

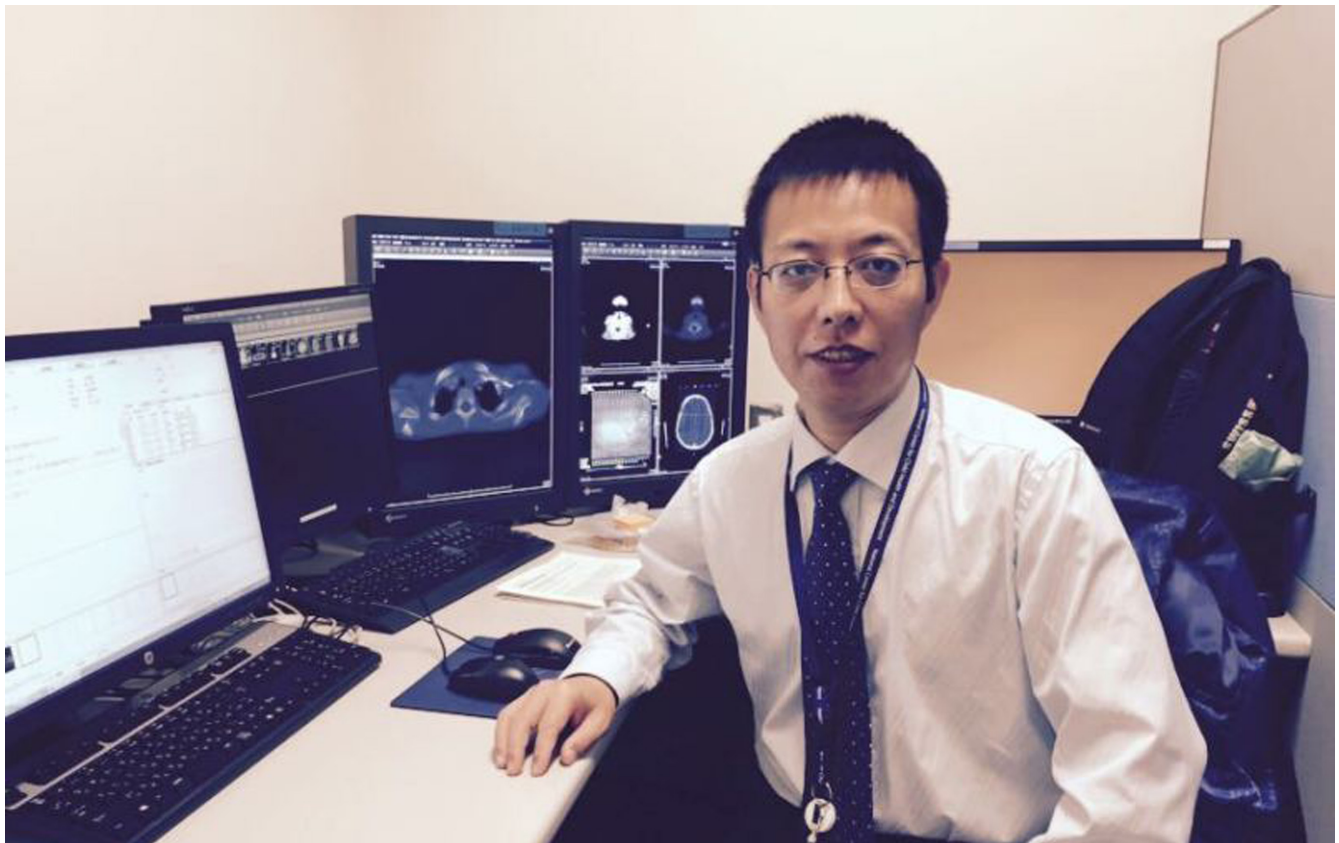
ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2022年6月28日 第30卷 第12期 (Volume 30 Number 12)



12 / 2022

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

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

述评

- 511 雌激素-肠道菌群相互作用与肠易激综合征
蒋凤茹, 杭露, 周盐, 冯雅, 袁建业

临床研究

- 521 红外线局部照射联合皮肤再生医疗技术治疗开腹胃肠外科术后切口感染效果及对IL-4/IL-13/STAT6信号通路影响
马柏英, 傅旭堂, 陈芑芑, 李肃
- 529 一家肿瘤专科医院胃肠外科非计划再次手术78例回顾性分析
金博, 赵为民, 孟涛, 王海江

文献综述

- 535 酒精性肝病的研究进展
曾赏, 李三强, 李前辉
- 541 妊娠期急性胰腺炎研究进展
张国福, 于先强, 胡悦朋, 杨琦, 李维勤
- 547 创伤失血性休克肠屏障功能损伤机制及防治的研究进展
陈方, 储诚南, 丁威威

消息

- 520 《腹痛的诊断、鉴别诊断与治疗》书讯
534 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
540 《世界华人消化杂志》正文要求
554 《世界华人消化杂志》外文字符标准

封面故事

郭万亮, 主任医师, 教授, 医学博士, 博士生导师, 苏州大学附属儿童医院影像科副主任, 从事胰胆管合流异常临床与基础研究, 包括胰胆管合流异常的MRCP成像技术、MSCT胰胆管成像技术、MR动态增强胰胆管成像技术、一站式MR技术、深度学习技术及影像组学研究. 主持国家自然科学基金面上项目1项和多项省市级科研项目, 发表40余篇SCI论文.

本期责任人

编务 张砚梁; 送审编辑 张砚梁; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇;
形式规范审核编辑部主任 郭旭; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创刊 1993-01-15

改刊 1998-01-25

出版 2022-06-28

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>

编辑部

王金磊, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

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

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wcjd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

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

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

制作

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

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

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

特别声明

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

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2022 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.



Contents

Volume 30 Number 12 June 28, 2022

EDITORIAL

- 511 Estrogen-gut microbiota interactions and irritable bowel syndrome
Jiang FR, Hang L, Zhou Y, Feng Y, Yuan JY

CLINICAL RESEARCH

- 521 Local infrared radiation combined with skin regenerative medical technology for treatment of incision infection after open gastrointestinal surgery: Efficacy and influence on IL-4/IL-13/STAT6 signaling pathway
Ma BY, Fu XT, Chen PP, Li S
- 529 Retrospective analysis of 78 cases of unplanned reoperation after gastrointestinal surgery in an oncology hospital
Jin B, Zhao WM, Meng T, Wang HJ

REVIEW

- 535 Progress in research of alcoholic liver disease
Zeng S, Li SQ, Li QH
- 541 Progress in research of acute pancreatitis in pregnancy
Zhang GF, Yu XQ, Hu YP, Yang Q, Li WQ
- 547 Mechanisms and prevention of intestinal barrier function damage in traumatic hemorrhagic shock
Chen F, Chu CN, Ding WW

COVER

Editor-in-Chief of *World Chinese Journal of Digestology*, Wan-Liang Guo, Chief Physician, Professor, Ph.D, Ph.D Supervisor, Department of Radiology, Children's Hospital of Soochow University, No. 92 Zhongnan Street, Suzhou Industrial Park, Suzhou 215025, Jiangsu Province, China. gw1333333@163.com

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

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

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date June 28, 2022

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: bjpgoffice@wjgnet.com
<https://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

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

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue
 RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2022 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.

