD3⁺T细胞计数与巴塞罗那分期; B: CD8⁺T细胞计数与巴塞罗那分期; C: IL-6水平与巴塞罗那分期, Spearman秩相关检验. IL-6: 白细胞介素-6.

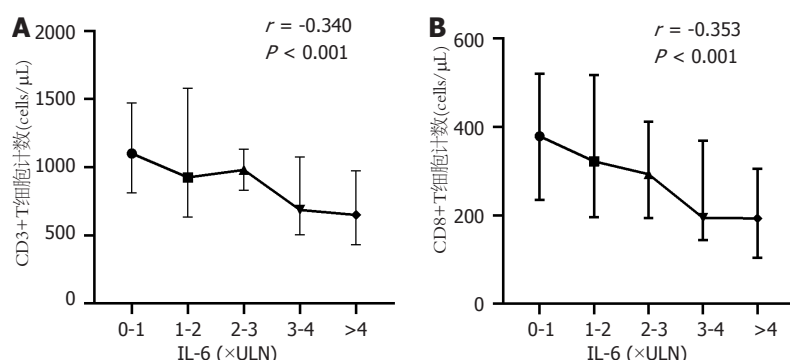


图 6 CD3⁺、CD8⁺T细胞计数与IL-6水平相关性. A: CD3⁺T细胞计数与IL-6水平; B: CD8⁺T细胞计数与IL-6水平; Spearman秩相关检验. IL-6: 白细胞介素-6.

变与肝硬化及HCC的发生、发展有关。

T细胞耗竭是在慢性病毒感染或肿瘤发展过程中由长期抗原刺激引起的功能失调状态, CD8⁺ T细胞耗竭是CD8⁺ T细胞数量减少和功能障碍. 本研究发现CD3⁺T、CD8⁺T细胞计数由肝炎到DCC再到HCC呈现出显著下降的趋势, 可能与CD8⁺T细胞耗竭有关. 陈锡莲、陈慧等学者的研究同样发现慢性HBV感染者CD3⁺T细胞水平从CHB组到HCC组逐渐降低, CD8⁺T细胞水平在HCC患者中显著下降^[7,8], 且在AHB中最低. 分析原因可能是急性HBV感染过程中CD8⁺T细胞是起到免疫清除的主要细胞, 大量效应T细胞发挥作用后死亡, 导致CD8⁺T细胞减少, 且肿瘤特异性T细胞大多为CD8⁺T细胞, 在受到抗原的持续刺激后可能会出现CD8⁺T细胞增殖能力、数量下降, 从而导致HCC患者外周血CD8⁺T细胞计数下降. 我们研究纳入的均是CHB患者, 虽未对AHB患者进行分析, 但得到的结论与上述研究结果类似. 可见HCC患者出现外周CD8⁺T细胞计数下降并不少见. 此外, 本研究发现无论在DCC患者还是HCC患者中, 肝功能Child分级越差的患者其CD3⁺、CD8⁺T细胞计数越低. 有学者也曾在肝硬化患者中进行肝功能Child分级与T细胞亚群水平的研究, 发现外周血CD3⁺、CD8⁺T细胞随着肝功能分级变

差而逐渐下降^[9-11], 其中在酒精性肝硬化中, CD8⁺T细胞下降幅度最大, 与本研究得出的结论基本一致.

细胞因子作为炎症反应的重要载体与肝脏疾病的进展或演变密切相关, 我们发现由CHB到DCC到HCC, 肝功能Child分级由A到C, 患者外周血细胞因子IL-6、IL8、TNF- α 均呈现逐渐升高趋势, 其中以IL-6的变化尤为显著. 相关研究表明IL-6与肝硬化的严重程度有关, IL-6水平越高, 肝硬化肝功能受损及肝性脑病程度越重^[12,13]. IL-6的上调和随后的STAT3级联调节可促进肝星状细胞激活, 导致肝纤维化和肝硬化进展^[14]; IL-6还可导致过度炎症激活, 诱导氧化应激反应, 导致组织损伤和肝病进展^[15]. 在HBV感染中, kuffer细胞通过释放IL-6活化肝星状细胞, 导致肝纤维化进展^[16], 活化的肝星状细胞在肝纤维化过程中可形成恶性循环, 这种情况被称为炎症-纤维化轴, 因此IL-6与肝硬化的严重程度有关^[13]. 此外, IL-6是TNF- α 的下游分子^[17], 因此TNF- α 可能出现与IL-6同样的变化趋势. IL-6不仅是机体重要的炎症因子, 还是肥胖相关HCC发生的重要促进因子^[18]. 多项研究表明循环高IL-6水平与HCC发生风险有密切关系^[19-21]. 肿瘤微环境中的慢性炎症是导致肿瘤进展的重要直接驱动因素. IL-6可激活多条信号通路, 其中最显

著的便是STAT3通路, 在多种肿瘤的进展过程中都可观察到IL-6/STAT3信号通路的异常过度激活, 这种过度激活与HCC不良预后密切相关^[22,23]。

IL-6在肝脏疾病发生和进展中发挥重要的作用。我们发现肝硬化、HCC患者IL-6水平升高, 且在HCC患者中, 肿瘤分期越晚, 其IL-6水平越高。一方面可能与这些患者中部分合并感染有关, 另一方面可能也预示着这些患者的免疫功能状态处于持续的慢性炎症激活状态, 而这种状态可能与HCC的发生或进展有关。有趣的是本研究发现患者的IL-6水平大多与其外周血CD8⁺T细胞计数水平呈负相关。有研究表明IL-6水平高的HCC患者表现出CD8⁺T细胞分泌的IFN- γ 减少, 且过量的IL-6可抑制CD8⁺T细胞的增殖, IL-6水平升高与T细胞功能受损有关^[24]。还有研究表明IL-6通路的过度激活可能减弱Th1细胞反应, 抑制淋巴结和肿瘤微环境中T细胞的募集, 从而抑制抗肿瘤T细胞免疫^[25-27]。此外, 脾功能亢进可能导致三系细胞减少, 但有研究表明脾功能亢进患者进行脾切除或脾动脉栓塞术后, 其CD8⁺T细胞比例及计数反而出现下降^[28], 因此可能是脾功能亢进之外的其他因素导致DCC、HCC患者外周血CD8⁺T细胞计数下降, 本研究中这些患者炎症因子水平升高, 且与CD8⁺T细胞计数呈负相关, 因此考虑是慢性炎症反应导致其外周血CD8⁺T细胞的耗竭。

4 结论

综上, HCC患者表现出外周CD8⁺T细胞耗竭和IL-6升高为特点的慢性炎症状态, 这种慢性炎症可能对肿瘤的发生发展及CD8⁺T细胞耗竭起到促进作用。但本研究为回顾性观察性研究, 今后进行前瞻性研究能进一步明确IL-6变化与CD8⁺T细胞计数、肿瘤进展的因果关系。

文章亮点

实验背景

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)相关慢性肝病患者的免疫功能状态是临床中需要密切关注的问题。收集我院就诊的HBV相关慢性肝病患者, 包括慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)、肝硬化失代偿期(decompensated cirrhosis, DCC)、肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)患者的外周血T细胞亚群绝对计数及常用细胞因子水平, 探讨其与疾病严重程度及肝功能状态的关系。

实验动机

HBV相关慢性肝病患者的外周血T细胞免疫状态与患者细胞因子水平可能为评估患者整体疾病状态及临床用

药提供一定的指导作用。

实验目标

探究HBV慢性肝病患者外周血CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺T细胞水平及细胞因子水平与疾病程度、肝功能分级之间的关系。

实验方法

收集CHB患者65例, DCC患者122例, HCC患者109例, 结合患者病史资料及实验室检查结果, 分析T细胞亚群绝对计数及细胞因子的组间差异及特征。

实验结果

HBV相关DCC、HCC患者外周血CD8⁺T细胞水平与Child分级A到C呈负相关。HCC患者CD8⁺T细胞绝对计数显著低于肝硬化失代偿及CHB患者。白细胞介素(interleukin, IL)-6、IL-8、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 在HCC组均最高。DCC、HCC患者Child-Paugh分级越差, CD3⁺、CD8⁺T细胞水平越低, IL-6水平越高。HCC患者CD3⁺、CD8⁺T细胞水平随着肿瘤巴塞罗那分期由A到D呈下降趋势, IL-6呈上升趋势。且DCC、HCC患者CD3⁺、CD8⁺T细胞水平与IL-6水平呈显著负相关。

实验结论

CD8⁺T细胞计数及IL-6水平在不同肝病程度分组的患者中存在显著差异, 且在DCC及HCC患者中CD8⁺T细胞计数与IL-6存在负相关关系。

展望前景

HBV相关肝病患者外周血T细胞水平与IL-6水平在不同疾病程度及肝功能分级之间存在的差异可能与疾病发展和患者预后有关, 但后续仍需要开展前瞻性观察研究证实。

5 参考文献

- 1 Cao G, Jing W, Liu J, Liu M. Countdown on hepatitis B elimination by 2030: the global burden of liver disease related to hepatitis B and association with socioeconomic status. *Hepatol Int* 2022; 16: 1282-1296 [PMID: 36048317 DOI: 10.1007/s12072-022-10410-y]
- 2 Wang H, Men P, Xiao Y, Gao P, Lv M, Yuan Q, Chen W, Bai S, Wu J. Hepatitis B infection in the general population of China: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2019; 19: 811 [PMID: 31533643 DOI: 10.1186/s12879-019-4428-y]
- 3 Franceschi S, Montella M, Polesel J, La Vecchia C, Crispo A, Dal Maso L, Casarin P, Izzo F, Tommasi LG, Chemin I, Trépo C, Crovatto M, Talamini R. Hepatitis viruses, alcohol, and tobacco in the etiology of hepatocellular carcinoma in Italy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 683-689 [PMID: 16614109 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-05-0702]