雌激素-肠道菌群相互作用与肠易激综合征

蒋风茹, 杭露, 周盐, 冯雅, 袁建业

蒋风茹, 杭露, 周盐, 冯雅, 袁建业, 上海中医药大学附属龙华医院/脾胃病研究所 上海市 200032

蒋风茹, 2021级硕士研究生, 主要研究方向是中医药防治功能性胃肠病。

作者贡献分布: 本文由蒋风茹主要执笔撰写初稿; 周盐、冯雅、杭露协助查阅资料并参与部分撰写; 袁建业选题、制订写作提纲并审核修改文稿。

通讯作者: 袁建业, 研究员, 200032, 上海市徐汇区宛平南路725号, 上海中医药大学附属龙华医院/脾胃病研究所. yuanjianye@hotmail.com

收稿日期: 2022-04-02

修回日期: 2022-04-26

接受日期: 2022-05-25

在线出版日期: 2022-06-28

Estrogen-gut microbiota interactions and irritable bowel syndrome

Feng-Ru Jiang, Lu Hang, Yan Zhou, Ya Feng, Jian-Ye Yuan

Feng-Ru Jiang, Lu Hang, Yan Zhou, Ya Feng, Jian-Ye Yuan, Institute of Digestive Diseases, Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China

Corresponding author: Jian-Ye Yuan, Researcher, Institute of Digestive Diseases, Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, No. 725 South Wanping Road, Xuhui District, Shanghai 200032, China. yuanjianye@hotmail.com

Received: 2022-04-02

Revised: 2022-04-26

Accepted: 2022-05-25

Published online: 2022-06-28

Abstract

Irritable bowel syndrome (IBS) is a common functional gastrointestinal disorder with a complex pathogenesis that has a serious impact on the quality of life of patients. Abnormal visceral sensation, disordered gut motility, dysregulated immunity, and damaged intestinal barrier are thought to be involved in the pathogenesis of IBS. Female

predisposition to IBS strongly suggests that sex hormones such as estrogen are involved in the development of IBS. In addition, dysbiosis of the intestinal flora is closely related to IBS. The interaction between estrogen and gut microbiota in IBS has not been fully elucidated. This review summarizes and evaluates the progress of related studies. Based on the new findings and shortcomings of current studies, we discuss the directions and issues that need to be resolved in future research.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Estrogen; Gut microbiota; Irritable bowel syndrome

Citation: Jiang FR, Hang L, Zhou Y, Feng Y, Yuan JY. Estrogen-gut microbiota interactions and irritable bowel syndrome. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2022; 30(12): 511-520

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i12/511.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i12.511>

摘要

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是临床常见的一种功能性胃肠病,其发病机制比较复杂,严重影响患者的生活质量。目前认为IBS发病机制主要涉及内脏感觉异常、肠道动力紊乱、免疫失调及肠道屏障损伤等。因IBS发病存在女性偏倚,强烈提示雌激素等性激素参与IBS的发生发展。此外,肠道菌群失调与IBS密切相关。雌激素和肠道菌群如何相互影响参与IBS尚未被完全阐释。本文对当前相关研究进展进行述评。在梳理新发现和研究不足的基础上,探讨今后的研究方向和需要注意的问题。

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 雌激素; 肠道菌群; 肠易激综合征

核心提要: 肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)存在明显的性别差异, 发病以女性占主导, 强烈提示雌激素等性激素与IBS密切相关. 肠道菌群的变化可以影响IBS的发生与发展. 雌激素和肠道菌群可相互影响在IBS发病中发挥作用.

文献来源: 蒋风茹, 杭露, 周盐, 冯雅, 袁建业. 雌激素-肠道菌群相互作用与肠易激综合征. 世界华人消化杂志 2022; 30(12): 511-520

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i12/511.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i12.511>

0 引言

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种以腹痛、腹胀、伴排便习惯和粪便性状改变为主要临床表现, 呈持续或间歇发作的常见功能性肠病^[1]. 据流行病学调查显示, IBS正成为世界范围内常见的功能性肠病, 全球患病率高达10%-20%^[2]. 目前国际上对IBS的诊断主要采取罗马III、IV两种标准. 罗马IV标准将IBS分为四种亚型: 腹泻型IBS(IBM with predominant diarrhea, IBM-D)、便秘型IBS(IBM with predominant constipation, IBM-C)、混合型IBS(IBM with mixed bowel habits, IBM-M)、未确定型IBS(IBM unclassified, IBM-U)^[3]. IBS病情反复、病程迁延, 严重影响患者的工作和生活. IBS的病理生理机制复杂, 且尚未被完全阐明, 可能与内脏超敏反应、胃肠动力紊乱、脑肠互动异常、肠道微生物改变、免疫失调等有关^[4]. 值得注意的是, IBS存在明显的性别差异, 男女患病比约为1:2, 且女性容易表现为IBM-C, 而男性容易表现为IBM-D^[5,6]. 这强烈提示雌激素等性激素可能与IBS有关. 此外, 已有大量研究证实肠道菌群失调与IBS关系密切^[7]. 雌激素与肠道菌群相互作用已在相关研究领域受到广泛关注. 本文对雌激素和肠道菌群相互作用参与IBS的相关研究进展进行述评, 以期今后更好地治疗IBS提供新思路.

1 雌激素及雌激素受体

1.1 雌激素 雌激素系一类固醇激素, 主要由卵巢、胎盘和肾上腺皮质产生, 小部分由大脑、皮肤生成^[8], 亦可在外周组织如脂肪、肝脏中转换合成, 是人类和其它动物体内最重要的激素之一. 年龄、性别和健康状况都是决定人体雌激素水平的关键因素^[9]. 男性体内雌激素的产生主要依赖于性腺外靶器官组织^[10].

人体中以天然雌激素形式存在的主要是雌酮(estrone, E1)、雌二醇(estradiol, E2)、雌三醇(estriol, E3)及部分结合雌激素^[11]. 其中E2发挥主要生物学效应. E2主要由卵巢和胎盘产生, 小部分可由肾上腺和男性睾丸

生成, 被认为是生物学代谢活性最强的雌激素^[12].

雌激素可通过与不同受体结合, 经自分泌或旁分泌机制发挥不同生物学效应, 对人体健康产生有利或有害的双重影响^[12,13]. 雌激素除了可以调节生殖系统功能外, 对内分泌系统、心血管系统、骨骼生长发育系统、神经系统及胃肠系统都发挥重要调节作用^[12,14].

1.2 雌激素受体 雌激素受体(estrogen receptor, ER)存在于细胞膜、细胞核、细胞质和线粒体中^[12]. ER有三种亚型, 分别是核雌激素受体 α (estrogen receptor α , ER α)、核雌激素受体 β (estrogen receptor β , ER β)和膜受体G蛋白偶联雌激素受体1(G protein-coupled estrogen receptor 1, GPER1)又称GPR30. ER α 、ER β 结构相似但组织分布不完全相同, ER α 主要在女性生殖系统中表达, 而ER β 在各种不同类型的组织和细胞中均有表达, 虽然二者均存在于胃肠道上皮细胞、血管内皮和免疫细胞中, 但在女性体内的表达高于男性^[13,15]. GPR30属于具有高亲和力和、最敏感的单一结合位点雌激素受体, 可与各种类型的雌激素结合. 雌激素通过与ERs结合发挥其生物学效应^[16], 对机体生殖系统、中枢神经系统、肝脏、肠和认知和新陈代谢等生理活动进行调节^[17,18]. 雌激素与ER α 和ER β 结合发挥长期、缓慢的经典基因组效应^[19,20]; 而与GPR30结合后激活丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK)、磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)、Src激酶和G蛋白等成分经第二信使系统引发快速的非基因组效应^[21,22].

雌激素在不同部位或不同状态下发挥不同作用, 可能与这些部位ER α 、ER β 和GPR30表达水平及雌激素浓度不同, 或与不同状态下雌激素作用平衡方式改变有关.

2 雌激素及其受体与IBS的关系

2.1 IBS的性别差异 研究发现, IBS女性患病率高于男性^[6]. IBS女性患者发病率随年龄增长而稳步下降; 但男性IBS患者发病率则相对稳定; 女性IBS患者更容易出现腹痛、腹胀、便秘, 男性IBS患者则容易表现为腹泻^[23]. 此外, 男性与女性IBS患者腹痛的程度和持续时间上存在显著差异^[24]. 值得注意的是, 女性在月经周期、育龄期、妊娠期、或绝经期的激素状态与IBS症状严重程度呈现一定相关性^[25]. 雌激素除了参与胃肠道运动功能的调节, 还与肠黏膜免疫的激活和内脏感觉异常等IBS病理机制密切相关^[26].

2.2 雌激素参与IBS的病理生理机制

2.2.1 脑-肠轴调节异常: 中枢神经系统(central nervous system, CNS)、自主神经系统(autonomic nervous system, ANS)和肠神经系统(enteric nervous system, ENS)形成互动环路, 构成脑-肠轴^[27]. 雌激素通过刺激CNS-ANS-ENS

信号传导, 释放神经递质或脑肠肽(5-羟色胺、P物质等)刺激胃肠道引起内脏感觉异常或动力紊乱^[28]。5-羟色胺(hydroxytryptamine, 5-HT)是脑肠间信息传递的重要神经递质, 5-HT水平与IBS肠道敏感性和胃肠功能紊乱密切相关^[29]。李天津等^[30]研究发现雌、孕激素可使大鼠5-HT₃受体mRNA表达降低, 推测女性IBS患者雌激素等性激素可减少5-HT₃受体在胃肠中的表达, 减轻内脏高敏感性和结肠收缩。此外, 有研究发现^[31]卵巢切除术(ovariectomy, OVX)可促进IBS动物模型的脊髓背角P物质表达, 调节迷走神经传入神经元对P物质的反应性, 从而调节痛觉机制。以上研究表明雌激素可能参与调节5-HT、P物质介导的脑-肠轴功能。亦有临床证据发现, 雌激素可直接激活位于脑-肠轴的雌激素受体, 致使沿脑-肠轴的外周和中枢敏化, 影响胃肠运动和内脏敏感^[32], 从而参与IBS的发生发展。

2.2.2 内脏敏感性改变: 脑成像显示, 与男性IBS患者相比, 女性IBS患者的杏仁核、蓝斑区等回路的敏感阈值更低。临床研究发现^[33], 经期女性卵巢雌激素水平下降, 出现的胃肠道症状比月经周期的卵泡期、排卵期、黄体期更严重; 且IBS患者在经期的直肠敏感阈值明显低于其它月经期^[34]。有趣的是, 育龄期女性雌激素水平升高可改善IBS症状, 绝经后女性采用雌激素替代疗法反而加重IBS症状, 二者出现截然相反的结果可能与自主神经功能状态有关^[35]。Tillisch等人^[36]发现, 与男性IBS患者相比, 女性IBS患者表现出交感神经系统激活降低而副交感神经系统激活增强。

Bi等^[37]研究发现与野生型(wild type, WT)大鼠相比, 雌性血清素转运蛋白敲除(serotonin reuptake transporter knockout, SERTKO)大鼠存在明显的内脏高敏感性, 粪便颗粒排出量显著增加, 结肠5-HT浓度升高, 5-HT_{1B}、5-HT_{3A}等受体表达水平升高, 提示雌激素可能通过5-HT能系统参与内脏超敏反应(visceral hypersensitivity, VH)和胃肠道动力障碍。陈瑜等^[38]研究发现雌鼠内脏敏感性较雄鼠高, 血清雌激素水平与IBS雌鼠腹外斜肌对结肠扩张(colorectal distension, CRD)刺激反应成正相关, 且OVX大鼠的内脏敏感性比高雌激素大鼠低, 表明雌激素升高可以增强直肠感觉敏感性。与之一致的, 有研究发现^[39]OVX大鼠应用雌激素替代疗法后对CRD的反应性增加。有趣的是, 也有研究显示^[40]OVX小鼠腹部、下肢表现持续的痛觉亢进状态, 给予外源性雌激素症状得以逆转。临床和动物实验数据表明雌激素具有诱导痛觉过敏和镇痛反应的双重作用^[41]。

雌激素可通过外周和中枢神经调节机制改变IBS患者内脏敏感性, 主要是脊髓中枢和自主神经两条通路。在介导应激、焦虑、疼痛的下丘脑、杏仁核、灰质

等脑区皮质存在大量雌激素受体, ER β mRNA在处理接收痛觉过敏的背根神经节(dorsal root ganglion, DRG)中广泛分布^[42]。ER β 是脑胚胎发育主要雌激素受体, 调控DRG浅层的神经元形态和分化, 通过减弱阿片受体作用来调控外周和内脏痛。雌激素能增加海马区神经元N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDA受体)介导的突触电位变化, NMDA受体与躯体和内脏痛有关, 雌激素可增强脊髓背角NMDA受体表达^[43]。OVX动物被给予ER α 激动剂后增强了对结肠扩张的敏感性, 表明脊髓ER α 参与调节内脏感觉^[44]。以上均说明雌激素可通过脊髓中枢通路介导VH。此外, 研究发现雌激素受体在外周神经广泛分布, 雌激素可能作用于外周运动神经及效应器等区域调控内脏感觉, 以上均表明雌激素很可能通过作用于外周神经传导通路影响IBS发生发展。

2.2.3 胃肠运动功能障碍: 胃肠动力异常是IBS发生的重要病理生理基础。胃肠运动的调节由神经系统、胃肠道Cajal间质细胞(cajal mesenchymal cells, ICC)、平滑肌细胞协调完成。雌激素或非选择性雌激素受体激动剂17 β -雌二醇可抑制CNS区域及胃肠道电压门控钾离子通道, 从而抑制肠道平滑肌收缩延缓胃肠运动^[45], 参与IBS的发生发展。

Gonenne等^[46]在研究中发现, 给予绝经期女性雌激素、孕激素、雌孕激素联合治疗, 发现相较于加快结肠运动的孕激素, 单独使用雌激素或联合使用雌孕激素, 结肠运动不明显。提示雌激素可能抑制结肠运动。有趣的是, 健康绝经后女性, 在短期补充或暂停雌激素时结肠转运未受影响, 提示雌激素对胃肠道运动的调控可能受激素暴露剂量和作用时间的影响。

刘红霞等^[47]通过慢性束缚浸水实验诱导小鼠IBS模型, 分别给予不同性激素处理, 发现雌激素组小鼠的结肠肌条收缩程度降低, 一氧化氮(nitric oxide, NO)含量较模型组和雌孕激素组均升高。提示雌激素可能通过促进NO合成与分泌抑制束缚浸水增加的结肠肌条收缩。亦有研究发现OVX大鼠给予E2, 大鼠神经元NO合成酶(nitric oxide synthase, NOS)及受体表达均升高^[48]。NO通过激活鸟苷酸环化酶生成环状鸟苷酸(cyclic guanosine monophosphate, CGMP), 介导平滑肌松弛, 对胃肠道运动起抑制作用^[49]。雌激素可经NO通路调节胃肠道动力。

3 肠道菌群

正常人体消化道内寄居着数万亿的微生物, 主要包括细菌、病毒、真核生物等, 这类微生物统称为肠道菌群。人体中的肠道菌群主要分为四大类: 分别为厚壁菌门、拟杆菌门、变形菌门和放线菌门^[50]。肠道菌群参与机体消化吸收、新陈代谢, 影响机体炎症发生与免疫调节,

影响大脑发育和调节情绪, 对宿主发挥着复杂而有益的作用^[51]. 肠道菌群易受饮食、感染、应激、抗生素等影响. 菌群的组成变化或功能紊乱被称为肠道菌群失调. 细菌发生易位可改变肠道上皮通透性, 诱发炎症, 引起局部和全身免疫反应^[52]. 越来越多的研究发现, 菌群失调与IBS密切相关.

4 肠道菌群失调参与IBS的机制

4.1 肠道菌群失调影响内脏敏感性 肠道微生物可能通过神经元信号转导改变内脏敏感性. 临床研究发现^[53], IBS患者肠道菌群生物多样性降低, 梭状芽孢杆菌和双歧杆菌属减少, 肠杆菌科和乳酸菌科增多. 然而, 也有报道称IBS患者的粪便与黏膜样本中菌群多样性较低, 表现为拟杆菌门减少, 梭状芽孢杆菌为代表的厚壁菌门增加^[54]. 菌属种类与数目变化的不一致, 推测可能与IBS亚型不同有关. IBS患者厚壁菌门/拟杆菌门(Firmicutes:Bacteroidetes, F:B)比例改变, 经益生菌治疗后腹痛、腹胀、内脏疼痛减轻^[55]. 动物研究发现^[56], 鼠李糖乳杆菌单独或与益生元联合降低应激诱导的大鼠模型内脏敏感性. 无菌小鼠对疼痛敏感性增加, 肠道微生物移植于无菌小鼠可改善此症状; 将IBS患者粪便移植到无菌大鼠会引起VH^[57].

4.2 肠道菌群失调影响胃肠动力 肠道菌群可影响肠道的运动功能. 微生物群对结肠运动的调节可能取决于上皮细胞的Toll样受体(toll-like receptors, TLRs)、NOD样受体(NLRs)^[58]. 特定细菌如拟杆菌可改变参与平滑肌功能和神经传递基因的表达; 大肠杆菌可溶性因子和脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)直接刺激平滑肌增强结肠收缩力^[59].