- 4 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗指南(2022年版). 中华肝病杂志 2022; 30: 367-388 [DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20220413-00193]
- 5 杨帆, 曹毛毛, 李贺, 严鑫鑫, 孙殿钦, 何思怡, 张绍丽, 雷林, 陈万青. 1990-2019年中国人群肝癌流行病学趋势分析及预测. 中华消化外科杂志 2022; 21: 106-113
- 6 Guidotti LG, Chisari FV. Immunobiology and pathogenesis of viral hepatitis. *Annu Rev Pathol* 2006; 1: 23-61 [PMID: 18039107 DOI: 10.1146/annurev.pathol.1.110304.100230]
- 7 陈慧, 顾兴华, 吴敏娟, 徐俊驰, 李明, 胥萍. HBV感染不同病程中病毒载量与肝功能相关指标及免疫功能的变化分析. 国际免疫学杂志 2015; 38: 138-142 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4394.2015.02.009]
- 8 陈锡莲, 杨勇卫, 林静, 李彩东, 刘友德, 邹志强. HBV相关原发性肝癌患者T淋巴细胞亚群和细胞因子表达水平差异研究. 国际医药卫生导报 2021; 27: 2980-2984 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-1245.2021.19.005]
- 9 Matos LC, Batista P, Monteiro N, Ribeiro J, Cipriano MA, Henriques P, Girão F, Carvalho A. Lymphocyte subsets in alcoholic liver disease. *World J Hepatol* 2013; 5: 46-55 [PMID: 23646229 DOI: 10.4254/wjh.v5.i2.46]
- 10 李欣, 赵培培, 王富兵, 丁江涛, 范辉, 魏怡然. 乙肝后肝硬化患者Child-Pugh分级与细胞免疫功能相关性分析. 标记免疫分析与临床 2022; 29: 932-934, 957 [DOI: 10.11748/bjmy.issn.1006-1703.2022.06.008]
- 11 欧阳福. 乙型肝炎肝硬化患者外周血25-羟维生素D3水平及T细胞亚群的变化及其相关性分析. 桂林医学院 2018
- 12 Rey I, Effendi-Ys R. Association Between Serum IL-6, IL-10, IL-12, and IL-23 Levels and Severity of Liver Cirrhosis. *Med Arch* 2021; 75: 199-203 [PMID: 34483450 DOI: 10.5455/medarch.2021.75.199-203]
- 13 Xiang DM, Sun W, Ning BF, Zhou TF, Li XF, Zhong W, Cheng Z, Xia MY, Wang X, Deng X, Wang W, Li HY, Cui XL, Li SC, Wu B, Xie WF, Wang HY, Ding J. The HLF/IL-6/STAT3 feedforward circuit drives hepatic stellate cell activation to promote liver fibrosis. *Gut* 2018; 67: 1704-1715 [PMID: 28754776 DOI: 10.1136/gutjnl-2016-313392]
- 14 Dirchwolf M, Podhorzer A, Marino M, Shulman C, Cartier M, Zunino M, Paz S, Muñoz A, Bocassi A, Gimenez J, Di Pietro L, Romero G, Fainboim H, Fainboim L. Immune dysfunction in cirrhosis: Distinct cytokines phenotypes according to cirrhosis severity. *Cytokine* 2016; 77: 14-25 [PMID: 26517154 DOI: 10.1016/j.cyt.2015.10.006]
- 15 Li S, Hong M, Tan HY, Wang N, Feng Y. Insights into the Role and Interdependence of Oxidative Stress and Inflammation in Liver Diseases. *Oxid Med Cell Longev* 2016; 2016: 4234061 [PMID: 28070230 DOI: 10.1155/2016/4234061]
- 16 Khan S, Bhargava A, Pathak N, Maudar KK, Varshney S, Mishra PK. Circulating Biomarkers and their Possible Role in Pathogenesis of Chronic Hepatitis B and C Viral Infections. *Indian J Clin Biochem* 2011; 26: 161-168 [PMID: 22468043 DOI: 10.1007/s12291-010-0098-7]
- 17 Kamimura D, Ishihara K, Hirano T. IL-6 signal transduction and its physiological roles: the signal orchestration model. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 2003; 149: 1-38 [PMID: 12687404 DOI: 10.1007/s10254-003-0012-2]
- 18 Park EJ, Lee JH, Yu GY, He G, Ali SR, Holzer RG, Osterreicher CH, Takahashi H, Karin M. Dietary and genetic obesity promote liver inflammation and tumorigenesis by enhancing IL-6 and TNF expression. *Cell* 2010; 140: 197-208 [PMID: 20141834 DOI: 10.1016/j.cell.2009.12.052]
- 19 Giannitrapani L, Cervello M, Soresi M, Notarbartolo M, La Rosa M, Virruso L, D'Alessandro N, Montalto G. Circulating IL-6 and sIL-6R in patients with hepatocellular carcinoma. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 963: 46-52 [PMID: 12095927 DOI: 10.1111/j.1749-6632.2002.tb04093.x]
- 20 Porta C, De Amici M, Quaglini S, Paglino C, Tagliani F, Boncimino A, Moratti R, Corazza GR. Circulating interleukin-6 as a tumor marker for hepatocellular carcinoma. *Ann Oncol* 2008; 19: 353-358 [PMID: 17962206 DOI: 10.1093/annonc/mdm448]
- 21 Giannitrapani L, Soresi M, Giacalone A, Campagna ME, Marasà M, Cervello M, Marasà S, Montalto G. IL-6 -174G/C polymorphism and IL-6 serum levels in patients with liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *OMICS* 2011; 15: 183-186 [PMID: 21329460 DOI: 10.1089/omi.2010.0093]
- 22 Middleton K, Jones J, Lwin Z, Coward JI. Interleukin-6: an angiogenic target in solid tumours. *Crit Rev Oncol Hematol* 2014; 89: 129-139 [PMID: 24029605 DOI: 10.1016/j.critrevonc.2013.08.004]
- 23 Yu H, Pardoll D, Jove R. STATs in cancer inflammation and immunity: a leading role for STAT3. *Nat Rev Cancer* 2009; 9: 798-809 [PMID: 19851315 DOI: 10.1038/nrc2734]
- 24 Yang H, Kang B, Ha Y, Lee SH, Kim I, Kim H, Lee WS, Kim G, Jung S, Rha SY, Gaillard VE, Cheon J, Kim C, Chon HJ. High serum IL-6 correlates with reduced clinical benefit of atezolizumab and bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *JHEP Rep* 2023; 5: 100672 [PMID: 36866388 DOI: 10.1016/j.jhepr.2023.100672]
- 25 Nakanishi Y, Lu B, Gerard C, Iwasaki A. CD8(+) T lymphocyte mobilization to virus-infected tissue requires CD4(+) T-cell help. *Nature* 2009; 462: 510-513 [PMID: 19898495 DOI: 10.1038/nature08511]
- 26 Tsukamoto H, Senju S, Matsumura K, Swain SL, Nishimura Y. IL-6-mediated environmental conditioning of defective Th1 differentiation dampens antitumor immune responses in old age. *Nat Commun* 2015; 6: 6702 [PMID: 25850032 DOI: 10.1038/ncomms7702]
- 27 Tsukamoto H, Fujieda K, Senju S, Ikeda T, Oshiumi H, Nishimura Y. Immune-suppressive effects of interleukin-6 on T-cell-mediated anti-tumor immunity. *Cancer Sci* 2018; 109: 523-530 [PMID: 29090850 DOI: 10.1111/cas.13433]
- 28 王永军, 罗大勇, 李恒, 张伟, 秦一雨, 罗志梅. 全脾切除术与部分脾切除术对门静脉高压症脾功能亢进患者免疫功能影响的比较. 中华肝脏外科手术学电子杂志 2017; 6: 216-221 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3232.2017.03.015]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



长链非编码RNA LINC00996通过抑制CDKN2A促进胃癌进展

程国雄, 刘明, 陈正伟, 叶巧萍

程国雄, 刘明, 陈正伟, 叶巧萍, 丽水市人民医院胃肠外科 浙江省丽水市 323000

程国雄, 本科, 副主任医师, 研究方向为胃肠道肿瘤外科综合治疗的临床和基础研究.

基金项目: 丽水市科技计划项目, No. 2020SJZC037.

作者贡献分布: 此课题由程国雄及刘明设计; 临床标本的获取由程国雄及陈正伟完成; 体外细胞实验和分子生物学实验由程国雄、陈正伟及叶巧萍完成; 统计学分析由叶巧萍完成; 本论文的写作由程国雄、叶巧萍及刘明完成.

通讯作者: 程国雄, 本科, 副主任医师, 323000, 浙江省丽水市丽阳街1188号, 丽水市人民医院胃肠外科. jiemengqn52403@163.com

收稿日期: 2024-03-05

修回日期: 2024-04-07

接受日期: 2024-04-15

在线出版日期: 2024-04-28

Long non-coding RNA LINC00996 promotes gastric cancer progression by inhibiting CDKN2A

Guo-Xiong Cheng, Ming Liu, Zheng-Wei Chen, Qiao-Ping Ye

Guo-Xiong Cheng, Ming Liu, Zheng-Wei Chen, Qiao-Ping Ye, Department of Gastroenterology, Lishui People's Hospital, Lishui 323000, Zhejiang Province, China

Supported by: Science and Technology Program of Lishui City, No. 2020SJZC037.

Corresponding author: Guo-Xiong Cheng, Bachelor, Deputy Chief Physician, Department of Gastrointestinal Surgery, Lishui People's Hospital, No. 1188 Liyang Street, Lishui 323000, Zhejiang Province, China. jiemengqn52403@163.com

Received: 2024-03-05

Revised: 2024-04-07

Accepted: 2024-04-15

Published online: 2024-04-28

Abstract

BACKGROUND

The expression and function of the long chain noncoding RNA (lncRNA) long intergenic non-protein coding RNA 996 (LINC00996) in gastric cancer remain elusive, despite its established pro- or anti-tumor roles across various tumor types.

AIM

To investigate the expression of LINC00996 in gastric cancer tissues and cell lines, and to explore its role and underlying mechanism in the biological behavior of gastric cancer cells.

METHODS

Bioinformatics was used to analyze the expression of LINC00996 in gastric cancer and its effect on the overall survival of patients with gastric cancer. The expression of LINC00996 in gastric cancer and adjacent tissues as well as gastric cancer and normal gastric epithelial cell lines was detected by RT-qPCR. Gastric cancer cells (SGC7901 and NCI-N87) were transfected with small interfering RNA targeting LINC00996 (si-LINC00996) and cyclin-dependent kinase inhibitor 2A (CDKN2A)(si-CDKN2A), and cell proliferation, cell cycle progression, apoptosis, migration, and invasion were detected by cell counting kit-8, EDU staining, flow cytometry, scratch assay, and Transwell assay, respectively. The expression of CDKN2A, cyclin D1, B-cell lymphoma-2 (Bcl-2), Bcl-2 associated X protein (Bax), and cleaved cysteinyl aspartate-specific proteinase-3 (caspase-3) was detected by Western blot.