4.3 肠道菌群失调影响肠道屏障功能 肠道黏膜屏障由肠道微生物和宿主免疫细胞调节. 越来越多证据表明, 肠道微生物多样性组成或功能破坏时, 肠道屏障完整性和通透性改变, 引起免疫反应, 参与IBS发生^[60]. 肠道细菌代谢产物氢气、短链脂肪酸(short chain fatty acid, SCFAs)等影响肠道通透性^[61].

4.4 肠道菌群失调影响免疫炎症反应 有研究发现^[62], IBS患者存在低度肠道黏膜炎症, 感染后IBS患者小肠细菌过度生长, 肠道微生物多样性改变, 引起全身性炎症反应. 感染后IBS患者肠道黏膜活检肥大细胞增多, 肥大细胞通过TLRs表达调节先天免疫, IBS患者TLR-4、TLR-5表达水平较健康人高^[63]. 肠道菌群失调可能影响免疫活化促使IBS肠道炎症.

5 雌激素与肠道菌群相互作用参与IBS

5.1 肠道菌群影响雌激素参与IBS 雌激素已被证明可以

激活中枢和外周神经系统的神经元, 调节内脏痛觉反应^[64]. ER α 和ER β 能调节感觉神经元活动、参与伤害感受器信号传导调节内脏疼痛反应^[65,66], 在IBS诱导的小鼠内脏过敏模型中发挥镇痛作用^[67]. Tramullas等^[68]研究发现OVX在常规小鼠中诱导VH, 且VH随啮齿动物雌激素水平波动而变化; 但无菌小鼠则不然, 对无菌小鼠行OVX不导致VH. 提示OVX诱导的VH依赖于肠道微生物群驱动. 补充E2可改善OVX诱导的常规小鼠内脏敏感性升高.

未结合的雌激素经肝肠循环进入血液, 与ER α 、ER β 结合影响宿主雌激素水平^[69]. 肠道微生物群能通过微生物衍生的 β -葡萄糖醛酸酶(glucuronidase, GUS)将分泌到胆汁中的结合雌激素重新激活成E1和E2. 肠道微生物群代谢雌激素, 然后通过作用于远端部位的ER α 、ER β 引发下游基因激活触发细胞信号级联反应发挥基因组效应^[70], 影响VH. 因此, 肠道菌群可能通过影响雌激素水平和雌激素受体表达介导内脏痛觉过敏参与IBS的发生发展.

ERs高度参与胃肠道运动的调节. GPER选择性受体激动剂(G-1)通过增加神经元型一氧化氮合酶(neuronal nitric oxide synthase, nNOS)表达刺激肠肌神经元NO产生, 后者在肠神经系统的神经肌肉接头处发挥抑制性神经递质作用, 影响胃肠道运动^[71]. Zielińska和Li等人^[67,72]研究发现, E2可通过雌激素受体影响G-1发挥抑制结肠运动的作用. Ravello等人^[71]报道ER α 表达增加抑制小鼠胃排空速度. 肠道微生物群中的瘤胃球菌、粪便杆菌属分泌GUS酶激活雌激素, 启动ERs, 经膜受体GPR30触发NO作用于nNOS影响胃肠动力, 参与IBS的发生发展. 但目前针对ER触发NO的作用机制尚不清楚, 有待进一步研究.

给避水应激(water avoidance stress, WAS)大鼠服用乳杆菌可显著降低其结肠黏膜肥大细胞数量, 但仅能降低雌鼠炎症细胞因子水平^[73]. 经反复WAS诱导的结肠微炎症模型大鼠对益生菌治疗反应也不同, 乳酸杆菌可有效治疗雌鼠, 但对雄鼠不起作用^[74]. 一项慢性束缚应激(chronic restraint stress, CRS)研究发现^[75], 雌性CRS组双歧杆菌种、毛螺菌科相对丰度较低, 乳杆菌目相对丰度增加. CRS小鼠经抗生素治疗后痛觉阈值下调. Gao等^[76]研究发现抗生素治疗后雌、雄CRS小鼠血清代谢物存在差异. CRS雌鼠与假无菌雌鼠相比, 代谢物中苯丙氨酸、酪氨酸和色氨酸的生物合成存在差异. 雌鼠血清代谢物变化主要涉及牛磺酸和亚牛磺酸以及色氨酸代谢, 其中色氨酸代谢变化最显著. 色氨酸是5-HT的前体, 参与结肠运动与内脏感觉调节. 基于CRS小鼠模型, 提示肠道微生物群影响雌激素引起血清代谢物改变调节痛觉过敏参与IBS. Johnson等^[77]研究发现, 雄性和雌性小鼠肠道免疫

表型存在差异, 进行抗生素处理后的微生物消耗仅对雌鼠产生自身免疫抑制, 表现为雌鼠的结肠促炎细胞因子表达水平显著降低. 提示肠道菌群可能与雌激素作用影响肠道免疫表型及微生物依赖的促炎反应参与IBS.

5.2 雌激素影响肠道菌群参与IBS 雌激素变化可引起肠道菌群变化, 参与IBS. 临床研究发现^[78], 绝经前与绝经后女性相比, 毛螺菌属和嗜胆菌属更为聚集, 革兰氏阴性菌水平升高, 厚壁菌门的代表乳酸杆菌浓度降低, F:B比值升高. 且绝经后女性拟杆菌属的丰度与体内的E1、E2及羟基化雌激素代谢物水平呈负相关^[79]. 双侧卵巢切除女性体内梭状芽孢杆菌丰度增加^[80]. 提示人体中雌激素水平变化会影响肠道微生物群丰度及组成. 人体雌激素水平变化主要影响梭状芽孢杆菌和瘤胃球菌丰度^[81], 有研究发现^[82]IBS患者中瘤胃球菌减少且IBS症状严重程度与梭状芽孢杆菌和普氏菌属的富集相关. 富含产乙酸和丙酸的乳杆菌属可刺激肠神经末梢释放5-HT加速结肠运动^[58]. 此外, 肠道微生物影响胆汁酸代谢^[74]. IBS-D患者红球菌属减少及胆汁酸代谢改变与内脏超敏反应相关^[82]. 目前IBS病人中雌激素变化引起肠道菌群变化的直接证据还不多. 推测雌激素很有可能通过调节肠道菌群及其代谢产物参与IBS. 推测是基于以上非IBS患者人群中的发现, 但还缺乏在IBS患者中发现雌激素变化导致肠道菌群变化.

动物研究发现^[83-85], 双侧OVX引起小鼠肠道微生物生态失调, 变形杆菌及LPS生物合成降低, 厚壁菌丰度升高, 拟杆菌丰度降低. 在属水平上, 厚壁菌中的瘤胃球菌丰度升高. OVX对SCFAs浓度有显著影响, 可显著降低乙酸(acetic acid, AA)、丙酸(propionic acid, PA)、丁酸(butyric acid, BA)浓度, 其中丁酸盐和丙酸盐是减少肠道炎症并保持肠道屏障完整性的重要代谢产物^[86]. 17 β -雌二醇可诱导肠道微生物变化, 对雄性及OVX雌鼠补充E2治疗后, 拟杆菌、放线菌、变形菌丰度改变^[87], 肠道屏障保护细菌双歧杆菌相对丰度增加, 产生LPS及内毒素的变形杆菌显著减少^[88], 肠道通透性降低. 随着OVX给予从低到高的E2剂量, SCFA谱甲酸盐含量随E2升高而降低, 异丁酸含量随E2增加而升高, 其中异丁酸酯作为一种支链脂肪酸可影响肠道运动^[89]. 一项ER β 敲除(ER β KO)小鼠研究发现^[90], KO小鼠体内厚壁菌丰度降低, 肠上皮屏障完整性下降. Menon等^[91]的研究亦发现随着小鼠ER β 状态的不同, 变形杆菌门、拟杆菌门、厚壁菌门及乳酸杆菌会发生不同程度改变. Chen等人^[88]研究发现对大鼠长期使用共轭雌激素可对肠道GUS活性产生抑制作用, GUS活性降低与乳酸菌、链球菌丰度降低及红球菌科丰度增加显著相关, 雌激素通过肠肝循环直接影响肠道微生物的细菌代谢水平^[92]. 一项母婴分离

(maternal separation, MS)模型研究发现^[93]螺旋菌属及布劳氏菌属仅在雌鼠中减少. Park等人^[94]研究发现MS雌鼠链球菌、粘螺旋菌丰度降低, 孢子菌属相对丰度增加, 雌鼠的结肠运动情况与雄鼠不同. MS提高了雌性大鼠的IL-1 β 水平和犬尿氨酸/色氨酸(KYN/TRP)比值. 提示雌激素很有可能通过影响肠道微生物群组成及丰度影响炎症反应和TRP-KYN代谢途径影响肠道通透性及内脏敏感性参与IBS. 以上证据均提示雌激素很有可能通过影响肠道微生物群参与IBS, 但具体发病机制还有待进一步研究. 一项结合产前LPS注射、产后MS及给予慢性轻度应激的早期多因素生活逆境动物研究^[95]发现, 早期逆境模型雄鼠和雌鼠表现出不同的肠道微生物群组成, 雌鼠乳酸杆菌属和粘螺菌属相对丰度显著降低且雌鼠内脏敏感性低于雄鼠. 进一步研究发现, 多重逆境应激差异影响小鼠内侧前额叶皮层(medial prefrontal cortex, mPFC)基因表达, 表现为雌性基因表达上调和雄性基因表达下调. 提示雌激素可能与肠道菌群相互作用影响mPFC基因表达调节内脏敏感性参与IBS.

此外, 植物雌激素作为具有雌激素或抗雌激素活性的天然物质, 亦可影响肠道微生物多样性^[96]. 多酚类可抑制幽门螺杆菌和葡萄球菌等致病菌影响肠道微生物群的多样性^[97], 绝经后妇女食用大豆异黄酮等植物雌激素可增加有益革兰氏阳性菌双歧杆菌浓度改变绝经后妇女粪便细菌群落组成及结构, 抑制梭状芽孢杆菌生长^[98].

ER β 是结肠中最丰富的雌激素受体, 雌激素与ER β 结合可直接调节细菌的新陈代谢. 厚壁菌属如粪杆菌、乳球菌与结肠转运相关, 厚壁菌的一些成员可促进脂滴形成, 拟杆菌参与结肠动力改变, 它们可能是通过肠上皮细胞的TLRs等发挥作用的. 毛螺菌属可产生大量SCFAs调节机体免疫和炎症反应^[58]. ER β 可上调紧密连接蛋白和粘附分子表达, 调节上皮通透性. 拟杆菌丰度增加与肠道通透性及结肠促炎状态增强相关^[99]. 雌激素通过与细胞核中ER配体结合介导基因组效应, 引起基因组构象改变^[100]. 雌激素通过肠-脑-微生物轴作用于中枢和外周传导通路影响肠屏障通透性及免疫系统参与IBS^[100].

此外, 雌激素可通过影响细菌代谢及致病菌的毒性, 改变肠道微生物群组成及代谢, 丁酸盐可抑制肠上皮细胞NF- κ B激活, 诱导免疫细胞活化, 减缓炎症^[101]. 17 β -雌二醇影响树突状细胞的转化以产生IL-12和IFN- γ , 反过来激活促炎细胞因子, 由此产生的促炎环境改变肠道通透性, 导致肠道微生物群迁移到固有层中, 进一步加重炎症^[102]. IBS存在持续的低度黏膜生理炎症. 革兰氏阴性菌产生LPS通过肠壁转移到血液中, 引起长期低水平炎症. E2上调肠道保护酶碱性磷酸酶, 通过调节炎症通路

和降低病原菌的浓度减少LPS诱导的促炎信号发挥作用参与调节IBS肠道炎症微环境^[83]。

6 总结与展望

近年来在不同的疾病中雌激素与肠道菌群相互作用引起了人们的广泛关注,二者存在密切且复杂的相互作用机制,并与IBS发生存在潜在联系。有证据表明性别差异对人类微生物群有显著影响,随后便引入了“微性别组”概念。目前在临床研究中,多是对绝经后女性提供雌激素替代疗法,观察外源性雌激素与肠道微生物群的关系。雌激素与肠道菌群相互作用参与IBS的直接证据还比较少。大部分肠道微生物群组成的性别差异主要在动物研究中观察到。在动物实验中,二者关系的研究主要集中在雌激素如何影响肠道微生物群的丰度、组成、代谢产物以及肠道微生物群改变如何影响雌激素水平,进而驱动低雌激素或高雌激素疾病。研究的动物模型包括OVX模型、ER β KO模型等通过改变雌激素水平或影响雌激素受体观察肠道微生物菌群变化。均强烈提示雌激素与肠道菌群相互作用参与IBS。

肠道菌群可提供SCFAs和其它代谢物充当信号分子或代谢反应的底物,雌激素可通过肠道微生物群产生的GUS将分泌到胆汁中的结合雌激素再激活,重新与肠道上皮细胞或和其它组织中与不同类型的ERs结合发挥下游效应。ERs在大量组织及中枢和外周部位均有表达,雌激素又可在肠道微生物协同下,与ER结合通过肠-脑-微生物轴影响中枢、外周系统,调节肠道内脏敏感性、肠动力、免疫及炎症反应等参与IBS。

但我们也应注意到目前雌激素与肠道菌群关系的大部分研究都集中在实验动物中,啮齿动物的微生物群在属水平上存在显著差异,肠道菌群组成的性别差异也取决于所研究的物种和菌株。研究的结果可能与所选动物品系遗传背景、造模模型、雌激素应用剂量等有关,并且还存在着许多混杂因素。同一物种的微生物可能产生不同的代谢物,因此,与性激素的相互作用亦不同。目前存在的问题是动物肠道菌群存在性别差异,甚至同一动物的不同种群菌群组成亦不同。将动物研究结果直接用于人体可能还需要更严谨、更细化的设计。此外,研究发现男性和女性结肠ERs表达有差异,且IBS不同亚型之间结肠黏膜固有层肥大细胞中GPER表达不同,启动的膜通路不同,雌激素不同受体之间存在相互干扰的可能性。此外,肠道不同的菌株对ERs的敏感性不同。目前的研究还没有针对IBS某一特定亚型或肠道微生物某一特定菌株进行研究,在未来可以对雌激素与特定菌株和特定IBS亚型进行更细致的研究。

值得注意的是,OVX后单独进行E2处理也并不能完

全模仿卵巢完整大鼠的肠道微生物群落特征。因此,谨慎的做法是研究更广泛的E2剂量,联合激素疗法,替代给药途径以及设计未来实验时间表参数的变化,以更好地了解最佳激素治疗方案。未来的研究还可以在母婴分离或避水应激等IBS模型背景下,对动物行OVX后给予不同剂量雌激素或联合激素疗法等观察对其肠道菌群的影响。此外,ER β 在人和小鼠结肠上皮中均有表达,使用ER β 敲除雌性小鼠的研究表明,ER β 以饮食特异性的方式影响肠道微生物群。未来的研究可以探索肠道ER β 敲除是否会影响肠道微生物菌群代谢物SCFAs参与功能性肠道疾病如IBS。ER α 对肠道微生物群的影响尚未得到直接研究,未来可以更多探索ER α 是否影响肠道微生物群及如何参与IBS。除此之外,肠道微生物群中GUS和雌激素之间存在一个双向调节系统来维持体内雌激素的稳态。为了确定这种相互作用,仍然需要做大量的工作。

同时,我们也可以关注植物雌激素和雌激素与肠道菌群作用在人体中发挥作用的机制,一些天然雌激素如植物雌激素及某些膳食雌激素我们仍不知道其如何改变肠道微生物以实现正常的代谢表型,亦或肠道细菌产生的雌激素代谢物如何作为ER配体介导代谢功能。微生物群可能代谢内源性或膳食中的雌激素是以不通过ER α 、ER β 膜受体的方式还是通过产生新的ER配体介导,我们在将来研究时可以将其作为一个着眼点,应注意将植物雌激素、雌激素与肠道菌群相互作用的关系进行区分。关注雌激素与肠道菌群相互作用的机制研究有助于为临床IBS治疗提供新靶点,还需要我们更深入的探索和挖掘。