RESULTS

The expression of LINC00996 in gastric cancer tissues and cells was significantly higher than that in adjacent tissues and normal gastric cell lines ($P < 0.05$). Survival analysis based on the Kaplan-Meier Plotter database showed that

the overall survival of gastric cancer patients with high expression of LINC00996 was significantly shorter than that of patients with low expression ($P < 0.05$). Knockdown of LINC00996 inhibited the proliferation, cell cycle progression, migration, and invasion of gastric cancer cells ($P < 0.05$), promoted apoptosis ($P < 0.05$), decreased the expression of cyclin D1 and Bcl-2 ($P < 0.05$), and increased the expression of CDKN2A, Bax, and cleaved caspase-3 ($P < 0.05$). Knockdown of CDKN2A partially reversed the effect of LINC00996 knockdown on gastric cancer cells ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Knockdown of LINC00996 can induce apoptosis of gastric cancer cells and inhibit their proliferation, migration, and invasion by up-regulating CDKN2A expression.

© The Author(s) 2024. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Long intergenic non-protein coding RNA 996; Cyclin-dependent kinase inhibitory protein 2A; Gastric cancer; Proliferation; Apoptosis; Migration; Invasion

Citation: Cheng GX, Liu M, Chen ZW, Ye QP. Long non-coding RNA LINC00996 promotes gastric cancer progression by inhibiting CDKN2A. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2024; 32(4): 302-312

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i4/302.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i4.302>

摘要

背景

长链非编码RNA长基因间非蛋白编码RNA 996(long intergenic non-protein coding RNA 996, LINC00996)在多种肿瘤中发挥促癌或抑癌作用, 而其在胃癌中的表达和作用尚不清楚。

目的

探索LINC00996在胃癌组织和细胞系中的表达, 并探讨其对胃癌细胞生物学行为的作用及机制。

方法

用生物信息学法分析胃癌中LINC00996的表达, 及其对胃癌患者总生存期的影响。用RT-qPCR检测胃癌及癌旁组织、胃癌及正常胃上皮细胞系中LINC00996表达。胃癌细胞(SGC7901、NCI-N87)转染针对LINC00996的小干扰RNA(si-LINC00996)和细胞周期蛋白依赖性激酶抑制蛋白2A(cyclin-dependent kinase inhibitor 2A, CDKN2A)的小干扰RNA(si-CDKN2A)后, 用细胞计数试剂盒-8法、EDU染色法、流式细胞术法、划痕法和Transwell法分别检测细胞增殖、细胞周期、凋亡、迁移与侵袭; Western blot法检测细胞中CDKN2A、周期蛋白D1、B淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)、Bcl-2相关X蛋白(Bcl-2 associated X protein, Bax)和劈开的半胱氨酸蛋白酶-3(Cleaved

cysteinyl aspartate-specific proteinase-3, Cleaved caspase-3)表达。

结果

LINC00996在胃癌组织和细胞中表达较癌旁组织和胃正常细胞系显著升高($P < 0.05$), Kaplan Meier Plotter数据库显示LINC00996高表达组的胃癌患者的总生存期较低表达组显著缩短($P < 0.05$)。敲降LINC00996能抑制胃癌细胞增殖、细胞周期运行、迁移、侵袭($P < 0.05$), 促进细胞凋亡($P < 0.05$); 降低cyclin D1和Bcl-2表达($P < 0.05$); 升高CDKN2A、Bax和Cleaved caspase-3表达($P < 0.05$)。敲降CDKN2A能部分逆转敲降LINC00996对胃癌细胞的作用($P < 0.05$)。

结论

敲降LINC00996能通过上调CDKN2A诱导胃癌细胞凋亡, 抑制其增殖、迁移与侵袭。

© The Author(s) 2024. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 长基因间非蛋白编码RNA 996; 细胞周期蛋白依赖性激酶抑制蛋白2A; 胃癌; 增殖; 凋亡; 迁移; 侵袭

核心提要: 长基因间非蛋白编码RNA 996在胃癌中发挥促癌作用, 敲降其表达能抑制胃癌细胞增殖、迁移与侵袭并促进凋亡; 其发挥功能可能与调节细胞周期蛋白依赖性激酶抑制蛋白2A表达有关。

文献来源: 程国雄, 刘明, 陈正伟, 叶巧萍. 长链非编码RNA LINC00996通过抑制CDKN2A促进胃癌进展. *世界华人消化杂志* 2024; 32(4): 302-312

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i4/302.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i4.302>

0 引言

胃癌是常见的消化道恶性肿瘤^[1]。尽管临床治疗策略不断改善, 但大多数患者在确诊时已发生转移, 导致5年总生存期未明显延长^[2,3]。因此, 除了及早诊断和治疗外, 还需要进一步明确胃癌发生和转移的分子机制, 并采用靶向药物等手段阻断其发生和转移的信号通路以延长患者生存期^[4,5]。然而, 目前对影响胃癌发展及侵袭转移的关键靶点仍不清楚。

长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)在癌症发展和转移中扮演重要角色^[6,7], 但它们类型、数量和作用机制多样, 目前大部分尚不清楚。因此有必要从众多胃癌细胞与正常组织中筛选出差异表达的功能性lncRNA, 并研究其调控细胞生物学行为的分子机制。长基因间非蛋白编码RNA 996(long intergenic non-protein coding RNA 996, LINC00996)为新近被鉴定的lncRNA, 定

位于7号染色体(7q36.1). 已有研究^[8-11]表明LINC00996在肺癌、结直肠癌和多发性骨髓瘤中下调表达, 具有抑制癌细胞的作用; 而在弥漫性大B细胞淋巴瘤、宫颈鳞状细胞癌、食管癌和急性髓系白血病中上调表达, 促进了癌细胞的生长. 然而, 在胃癌中LINC00996的表达及其生物学作用尚不清楚. 因此, 本研究分析了LINC00996在胃癌中的表达情况, 并探讨了其对于胃癌细胞增殖、凋亡、迁移和侵袭的影响以及潜在机制.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 临床组织样本收集: 经我院伦理委员会审批[批件号: 2020临审第(03-01)号]并获得患者知情同意书签署, 本研究收集了50例在2021-05/2023-05期间接受胃癌切除术的患者样本[包含胃癌组织和癌旁(距离癌浸润边缘5 cm)组织]. 所有标本均保存在-80 °C条件下.

1.1.2 细胞: 永生化胃上皮细胞GES和胃癌细胞系(SGC7901、NCI-N87, BGC-823)均购自武汉普诺赛生命科技有限公司.

1.1.3 主要试剂: RPMI-1640培养基和胎牛血清购自武汉尚恩生物技术有限公司; 针对LINC00996的小干扰RNA(si-LINC00996)、针对细胞周期蛋白依赖性激酶抑制蛋白2A(cyclin-dependent kinase inhibitor 2A, CDKN2A)的小干扰RNA(si-CDKN2A)、阴性无关的小干扰RNA(si-NC)由北京六合华大基因科技有限公司合成; Trizol试剂购自北京百草泰克技术有限公司; InvitroRNA转染试剂购自南京英维沃生物科技有限公司; 逆转录试剂盒、RT-qPCR荧光定量试剂盒和细胞计数试剂盒-8(cell counting kit-8, CCK-8)细胞计数试剂盒购自上海经科化学科技有限公司; EDU-647细胞增殖检测试剂盒、细胞周期试剂盒、Annexin V-FITC细胞凋亡检测试剂盒、GAPDH抗体和HRP标记二抗购自上海碧云天生物技术有限公司; 周期蛋白D1(cyclin D1)、B淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)、Bcl-2相关X蛋白(Bcl-2 associated X protein, Bax)和劈开的半胱氨酸蛋白酶-3(cleaved cysteinyl aspartate-specific proteinase-3, Cleaved caspase-3)抗体购自Santa Cruz公司; CDKN2A抗体购自美国Usbiological公司.

1.2 方法

1.2.1 生物信息学分析: 根据GEPIA数据库(<http://gepia.cancer-pku.cn/>)检索LINC00996在胃癌中的表达情况; 利用Kaplan Meier Plotter数据库(<https://kmplot.com/analysis/>)获取LINC00996表达对胃癌总生存期(overall survival, OS)的影响曲线图.

1.2.2 检测胃癌及癌旁组织、胃癌细胞及胃正常上皮细胞系中LINC00996表达: 根据说明书步骤, 用Trizol试剂

提取胃癌及癌旁组织、胃癌细胞及胃正常上皮细胞系中总RNA, 用超微量核酸蛋白检测仪测量总RNA纯度和浓度后, 各取1 μg总RNA用逆转录试剂盒合成总cDNA, 以cDNA为模板, U6为内参, 用RT-qPCR荧光定量试剂盒通过实时荧光定量PCR仪进行反应, 采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 方法计算出胃癌及癌旁组织、胃癌细胞及胃正常上皮细胞系中LINC00996表达量.

1.2.3 细胞培养及转染: 将人胃癌细胞(SGC7901和NCI-N87)置于含10%胎牛血清、100 U/mL青霉素和100 μg/mL链霉素的RPMI-1640培养液中, 之后将其放入培养箱(温度37 °C、5%CO₂)中进行培养, 每3 d更换1次培养液, 每日观察细胞生长状态, 密度达80%-90%时, 将培养基除去, 进行传代培养. 按照转染说明书步骤, 取生长状态良好的SGC7901和NCI-N87细胞, 分别稀释至 1×10^6 个细胞/mL后(无血清和无双抗的RPMI-1640培养液稀释), 接种于6孔板上, 每孔200 μL(1×10^6 个), 待细胞融合度达80%, 采用InvitroRNA转染试剂进行分别将si-NC、si-LINC00996、si-LINC00996+si-NC和si-LINC00996+si-CDKN2A转染至细胞内, 记为si-NC组、si-LINC00996组、si-LINC00996+si-NC组和si-LINC00996+si-CDKN2A组, 转染48 h后进行后续实验.