7 参考文献

- Defrees DN, Bailey J. Irritable Bowel Syndrome: Epidemiology, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Prim Care* 2017; 44: 655-671 [PMID: 29132527 DOI: 10.1016/j.pop.2017.07.009]
- Polster AV, Palsson OS, Törnblom H, Öhman L, Sperber AD, Whitehead WE, Simrén M. Subgroups of IBS patients are characterized by specific, reproducible profiles of GI and non-GI symptoms and report differences in healthcare utilization: A population-based study. *Neurogastroenterol Motil* 2019; 31: e13483 [PMID: 30393924 DOI: 10.1111/nmo.13483]
- Schmulson MJ, Drossman DA. What Is New in Rome IV. *J Neurogastroenterol Motil* 2017; 23: 151-163 [PMID: 28274109 DOI: 10.5056/jnm16214]
- Chey WD, Kurlander J, Eswaran S. Irritable bowel syndrome: a clinical review. *JAMA* 2015; 313: 949-958 [PMID: 25734736 DOI: 10.1001/jama.2015.0954]
- Lovell RM, Ford AC. Effect of gender on prevalence of irritable bowel syndrome in the community: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 991-1000 [PMID: 22613905 DOI: 10.1038/ajg.2012.131]
- Oka P, Parr H, Barberio B, Black CJ, Savarino EV, Ford AC. Global prevalence of irritable bowel syndrome according to Rome III or IV criteria: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5: 908-917 [PMID: 32702295 DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30217-X]

- 7 戴莉莉, 姜正艳, 孙志广. 肠易激综合征与肠道菌群的相关研究进展. *中国临床研究* 2021; 34: 1261-1264 [DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2021.09.025]
- 8 Piriou G, Torac E, Gaman LE, Iosif L, Tivig IC, Delia C, Gilca M, Stoian I, Atanasiu V. Clozapine and risperidone influence on cortisol and estradiol levels in male patients with schizophrenia. *J Med Life* 2015; 8: 548-551 [PMID: 26664488]
- 9 García-Barrado MJ, Blanco EJ, Catalano-Iniesta L, Sanchez-Robledo V, Iglesias-Osma MC, Carretero-Hernández M, Rodríguez-Cobos J, Burks DJ, Carretero J. Relevance of pituitary aromatase and estradiol on the maintenance of the population of prolactin-positive cells in male mice. *Steroids* 2016; 111: 121-126 [PMID: 27046736 DOI: 10.1016/j.steroids.2016.03.020]
- 10 Hess RA, Cooke PS. Estrogen in the male: a historical perspective. *Biol Reprod* 2018; 99: 27-44 [PMID: 29438493 DOI: 10.1093/biolre/i0y043]
- 11 Ascenzi P, Bocedi A, Marino M. Structure-function relationship of estrogen receptor alpha and beta: impact on human health. *Mol Aspects Med* 2006; 27: 299-402 [PMID: 16914190 DOI: 10.1016/j.mam.2006.07.001]
- 12 Patel S, Homaei A, Raju AB, Meher BR. Estrogen: The necessary evil for human health, and ways to tame it. *Biomed Pharmacother* 2018; 102: 403-411 [PMID: 29573619 DOI: 10.1016/j.biopha.2018.03.078]
- 13 Nilsson S, Gustafsson JÅ. Estrogen receptors: therapies targeted to receptor subtypes. *Clin Pharmacol Ther* 2011; 89: 44-55 [PMID: 21124311 DOI: 10.1038/clpt.2010.226]
- 14 Nie X, Xie R, Tuo B. Effects of Estrogen on the Gastrointestinal Tract. *Dig Dis Sci* 2018; 63: 583-596 [PMID: 29387989 DOI: 10.1007/s10620-018-4939-1]
- 15 Armstrong CM, Allred KF, Weeks BR, Chapkin RS, Allred CD. Estradiol Has Differential Effects on Acute Colonic Inflammation in the Presence and Absence of Estrogen Receptor β Expression. *Dig Dis Sci* 2017; 62: 1977-1984 [PMID: 28573506 DOI: 10.1007/s10620-017-4631-x]
- 16 Burns KA, Korach KS. Estrogen receptors and human disease: an update. *Arch Toxicol* 2012; 86: 1491-1504 [PMID: 22648069 DOI: 10.1007/s00204-012-0868-5]
- 17 庄云英, 张海燕, 曾清芳. 雌激素及其受体在胃肠道疾病中的作用. *现代消化及介入诊疗* 2020; 25: 816-818 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2020.06.031]
- 18 Sharma G, Prossnitz ER. G-Protein-Coupled Estrogen Receptor (GPER) and Sex-Specific Metabolic Homeostasis. *Adv Exp Med Biol* 2017; 1043: 427-453 [PMID: 29224106 DOI: 10.1007/978-3-319-70178-3_20]
- 19 Hogan AM, Kennelly R, Collins D, Baird AW, Winter DC. Oestrogen inhibits human colonic motility by a non-genomic cell membrane receptor-dependent mechanism. *Br J Surg* 2009; 96: 817-822 [PMID: 19405165 DOI: 10.1002/bjs.6612]
- 20 Heldring N, Pike A, Andersson S, Matthews J, Cheng G, Hartman J, Tujague M, Ström A, Treuter E, Warner M, Gustafsson JA. Estrogen receptors: how do they signal and what are their targets. *Physiol Rev* 2007; 87: 905-931 [PMID: 17615392 DOI: 10.1152/physrev.00026.2006]
- 21 Thomas RS, Sarwar N, Phoenix F, Coombes RC, Ali S. Phosphorylation at serines 104 and 106 by Erk1/2 MAPK is important for estrogen receptor- α activity. *J Mol Endocrinol* 2008; 40: 173-184 [PMID: 18372406 DOI: 10.1677/JME-07-0165]
- 22 Wei A, Shen B, Williams LA, Bhargav D, Yan F, Chong BH, Diwan AD. Expression and functional roles of estrogen receptor GPR30 in human intervertebral disc. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2016; 158: 46-55 [PMID: 26815911 DOI: 10.1016/j.jsbmb.2016.01.012]
- 23 Adeyemo MA, Spiegel BM, Chang L. Meta-analysis: do irritable bowel syndrome symptoms vary between men and women? *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 738-755 [PMID: 20662786 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04409.x]
- 24 Tang YR, Yang WW, Wang YL, Lin L. Sex differences in the symptoms and psychological factors that influence quality of life in patients with irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24: 702-707 [PMID: 22382707 DOI: 10.1097/MEG.0b013e328351b2c2]
- 25 Heitkemper MM, Chang L. Do fluctuations in ovarian hormones affect gastrointestinal symptoms in women with irritable bowel syndrome? *Genl Med* 2009; 6 Suppl 2: 152-167 [PMID: 19406367 DOI: 10.1016/j.genm.2009.03.004]
- 26 Larauche M, Mulak A, Taché Y. Stress and visceral pain: from animal models to clinical therapies. *Exp Neurol* 2012; 233: 49-67 [PMID: 21575632 DOI: 10.1016/j.expneurol.2011.04.020]
- 27 Camilleri M. Physiological underpinnings of irritable bowel syndrome: neurohormonal mechanisms. *J Physiol* 2014; 592: 2967-2980 [PMID: 24665101 DOI: 10.1113/jphysiol.2014.270892]
- 28 江苏敏, 赵艳钧, 李媛媛, 杨勤. 基于脑肠轴论治肠易激综合征的中西医临床研究进展. *世界中医药* 2020; 15: 5 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-7202.2020.21.030]
- 29 Shekhar C, Monaghan PJ, Morris J, Issa B, Whorwell PJ, Keevil B, Houghton LA. Rome III functional constipation and irritable bowel syndrome with constipation are similar disorders within a spectrum of sensitization, regulated by serotonin. *Gastroenterology* 2013; 145: 749-57; quiz e13-4 [PMID: 23872499 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.07.014]
- 30 李天津, 余保平, 徐龙. 卵巢激素对大鼠结肠组织5-羟色胺受体3的影响. *中国药理学通报* 2004; 20: 4 [DOI: 10.3321/j.issn:1001-1978.2004.03.022]
- 31 郑望, 吴盛迪, 沈锡中. 肠道微生态在肠易激综合征及其相关精神心理障碍中的作用与研究进展. *中华消化杂志* 2016; 36: 214-216 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2016.03.019]
- 32 Jiang Y, Greenwood-Van Meerveld B, Johnson AC, Travagli RA. Role of estrogen and stress on the brain-gut axis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2019; 317: G203-G209 [PMID: 31241977 DOI: 10.1152/ajpgi.00144.2019]
- 33 Mulak A, Taché Y. Sex difference in irritable bowel syndrome: do gonadal hormones play a role? *Gastroenterol Pol* 2010; 17: 89-97 [PMID: 25435761]
- 34 Houghton LA, Lea R, Jackson N, Whorwell PJ. The menstrual cycle affects rectal sensitivity in patients with irritable bowel syndrome but not healthy volunteers. *Gut* 2002; 50: 471-474 [PMID: 11889064 DOI: 10.1136/gut.50.4.471]
- 35 张君佩, 陈胜良. 迷走传入神经功能状态决定雌激素水平对IBS症状的影响. *临床消化病杂志* 2009; 21: 376-378 [DOI: 10.3870/j.issn.1005-541X.2009.06.025]
- 36 Tillisch K, Mayer EA, Labus JS, Stains J, Chang L, Naliboff BD. Sex specific alterations in autonomic function among patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 2005; 54: 1396-1401 [PMID: 15923667 DOI: 10.1136/gut.2004.058685]
- 37 Bi Z, Zhang S, Meng Y, Feng Y, Wang Y, Wang E, Pan X, Zhu R, Fan H, Pang S, Zhu L, Yuan J. Female serotonin transporter-knockout rat: A potential model of irritable bowel syndrome. *FASEB J* 2021; 35: e21701 [PMID: 34143529 DOI: 10.1096/fj.20200007RRR]
- 38 陈瑜. 雌激素在IBS模型大鼠慢性内脏痛觉敏化中的作用及其机制的研究. 福建医科大学, 2009
- 39 Ji Y, Bai G, Cao DY, Traub RJ. Estradiol modulates visceral hyperalgesia by increasing thoracolumbar spinal GluN2B subunit activity in female rats. *Neurogastroenterol Motil* 2015; 27: 775-786 [PMID: 25810326 DOI: 10.1111/nmo.12549]
- 40 Sanoja R, Cervero F. Estrogen modulation of ovariectomy-induced hyperalgesia in adult mice. *Eur J Pain* 2008; 12: 573-581 [PMID: 17959401 DOI: 10.1016/j.ejpain.2007.09.003]
- 41 Levin ER. Membrane oestrogen receptor alpha signalling to cell functions. *J Physiol* 2009; 587: 5019-5023 [PMID: 19687123 DOI: 10.1113/jphysiol.2009.177097]
- 42 Ito A, Takeda M, Furue H, Shibata K, Hori M, Sagai H, Sakurada