1.2.4 细胞增殖检测: 用CCK-8法和EDU渗入法评估细胞增殖. CCK-8检测步骤: 分别将各组细胞接种至96孔板(每孔5000个细胞), 培养48 h后, 加入CCK-8试剂(每孔10 μL)并37 °C孵育2 h, 用酶标仪检测各孔吸光度OD值, 细胞活性 = (实验组OD值/对照组OD值) × 100%. EDU渗入法步骤: 分别将各组细胞接种至96孔板(每孔5000个细胞), 加入EDU-647检测液(每孔10 μL)并37 °C孵育2 h, DAPI染核, 荧光显微镜下观察并计数EDU阳性细胞数.

1.2.5 细胞周期检测: 分别将各组细胞接种至6孔板(每孔 5×10^6 个细胞), 培养48 h后, 用无EDTA的0.2%胰酶消化, 1500 g离心5 min收集细胞, 用冷PBS洗涤2次, 用冷无水乙醇-20 °C固定过夜, 再用冷PBS洗涤2次, 加入0.2 mL PI溶液(50 μg/mL)室温避光孵育30 min, 流式细胞仪上机检测.

1.2.6 细胞凋亡检测: 分别将各组细胞接种至6孔板(每孔 5×10^6 个细胞), 培养48 h后, 用无EDTA的0.2%胰酶消化, 1500 g离心5 min收集细胞, 用冷PBS洗涤2次, 加入0.5 mL结合缓冲液制成细胞悬液, 加入5 μL Annexin V-FITC试剂和10 μL PI试剂(50 μg/mL)室温避光孵育10 min, 流式细胞仪上机检测.

1.2.7 划痕实验检测细胞迁移: 取各组细胞, 用无血清RPMI-1640培养液稀释成 1×10^5 个/mL的细胞悬液, 并接种于载玻片上, 待细胞成单层汇合时, 用大头针尾端划线, 继续培养48 h, 倒置显微镜下拍照划痕后0 h和48 h的细胞划痕宽度. 愈合距离 = 0 h细胞划痕宽度-48 h细胞

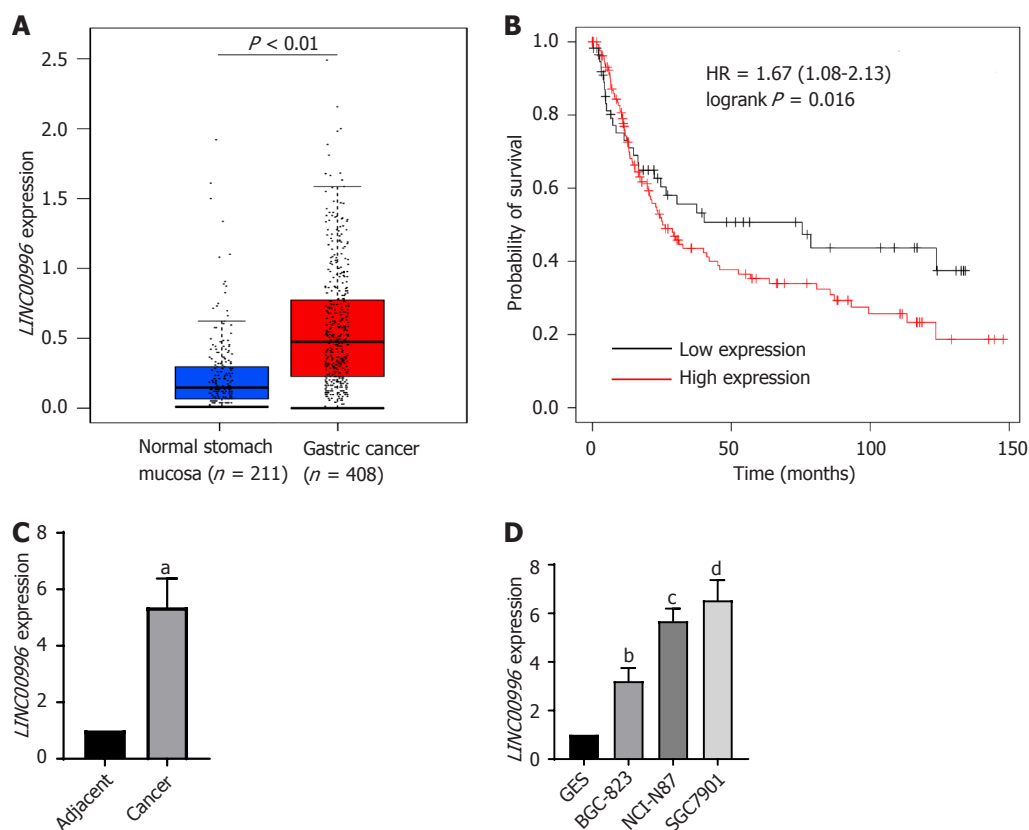


图 1 *LINC00996*在胃癌细胞系和组织中表达上调. A: GEPIA数据库分析显示胃癌组织中*LINC00996*表达高于正常胃黏膜组织, $P < 0.01$; B: Kaplan Meier Plotter数据库显示*LINC00996*高表达组的胃癌患者总生存期较表达低组明显缩短, $P = 0.016$; C: RT-qPCR分析胃癌组织和癌旁组织中*LINC00996*表达, $n = 50$, $^aP < 0.01$ vs 癌旁组织; D: RT-qPCR分析胃正常细胞系GES和胃癌细胞BGC-823、NCI-N87和SGC7901中*LINC00996*表达, $n = 3$, (bP , cP , dP) < 0.01 vs GES细胞.

划痕宽度, 细胞迁移 = (实验组愈合距离/对照组愈合距离) $\times 100\%$.

1.2.8 Transwell检测细胞侵袭: 用基质胶(1:8稀释)涂覆Transwell嵌套的聚酯纤维膜(0.8 μm 孔径), 待风干后, 将包被后的嵌套置于24孔板中. 取各组细胞, 用无血清RPMI-1640培养液稀释成 1×10^5 个/mL的细胞悬液, 取200 μL 细胞悬液加入嵌套中, 在下室加600 μL 含10%胎牛血清的RPMI-1640培养液, 37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育24 h. 取出嵌套, 擦除聚酯纤维膜上层内的细胞, 用4%多聚甲醛固定细胞20 min, 0.1%结晶紫溶液染色15 min. 倒置显微镜下, 任选5个视野对细胞计数.

1.2.9 Western blot检测蛋白表达: 用细胞蛋白质裂解液萃取各组细胞总蛋白质, 对各组蛋白质样本定量后, 各取30 μg 蛋白质进行Western blot转印至PVDF膜上. 用5%脱脂奶粉对PVDF膜进行封闭后, 加Cleaved-caspase-3(1:1000)、cyclin D1(1:1000)、Bax(1:2000)、Bcl-2(1:1000)、CDKN2A(1:1000)和GAPDH(1:6000)抗体于摇床上室温孵育, 共孵育2 h, 用TBST洗膜3次, 5 min/次, 然后加HRP-二抗(1:2000)于摇床上室温孵育, 共孵育1 h, 用TBST洗膜3次, 10 min/次. 用ECL化学发光试剂显影, 以GAPDH为内参, 相对条带灰度光密度值采用Image J软

件分析.

统计学处理 采用SPSS 19.0统计软件进行分析处理. 计量资料采用均数 $\pm$ 标准差(mean $\pm$ SD)描述, 多组间比较采用单因素方差分析, 两组间比较采用独立样本 t 检验. $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 *LINC00996*在胃癌细胞系和组织中表达上调, 并与总生存率、淋巴结转移、TNM分期和淋巴血管侵袭有关 首先用GEPIA数据库获取*LINC00996*在胃癌组织($n = 408$ 例)和正常胃黏膜组织($n = 211$ 例)中的表达情况, 与正常胃黏膜组织比较, 胃癌组织中*LINC00996*表达显著上调($P < 0.01$), 见图1A. 用Kaplan Meier Plotter数据库分析*LINC00996*表达对胃癌患者OS的影响, 结果(图1B)显示, 以*LINC00996*表达量的中位值分为高表达组($n = 184$ 例)和低表达组($n = 89$ 例), 与低表达组比较, 高表达组的胃癌患者OS明显缩短($P = 0.016$). 通过RT-qPCR分析胃癌及癌旁组织、胃癌细胞及胃正常上皮细胞系中*LINC00996*表达(图1C和D), 与癌旁组织和胃正常上皮细胞系比较, 胃癌组织及胃癌细胞系中*LINC00996*表达均显著增高($P < 0.01$). 进一步分析了*LINC00996*表达与胃癌

表 1 LINC00996表达与50例胃癌患者临床病理特征的相关性(mean ± SD)

临床特征	例数(n)	LINC00996表达水平	t或F值	P
年龄(岁)			0.354	>0.05
<60	20	5.24 ± 0.85		
≥60	30	5.48 ± 1.04		
性别			0.689	>0.05
男	37	5.29 ± 1.21		
女	13	5.46 ± 1.38		
肿瘤大小(cm)			0.402	>0.05
<3	16	5.35 ± 1.02		
≥3	34	5.42 ± 1.44		
肿瘤部位			1.302	>0.05
上三分之一	16	5.12 ± 0.73		
中三分之一	11	5.42 ± 1.15		
下三分之一	23	5.34 ± 1.23		
浸润深度			5.324	<0.01
局限于浆膜下层	15	3.54 ± 0.56		
超过浆膜下层	35	6.21 ± 1.32		
淋巴结转移			6.793	<0.01
阴性	13	3.02 ± 0.63		
阳性	37	6.42 ± 1.53		
TNM分期			4.895	<0.01
I - II 期	19	3.74 ± 0.68		
III - IV 期	31	6.35 ± 1.42		
淋巴管血管侵袭			5.189	<0.01
阴性	32	4.02 ± 0.71		
阳性	18	7.76 ± 1.39		

患者临床病理特征的关系, 如表1所示, 在50例胃癌标本中, 有淋巴结转移、TNM(III-IV期)、淋巴管血管侵袭的胃癌组织中LINC00996表达水平显著高于无淋巴结转移、TNM(I - II期)、无淋巴管血管侵袭的胃癌组织($P<0.01$); 但LINC00996表达与性别、年龄、肿瘤部位和大小无关($P>0.05$).

2.2 敲降LINC00996抑制胃癌细胞增殖、细胞周期运行和迁移侵袭并促进细胞凋亡 用EDU染色和CCK-8法评估敲降LINC00996抑制胃癌细胞增殖的影响, 如图2A-F所示, 与si-NC组比较, si-LINC00996组SGC7901细胞(图2A-C)和NCI-N87细胞(图2D-F)的EDU阳性细胞数和细胞活力均显著下降($P<0.01$), 说明敲降LINC00996抑制胃癌细胞增殖. 进一步检测了敲降LINC00996对胃癌细胞周期的影响, 如图2G-J所示, 与si-NC组比较, si-LINC00996组SGC7901细胞(图2G和I)和NCI-N87细胞(图2H和J)的G1期比例明显增高($P<0.01$), S期比例明显降低($P<0.01$), 说明敲降LINC00996能使得胃癌细胞周期阻滞于G1期. 用划痕实验研究了敲降LINC00996对胃癌细胞迁移的影响, 如图3A-D所示, 与si-NC组比较, si-LINC00996组SGC7901细胞(图3A和B)和NCI-N87

细胞(图3C和D)的细胞迁移能力明显降低($P<0.01$). 用Transwell实验研究了敲降LINC00996对胃癌细胞侵袭的影响, 如图3E-H所示, 与si-NC组比较, si-LINC00996组SGC7901细胞(图3E和F)和NCI-N87细胞(图3G和H)的细胞侵袭能力明显降低($P<0.01$). 用流式细胞术法检测了敲降LINC00996对胃癌细胞凋亡的影响, 如图4所示, 与si-NC组比较, si-LINC00996组SGC7901细胞(图4A和B)和NCI-N87细胞(图4C和D)的细胞凋亡明显增高($P<0.01$).

2.3 敲降LINC00996对胃癌细胞中CDKN2A、cyclin D1、Bax、Bcl-2和Cleaved caspase-3表达的影响 用Western blot法检测敲降LINC00996抑制胃癌细胞中CDKN2A、cyclin D1、Bax、Bcl-2和Cleaved caspase-3表达的影响, 如图5所示, 与si-NC组比较, si-LINC00996组SGC7901细胞(图5A和B)和NCI-N87细胞(图5C和D)中均CDKN2A、Bax和Cleaved caspase-3表达显著上调($P<0.01$), 而cyclin D1和Bcl-2表达显著下调($P<0.01$).

2.4 敲降CDKN2A逆转敲降LINC00996对胃癌细胞的抗肿瘤效应 首先检测胃癌细胞增殖, 如图6A-F所示, 与si-LINC00996+si-NC组比较, si-LINC00996+si-CDKN2A组SGC7901细胞(图6A-C)和NCI-N87细胞(图6D-F)的

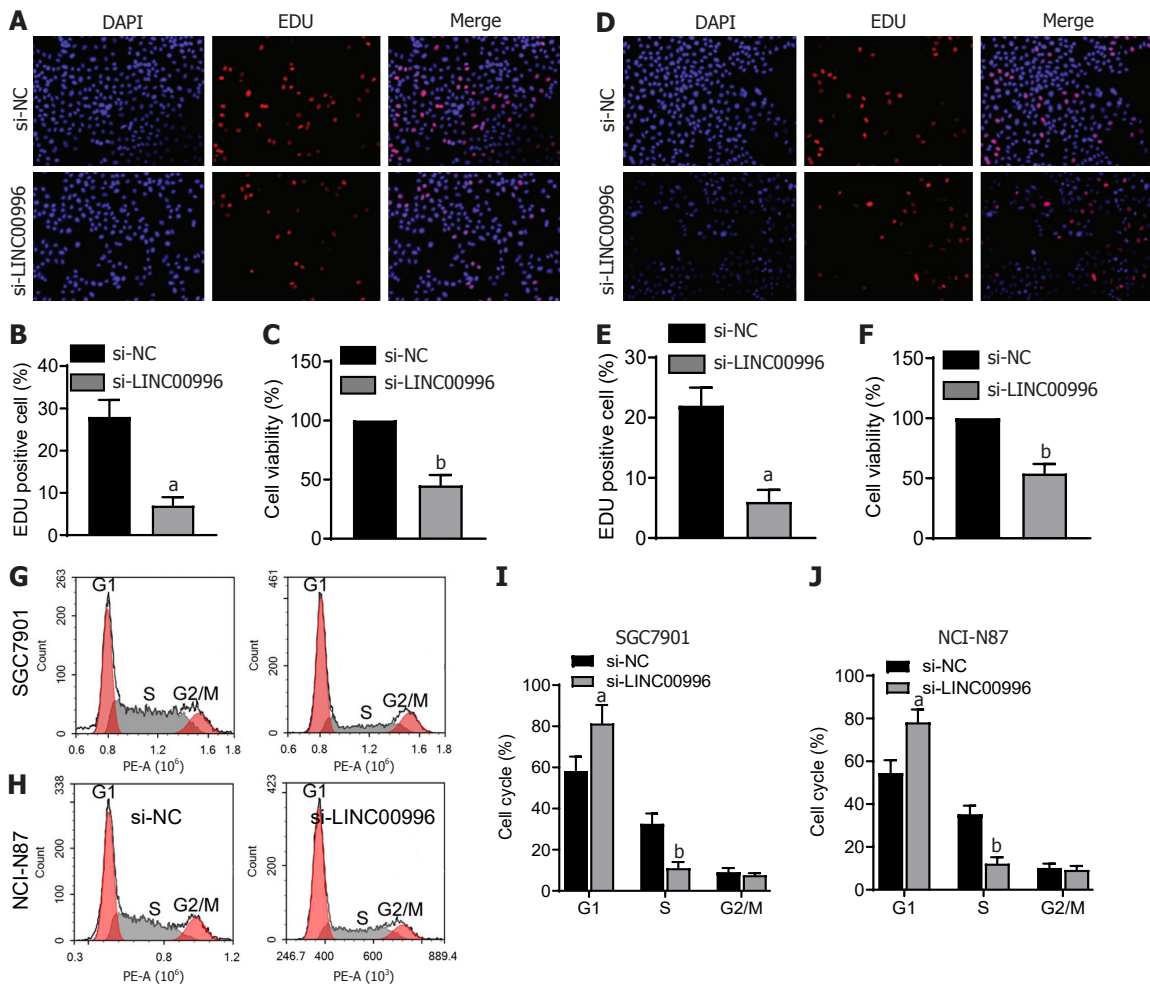


图 2 敲降LINC00996抑制胃癌细胞增殖。A-C: EDU染色(A和B)和CCK-8法(C)评估敲降LINC00996对SGC7901细胞增殖的影响, $n = 3$, ^a $P < 0.01$, ^b $P < 0.01$ vs si-NC组; D-F: EDU染色(D和E)和CCK-8法(F)评估敲降LINC00996对NCI-N87细胞增殖的影响, $n = 3$, ^a $P < 0.01$, ^b $P < 0.01$ vs si-NC组; G-J: 流式细胞术分析敲降LINC00996对SGC7901(G和I)和NCI-N87(H和J)细胞周期的影响, $n = 3$, ^a $P < 0.01$, ^b $P < 0.01$ vs si-NC组。

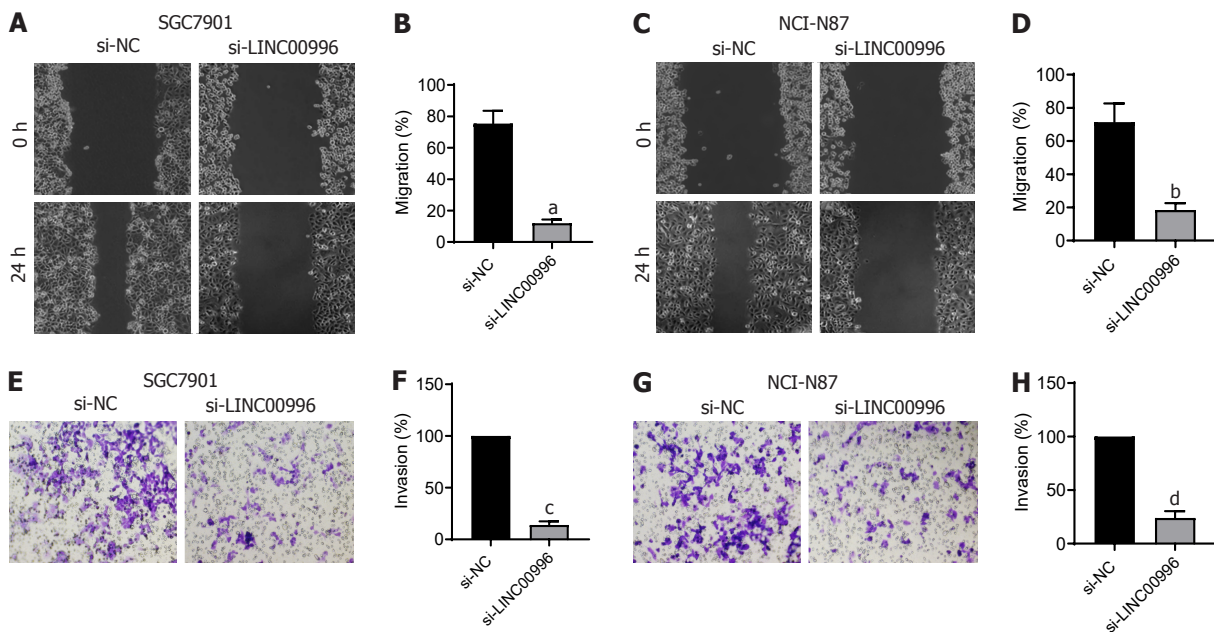


图 3 敲降LINC00996抑制胃癌细胞迁移与侵袭。A-D: 划痕法检测敲降LINC00996对SGC7901(A和B)和NCI-N87(C和D)细胞迁移的影响, $n = 3$, ^a $P < 0.01$, ^b $P < 0.01$ vs si-NC组; E-H: Transwell法检测敲降LINC00996对SGC7901(E和F)和NCI-N87(G和H)细胞侵袭的影响, $n = 3$, ^c $P < 0.01$, ^d $P < 0.01$ vs si-NC组。