- T, Yoshimura M. Administration of estrogen shortly after ovariectomy mimics the anti-nociceptive action and change in 5-HT_{1A}-like receptor expression induced by calcitonin in ovariectomized rats. *Bone* 2004; 35: 697-703 [PMID: 15336606 DOI: 10.1016/j.bone.2004.04.012]
- 43 Tang B, Ji Y, Traub RJ. Estrogen alters spinal NMDA receptor activity via a PKA signaling pathway in a visceral pain model in the rat. *Pain* 2008; 137: 540-549 [PMID: 18068901 DOI: 10.1016/j.pain.2007.10.017]
- 44 Cao DY, Bai G, Ji Y, Traub RJ. Epigenetic upregulation of metabotropic glutamate receptor 2 in the spinal cord attenuates oestrogen-induced visceral hypersensitivity. *Gut* 2015; 64: 1913-1920 [PMID: 25378524 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307748]
- 45 Mulak A, Taché Y, Larauche M. Sex hormones in the modulation of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 2433-2448 [PMID: 24627581 DOI: 10.3748/wjg.v20.i10.2433]
- 46 Gonnee J, Esfandyari T, Camilleri M, Burton DD, Stephens DA, Baxter KL, Zinsmeister AR, Bharucha AE. Effect of female sex hormone supplementation and withdrawal on gastrointestinal and colonic transit in postmenopausal women. *Neurogastroenterol Motil* 2006; 18: 911-918 [PMID: 16961694 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2006.00808.x]
- 47 刘红霞, 潘虹, 施真, 王华. 雌孕激素通过调节一氧化氮影响束缚应激小鼠结肠动力. *现代生物医学进展* 2013; 13: 854-857 [DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2013.05.033]
- 48 Wang Y, Xing T, Huang L, Song G, Sun X, Zhong L, Fan J, Yan D, Zhou C, Cui F, Yu F, Chen J, Yu Y, Li C, Tang H, Peng Z, Wang X. Period 1 and estrogen receptor-beta are downregulated in Chinese colon cancers. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8: 8178-8188 [PMID: 26339386]
- 49 Zhong W, Lu X, Shi H, Zhao G, Song Y, Wang Y, Zhang J, Jin Y, Wang S. Distinct Microbial Populations Exist in the Mucosa-associated Microbiota of Diarrhea Predominant Irritable Bowel Syndrome and Ulcerative Colitis. *J Clin Gastroenterol* 2019; 53: 660-672 [PMID: 29210899 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000961]
- 50 Bäuml AJ, Sperandio V. Interactions between the microbiota and pathogenic bacteria in the gut. *Nature* 2016; 535: 85-93 [PMID: 27383983 DOI: 10.1038/nature18849]
- 51 Canakis A, Haroon M, Weber HC. Irritable bowel syndrome and gut microbiota. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2020; 27: 28-35 [PMID: 31789724 DOI: doi: '10.1097/MED.0000000000000523]
- 52 Chong PP, Chin VK, Looi CY, Wong WF, Madhavan P, Yong VC. The Microbiome and Irritable Bowel Syndrome - A Review on the Pathophysiology, Current Research and Future Therapy. *Front Microbiol* 2019; 10: 1136 [PMID: 31244784 DOI: 10.3389/fmicb.2019.01136]
- 53 Pittayanon R, Lau JT, Yuan Y, Leontiadis GI, Tse F, Surette M, Moayyedi P. Gut Microbiota in Patients With Irritable Bowel Syndrome-A Systematic Review. *Gastroenterology* 2019; 157: 97-108 [PMID: 30940523 DOI: 10.1053/j.gastro.2019.03.049]
- 54 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]
- 55 Pusceddu MM, Gareau MG. Visceral pain: gut microbiota, a new hope? *J Biomed Sci* 2018; 25: 73 [PMID: 30309367 DOI: 10.1186/s12929-018-0476-7]
- 56 McVey Neufeld KA, Strain CR, Pusceddu MM, Waworuntu RV, Manurung S, Gross G, M Moloney G, Hoban AE, Murphy K, Stanton C, Dinan TG, Cryan JF, O'Mahony SM. Lactobacillus rhamnosus GG soluble mediators ameliorate early life stress-induced visceral hypersensitivity and changes in spinal cord gene expression. *Neuronal Signal* 2020; 4: NS20200007 [PMID: 33343931 DOI: 10.1042/NS20200007]
- 57 O'Mahony SM, Dinan TG, Cryan JF. The gut microbiota as a key regulator of visceral pain. *Pain* 2017; 158 Suppl 1: S19-S28 [PMID: 27918315 DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000779]
- 58 Distrutti E, Monaldi L, Ricci P, Fiorucci S. Gut microbiota role in irritable bowel syndrome: New therapeutic strategies. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 2219-2241 [PMID: 26900286 DOI: 10.3748/wjg.v22.i7.2219]
- 59 Ammoscato F, Scirocco A, Altomare A, Matarrese P, Petitta C, Ascione B, Caronna R, Guarino M, Marignani M, Cicala M, Chirletti P, Malorni W, Severi C. Lactobacillus rhamnosus protects human colonic muscle from pathogen lipopolysaccharide-induced damage. *Neurogastroenterol Motil* 2013; 25: 984-e777 [PMID: 24118564 DOI: 10.1111/nmo.12232]
- 60 Okumura R, Takeda K. Maintenance of intestinal homeostasis by mucosal barriers. *Inflamm Regen* 2018; 38: 5 [PMID: 29619131 DOI: 10.1186/s41232-018-0063-z]
- 61 Kayama H, Takeda K. Manipulation of epithelial integrity and mucosal immunity by host and microbiota-derived metabolites. *Eur J Immunol* 2020; 50: 921-931 [PMID: 32511746 DOI: 10.1002/eji.201948478]
- 62 Lazaridis N, Germanidis G. Current insights into the innate immune system dysfunction in irritable bowel syndrome. *Ann Gastroenterol* 2018; 31: 171-187 [PMID: 29507464 DOI: 10.20524/aog.2018.0229]
- 63 Shukla R, Ghoshal U, Ranjan P, Ghoshal UC. Expression of Toll-like Receptors, Pro-, and Anti-inflammatory Cytokines in Relation to Gut Microbiota in Irritable Bowel Syndrome: The Evidence for Its Micro-organic Basis. *J Neurogastroenterol Motil* 2018; 24: 628-642 [PMID: 30347939 DOI: 10.5056/jnm18130]
- 64 Sun LH, Zhang WX, Xu Q, Wu H, Jiao CC, Chen XZ. Estrogen modulation of visceral pain. *J Zhejiang Univ Sci B* 2019; 20: 628-636 [PMID: 31273960 DOI: 10.1631/jzus.B1800582]
- 65 Chen Q, Zhang W, Sadana N, Chen X. Estrogen receptors in pain modulation: cellular signaling. *Biol Sex Differ* 2021; 12: 22 [PMID: 33568220 DOI: 10.1186/s13293-021-00364-5]
- 66 Meleine M, Matricon J. Gender-related differences in irritable bowel syndrome: potential mechanisms of sex hormones. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 6725-6743 [PMID: 24944465 DOI: 10.3748/wjg.v20.i22.6725]
- 67 Zielińska M, Fichna J, Bashashati M, Habibi S, Sibaev A, Timmermans JP, Storr M. G protein-coupled estrogen receptor and estrogen receptor ligands regulate colonic motility and visceral pain. *Neurogastroenterol Motil* 2017; 29 [PMID: 28191706 DOI: 10.1111/nmo.13025]
- 68 Tramullas M, Collins JM, Fitzgerald P, Dinan TG, O'Mahony SM, Cryan JF. Estrous cycle and ovariectomy-induced changes in visceral pain are microbiota-dependent. *iScience* 2021; 24: 102850 [PMID: 34381975 DOI: 10.1016/j.isci.2021.102850]
- 69 Ervin SM, Li H, Lim L, Roberts LR, Liang X, Mani S, Redinbo MR. Gut microbial β -glucuronidases reactivate estrogens as components of the estrobolome that reactivate estrogens. *J Biol Chem* 2019; 294: 18586-18599 [PMID: 31636122 DOI: 10.1074/jbc.RA119.010950]
- 70 Baker JM, Al-Nakkash L, Herbst-Kralovetz MM. Estrogen-gut microbiome axis: Physiological and clinical implications. *Maturitas* 2017; 103: 45-53 [PMID: 28778332 DOI: 10.1016/j.maturitas.2017.06.025]
- 71 Ravella K, Al-Hendy A, Sharan C, Hale AB, Channon KM, Srinivasan S, Gangula PR. Chronic estrogen deficiency causes gastroparesis by altering neuronal nitric oxide synthase function. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 1507-1515 [PMID: 23504347 DOI: 10.1007/s10620-013-2610-4]
- 72 Li Y, Xu J, Jiang F, Jiang Z, Liu C, Li L, Luo Y, Lu R, Mu Y, Liu Y, Xue B. G protein-coupled estrogen receptor is involved in modulating colonic motor function via nitric oxide release in C57BL/6 female mice. *Neurogastroenterol Motil* 2016; 28: 432-442 [PMID: 26661936 DOI: 10.1111/nmo.12743]