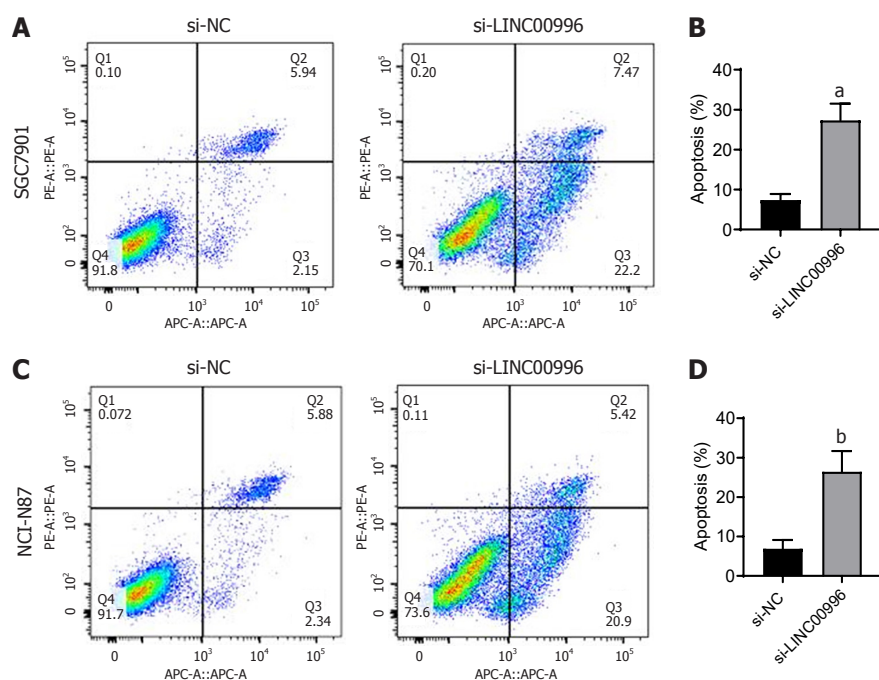


图 4 敲降LINC00996诱导胃癌细胞凋亡. A-B: 流式细胞术法检测敲降LINC00996对SGC7901细胞凋亡的影响, $n = 3$, ^a $P < 0.01$ vs si-NC组; C-D: 流式细胞术法检测敲降LINC00996对NCI-N87细胞凋亡的影响, $n = 3$, ^b $P < 0.01$ vs si-NC组.

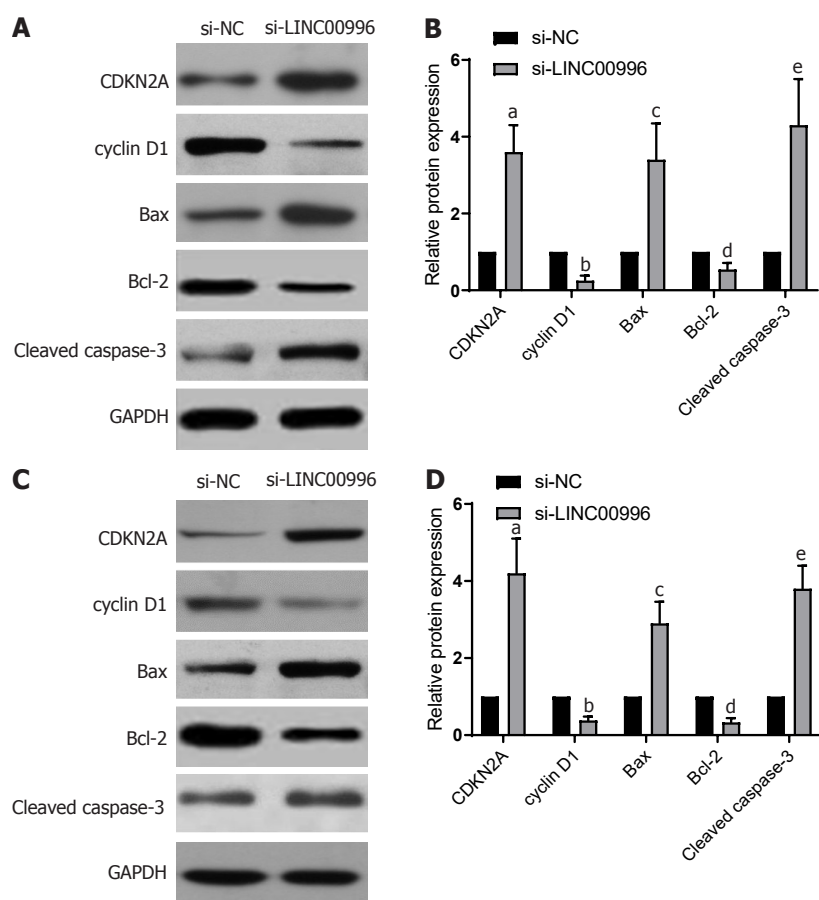


图 5 敲降LINC00996对胃癌细胞中CDKN2A、cyclin D1、Bax、Bcl-2和Cleaved caspase-3表达的影响. A-B: Western blot法检测敲降LINC00996对SGC7901细胞中CDKN2A、cyclin D1、Bax、Bcl-2和Cleaved caspase-3表达的影响, $n = 3$, (^a P , ^b P , ^c P , ^d P , ^e P) < 0.01 vs si-NC组; C-D: Western blot法检测敲降LINC00996对NCI-N87细胞中CDKN2A、cyclin D1、Bax、Bcl-2和Cleaved caspase-3表达的影响, $n = 3$, (^a P , ^b P , ^c P , ^d P , ^e P) < 0.01 vs si-NC组. CDKN2A: 细胞周期蛋白依赖性激酶抑制蛋白2A; cyclin D1: 周期蛋白D1; Bax: Bcl-2相关X蛋白; Bcl-2: B淋巴细胞瘤-2; Cleaved caspase-3: 劈开的半胱氨酸蛋白酶-3.

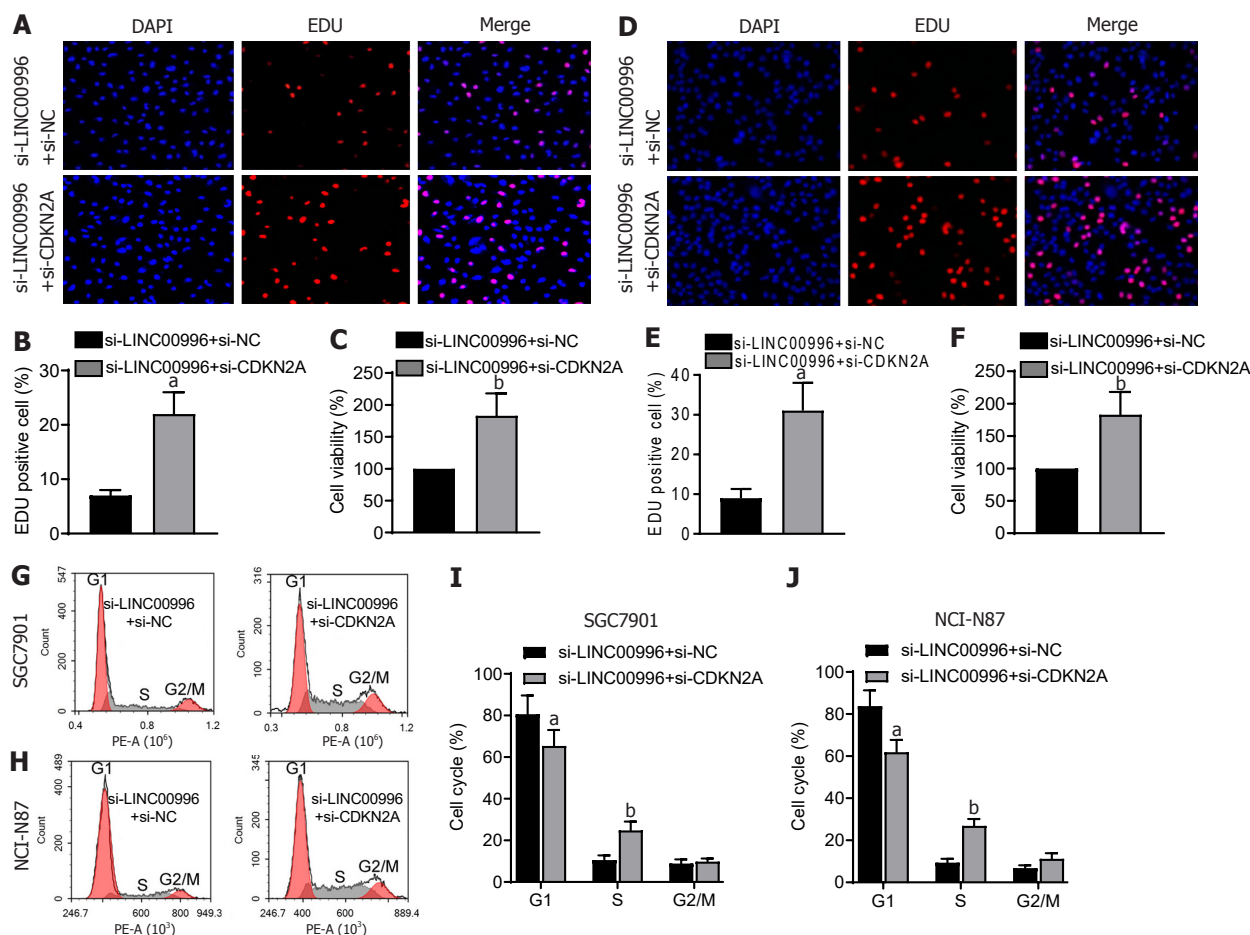


图 6 敲降CDKN2A逆转敲降LINC00996对胃癌细胞增殖的抑制作用. A-C: EDU染色(A和B)和CCK-8法(C)评估两组SGC7901细胞增殖, $n = 3$, $^aP < 0.01$, $^bP < 0.01$ vs si-LINC00996+si-NC组; D-F: EDU染色(D和E)和CCK-8法(F)评估两组NCI-N87细胞增殖, $n = 3$, $^aP < 0.01$, $^bP < 0.01$ vs si-LINC00996+si-NC组; G-J: 流式细胞术分析两组SGC7901(G和I)和NCI-N87(H和J)细胞周期, $n = 3$, $^aP < 0.01$, $^bP < 0.01$ vs si-LINC00996+si-NC组.

EDU阳性细胞数和细胞活力均显著增加($P < 0.01$), 说明敲降CDKN2A能逆转敲降LINC00996对胃癌细胞增殖的抑制作用. 细胞周期检测结果如图6G-J所示, 与si-LINC00996+si-NC组比较, si-LINC00996+si-CDKN2A组SGC7901细胞(图6G和I)和NCI-N87细胞(图6H和J)的G1期比例明显降低($P < 0.01$), S期比例明显增高($P < 0.01$). 细胞迁移和细胞侵袭检测结果如图7所示, 与si-LINC00996+si-NC组比较, si-LINC00996+si-CDKN2A组SGC7901细胞(图7A、7B、7E和7F)和NCI-N87细胞(图7C、7D、7G和7H)的细胞迁移和细胞侵袭能力明显增加($P < 0.01$). 细胞凋亡检测结果如图8所示, 与si-LINC00996+si-NC组比较, si-LINC00996+si-CDKN2A组SGC7901细胞(图8A和B)和NCI-N87细胞(图8C和D)的细胞凋亡明显降低($P < 0.01$).

2.5 敲降CDKN2A对胃癌细胞中CDKN2A、cyclin D1、Bax、Bcl-2和Cleaved caspase-3表达的影响 Western blot结果如图9所示, 与si-LINC00996+si-NC组比较, si-LINC00996+si-CDKN2A组SGC7901细胞(图9A和B)和

NCI-N87细胞(图9C和D)中均CDKN2A、Bax和Cleaved caspase-3表达显著下调($P < 0.01$), 而cyclin D1和Bcl-2表达显著上调($P < 0.01$).

3 讨论

探索影响胃癌进展的关键靶点有助于制定胃癌的生物靶向治疗策略^[12]. 本研究显示, LINC00996在胃癌中表达上调, 且其与淋巴结转移、TNM分期较高以及淋巴管血管侵袭有关; 进一步研究显示, 敲降LINC00996能抑制胃癌细胞增殖、迁移与侵袭; 这些结果说明LINC00996在胃癌发生促癌因子作用, 靶向敲降LINC00996表达可能是潜在的胃癌生物靶向治疗策略.

本研究进一步探讨了LINC00996在胃癌中发挥促癌因子作用的机制. 已有研究表明LINC00996是细胞周期调节节点P16(也称为CDKN2A)的调节性LncRNA^[13]. 本研究显示, 敲降LINC00996能上调胃癌细胞中CDKN2A的表达. 大量研究证实^[14-16], CDKN2A能与cyclin D1竞争性结合细胞周期蛋白依赖性激酶4, 使得视网膜母细胞

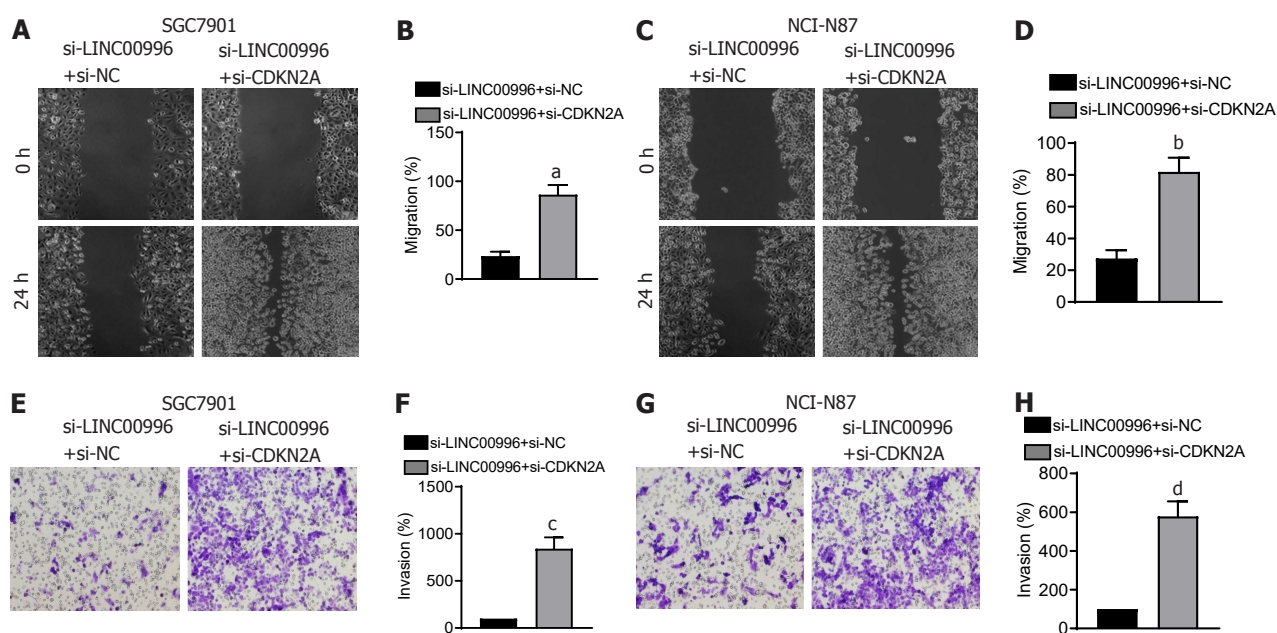


图 7 敲降CDKN2A逆转敲降LINC00996对胃癌细胞迁移与侵袭的抑制作用。A-D: 划痕法检测两组SGC7901(A和B)和NCI-N87(C和D)细胞迁移, $n = 3$, ^a $P < 0.01$, ^b $P < 0.01$ vs si-LINC00996+si-NC组; E-H: Transwell法检测两组SGC7901(E和F)和NCI-N87(G和H)细胞侵袭, $n = 3$, ^c $P < 0.01$, ^d $P < 0.01$ vs si-LINC00996+si-NC组。

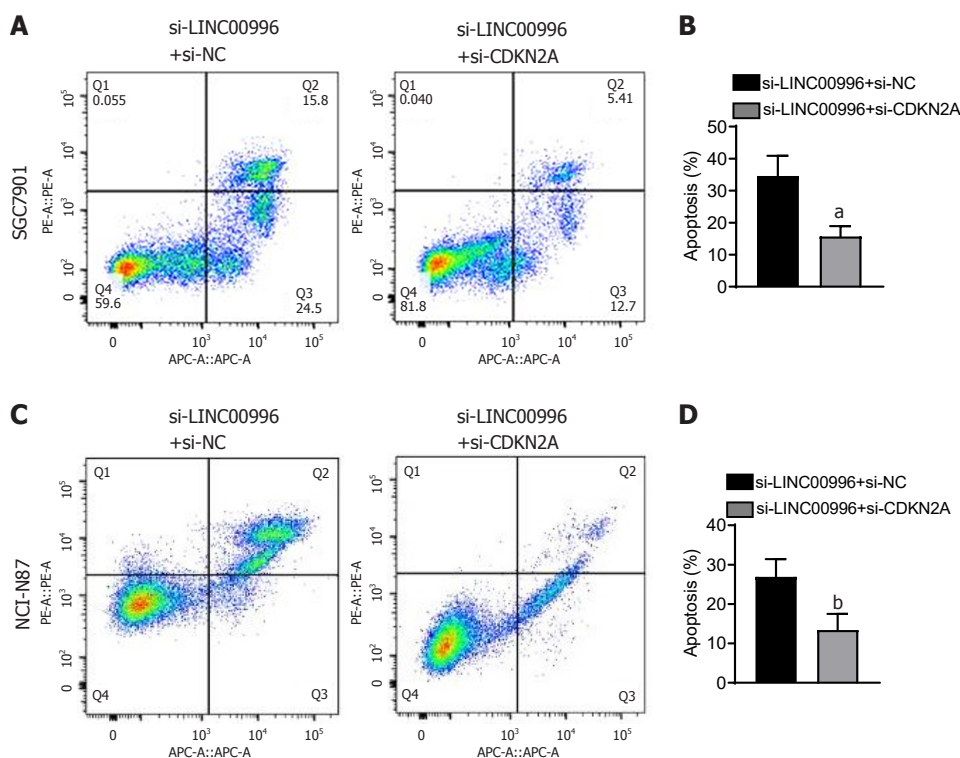


图 8 敲降CDKN2A逆转敲降LINC00996诱导的胃癌细胞凋亡。A-B: 流式细胞术法检测两组SGC7901细胞凋亡, $n = 3$, ^a $P < 0.01$ vs si-LINC00996+si-NC组; C-D: 流式细胞术法检测敲降两组NCI-N87细胞凋亡, $n = 3$, ^b $P < 0.01$ vs si-LINC00996+si-NC组。

瘤蛋白磷酸化降低, 抑制细胞周期由G1期向S期转化, 导致细胞增殖降低。另外, 上调CDKN2A能抑制多种肿瘤细胞迁移与侵袭并诱导其凋亡^[17,18]。本研究结果也显示, 敲降LINC00996在上调CDKN2A的同时, 伴随着下调cyclin D1, 胃癌细胞G1期进入S期受阻和增殖受到抑制,

且抑制细胞迁移与侵袭, 同时胃癌细胞中Bax表达上调, 而Bcl-2表达下调, Caspase 3剪切, 细胞凋亡增多。拒此推测, 敲降LINC00996抑制胃癌细胞增殖、细胞周期运行、迁移和侵袭并促凋亡可能与上调CDKN2A表达有关。为证明这样假设, 本研究通过共转si-LINC00996+si-

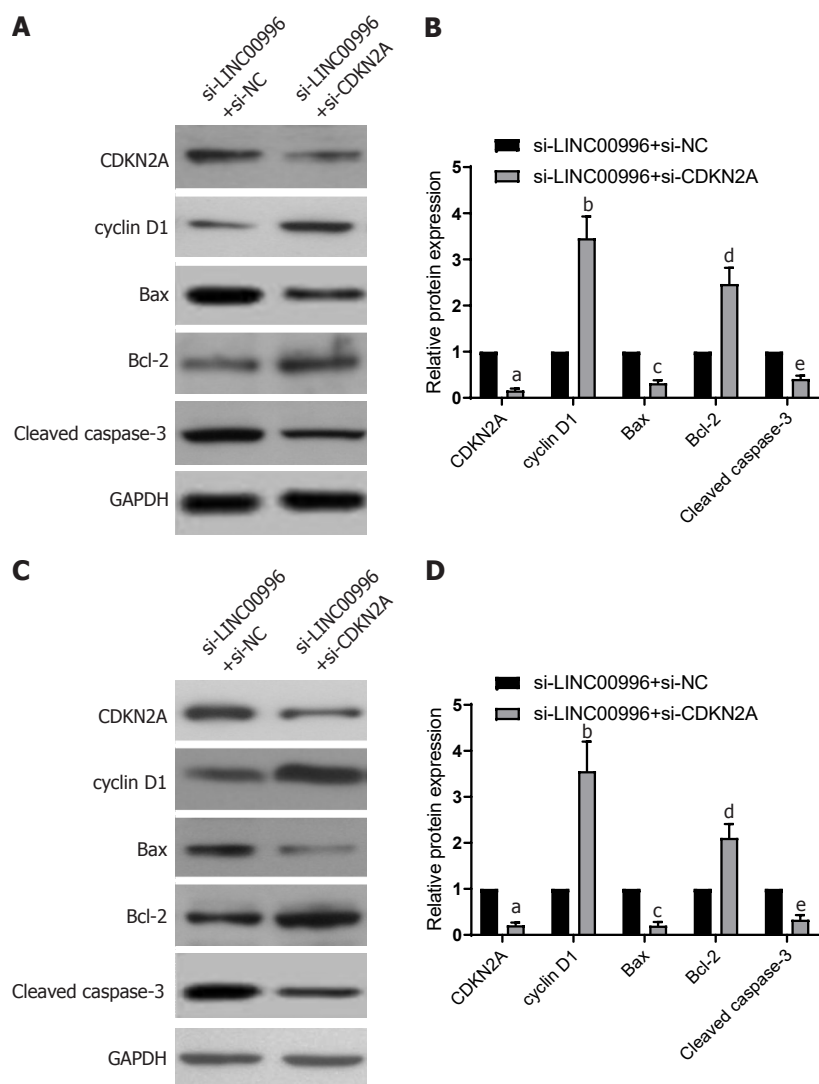


图 9 si-LINC00996+si-NC组与si-LINC00996+si-CDKN2A组胃癌细胞中CDKN2A、cyclin D1、Bax、Bcl-2和Cleaved caspase-3表达情况。A-B: Western blot法检测两组SGC7901细胞中CDKN2A、cyclin D1、Bax、Bcl-2和Cleaved caspase-3表达, $n = 3$, (aP , bP , cP , dP , eP) <0.01 vs si-LINC00996+si-NC组; C-D: Western blot法检测两组NCI-N87细胞中CDKN2A、cyclin D1、Bax、Bcl-2和Cleaved caspase-3表达, $n = 3$, (aP , bP , cP , dP , eP) <0.01 vs si-LINC00996+si-NC组。CDKN2A: 细胞周期蛋白依赖性激酶抑制蛋白2A; cyclin D1: 周期蛋白D1; Bax: Bcl-2相关X蛋白; Bcl-2: B淋巴细胞瘤-2; Cleaved caspase-3: 劈开的半胱氨酸蛋白酶-3。

CDKN2A以下调CDKN2A表达, 结果说明下调CDKN2A能逆转敲降LINC00996对胃癌细胞的抗肿瘤效应, 提示LINC00996在胃癌中可通过调节CDKN2A发挥促癌作用。当然本研究依然存在一定的不足, 比如LINC00996是通过什么信号途径调节CDKN2A的表达的, 以及CDKN2A通过下游什么信号途径发挥生物学效应的; 另外, LINC00996是否还能通过其他信号途径在胃癌中发挥作用? 这些未知的信息仍需要大量研究来探索。

4 结论

综上所述, 本研究发现LINC00996在胃癌中表达上调, 且其表达量与淋巴结转移、TNM分期较高以及淋巴管血管侵袭有关, 敲降LINC00996能抑制胃癌细胞增殖、迁移与侵袭并促进凋亡, 另外敲降LINC00996的功能可能

与上调CDKN2A有关。另外, 本研究还提示LINC00996可能为胃癌的潜在分子靶标, 且敲降LINC00996可能为胃癌今后诊治的潜在策略。

文章亮点

实验背景

长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)在肿瘤的发生和进展中发挥重要作用, 但其种类和数量繁多, 需要筛选和鉴别出功能性lncRNA, 并研究其调控肿瘤进展的作用机制。

实验动机

长基因间非蛋白编码RNA 996(long intergenic non-protein

coding RNA 996, LINC00996)是一种新近鉴定的lncRNA, 在多种肿瘤类型中具有抑制或促进癌症发展的功能, 而其在胃癌中的作用和机制尚不清楚。

实验目标

探索LINC00996在胃癌中的生物学功能及机制。

实验方法

通过生物信息学法和临床样本检测LINC00996在胃癌中表达, 用细胞学实验检测敲降LINC00996对胃癌细胞活性、增殖、细胞周期、凋亡、迁移与侵袭及凋亡相关蛋白的影响, 并分析其与细胞周期蛋白依赖性激酶抑制蛋白2A(cyclin-dependent kinase inhibitor 2A, CDKN2A)的关系。

实验结果

LINC00996在胃癌中上调表达, 其与总生存期较短、淋巴结转移、TNM分期较高以及淋巴管血管侵袭有关。敲降其表达可能通过上调CDKN2A来发挥抑制胃癌细胞增殖、细胞周期运行、迁移与侵袭。

实验结论

LINC00996在胃癌中发挥促癌作用。

展望前景

LINC00996可能是胃癌诊断与不良预后的潜在标记物, 靶向LINC00996也可能是胃癌治疗的潜在策略。

5 参考文献

1 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]
2 Machlowska J, Baj J, Sitarz M, Maciejewski R, Sitarz R. Gastric Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Classification, Genomic Characteristics and Treatment Strategies. *Int J Mol Sci* 2020; 21 [PMID: 32512697 DOI: 10.3390/ijms21114012]
3 Thrift AP, El-Serag HB. Burden of Gastric Cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18: 534-542 [PMID: 31362118 DOI: 10.1016/j.cgh.2019.07.045]
4 Guan WL, He Y, Xu RH. Gastric cancer treatment: recent progress and future perspectives. *J Hematol Oncol* 2023; 16: 57 [PMID: 37245017 DOI: 10.1186/s13045-023-01451-3]
5 Zeng Y, Jin RU. Molecular pathogenesis, targeted therapies, and

future perspectives for gastric cancer. *Semin Cancer Biol* 2022; 86: 566-582 [PMID: 34933124 DOI: 10.1016/j.semcancer.2021.12.004]
6 布力布·吉力斯汉, 赛福丁·柯尤木, 刘春晖, 王培红. 长链非编码RNA核富集转录子1对胃癌SGC7901细胞迁移、侵袭、自噬的影响及机制研究. *陕西医学杂志* 2023; 52: 1749-1753 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-7377.2023.12.027]
7 Xing C, Sun SG, Yue ZQ, Bai F. Role of lncRNA LUCAT1 in cancer. *Biomed Pharmacother* 2021; 134: 111158 [PMID: 33360049 DOI: 10.1016/j.biopha.2020.111158]
8 Shen Z, Li X, Hu Z, Yang Y, Yang Z, Li S, Zhou Y, Ma J, Li H, Liu X, Cai J, Pu L, Wang X, Huang Y. Linc00996 is a favorable prognostic factor in LUAD: Results from bioinformatics analysis and experimental validation. *Front Genet* 2022; 13: 932973 [PMID: 36118847 DOI: 10.3389/fgene.2022.932973.eCollection]
9 Ge H, Yan Y, Wu D, Huang Y, Tian F. Potential role of LINC00996 in colorectal cancer: a study based on data mining and bioinformatics. *Oncotargets Ther* 2018; 11: 4845-4855 [PMID: 30147336 DOI: 10.2147/OTT.S173225]
10 Zhou S, Fang J, Sun Y, Li H. Integrated Analysis of a Risk Score System Predicting Prognosis and a ceRNA Network for Differentially Expressed lncRNAs in Multiple Myeloma. *Front Genet* 2020; 11: 934 [PMID: 33193574 DOI: 10.3389/fgene.2020.00934]
11 Cai Z, Tang B, Chen L, Lei W. Mast cell marker gene signature in head and neck squamous cell carcinoma. *BMC Cancer* 2022; 22: 577 [PMID: 35610596 DOI: 10.1186/s12885-022-09673-3]
12 Park JY, Herrero R. Recent progress in gastric cancer prevention. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2021; 50-51: 101733 [PMID: 33975687 DOI: 10.1016/j.bpg.2021.101733]
13 Zeng T, Jiang S, Wang Y, Sun G, Cao J, Hu D, Wang G, Liang X, Ding J, Du J. Identification and validation of a cellular senescence-related lncRNA signature for prognostic prediction in patients with multiple myeloma. *Cell Cycle* 2023; 22: 1434-1449 [PMID: 37227248 DOI: 10.1080/15384101.2023.2213926]
14 Knudsen ES, Kumarasamy V, Nambiar R, Pearson JD, Vail P, Rosenheck H, Wang J, Eng K, Bremner R, Schramek D, Rubin SM, Welm AL, Witkiewicz AK. CDK/cyclin dependencies define extreme cancer cell-cycle heterogeneity and collateral vulnerabilities. *Cell Rep* 2022; 38: 110448 [PMID: 35235778 DOI: 10.1016/j.celrep.2022.110448]
15 Safwan-Zaiter H, Wagner N, Wagner KD. P16INK4A-More Than a Senescence Marker. *Life (Basel)* 2022; 12: 1332 [PMID: 36143369 DOI: 10.3390/life12091332]
16 Knudsen ES, Witkiewicz AK, Rubin SM. Cancer takes many paths through G1/S. *Trends Cell Biol* 2023 [PMID: 37953123 DOI: 10.1016/j.tcb.2023.10.007]
17 Shi WK, Li YH, Bai XS, Lin GL. The Cell Cycle-Associated Protein CDKN2A May Promotes Colorectal Cancer Cell Metastasis by Inducing Epithelial-Mesenchymal Transition. *Front Oncol* 2022; 12: 834235 [PMID: 35311137 DOI: 10.3389/fonc.2022.834235]
18 Liu Y, Guo W, Hong SL. Aerobic exercise mitigates hippocampal neuronal apoptosis by regulating DAPK1/CDKN2A/REDD1/FoxO1/FasL signaling pathway in D-galactose-induced aging mice. *FASEB J* 2023; 37: e23205 [PMID: 37768886 DOI: 10.1096/fj.202300847RR]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



1 投稿总则

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

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

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

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

1.5 收录 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、《中文科技期刊数据库(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、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸用μmol/L; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 国际代号应规范标识, 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5

周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位 IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把 1×10^{-3} g与 5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg·d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月应为15 d; 15克应为15 g; 10%福尔马林应为40 g/L甲醛; 95%酒精应为950 mL/L乙醇; 5% 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