- 73 Lee JY, Kim N, Nam RH, Sohn SH, Lee SM, Choi D, Yoon H, Kim YS, Lee HS, Lee DH. Probiotics reduce repeated water avoidance stress-induced colonic microinflammation in Wistar rats in a sex-specific manner. *PLoS One* 2017; 12: e0188992 [PMID: 29244820 DOI: 10.1371/journal.pone.0188992]
- 74 Lee SM, Kim N, Yoon H, Kim YS, Choi SI, Park JH, Lee DH. Compositional and Functional Changes in the Gut Microbiota in Irritable Bowel Syndrome Patients. *Gut Liver* 2021; 15: 253-261 [PMID: 32457278 DOI: 10.5009/gnl19379]
- 75 Xu X, Zhan G, Chen R, Wang D, Guan S, Xu H. Gut microbiota and its role in stress-induced hyperalgesia: Gender-specific responses linked to different changes in serum metabolites. *Pharmacol Res* 2022; 177: 106129 [PMID: 35151859 DOI: 10.1016/j.phrs.2022.106129]
- 76 Gao H, Shu Q, Chen J, Fan K, Xu P, Zhou Q, Li C, Zheng H. Antibiotic Exposure Has Sex-Dependent Effects on the Gut Microbiota and Metabolism of Short-Chain Fatty Acids and Amino Acids in Mice. *mSystems* 2019; 4 [PMID: 31164448 DOI: 10.1128/mSystems.00048-19]
- 77 Johnson BM, Gaudreau MC, Gudi R, Brown R, Gilkeson G, Vasu C. Gut microbiota differently contributes to intestinal immune phenotype and systemic autoimmune progression in female and male lupus-prone mice. *J Autoimmun* 2020; 108: 102420 [PMID: 32019684 DOI: 10.1016/j.jaut.2020.102420]
- 78 Santos-Marcos JA, Rangel-Zuñiga OA, Jimenez-Lucena R, Quintana-Navarro GM, Garcia-Carpintero S, Malagon MM, Landa BB, Tena-Sempere M, Perez-Martinez P, Lopez-Miranda J, Perez-Jimenez F, Camargo A. Influence of gender and menopausal status on gut microbiota. *Maturitas* 2018; 116: 43-53 [PMID: 30244778 DOI: 10.1016/j.maturitas.2018.07.008]
- 79 Fuhrman BJ, Feigelson HS, Flores R, Gail MH, Xu X, Ravel J, Goedert JJ. Associations of the fecal microbiome with urinary estrogens and estrogen metabolites in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 4632-4640 [PMID: 25211668 DOI: 10.1210/jc.2014-2222]
- 80 Sinha T, Vich Vila A, Garmaeva S, Jankipersadsing SA, Imhann F, Collij V, Bonder MJ, Jiang X, Gurry T, Alm EJ, D'Amato M, Weersma RK, Scherjon S, Wijmenga C, Fu J, Kurilshikov A, Zhernakova A. Analysis of 1135 gut metagenomes identifies sex-specific resistome profiles. *Gut Microbes* 2019; 10: 358-366 [PMID: 30373468 DOI: 10.1080/19490976.2018.1528822]
- 81 Flores R, Shi J, Fuhrman B, Xu X, Veenstra TD, Gail MH, Gajer P, Ravel J, Goedert JJ. Fecal microbial determinants of fecal and systemic estrogens and estrogen metabolites: a cross-sectional study. *J Transl Med* 2012; 10: 253 [PMID: 23259758 DOI: 10.1186/1479-5876-10-253]
- 82 Wei W, Wang HF, Zhang Y, Zhang YL, Niu BY, Yao SK. Altered metabolism of bile acids correlates with clinical parameters and the gut microbiota in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2020; 26: 7153-7172 [PMID: 33362374 DOI: 10.3748/wjg.v26.i45.7153]
- 83 Kaliannan K, Robertson RC, Murphy K, Stanton C, Kang C, Wang B, Hao L, Bhan AK, Kang JX. Estrogen-mediated gut microbiome alterations influence sexual dimorphism in metabolic syndrome in mice. *Microbiome* 2018; 6: 205 [PMID: 30424806 DOI: 10.1186/s40168-018-0587-0]
- 84 Org E, Mehrabian M, Parks BW, Shipkova P, Liu X, Drake TA, Lusa AJ. Sex differences and hormonal effects on gut microbiota composition in mice. *Gut Microbes* 2016; 7: 313-322 [PMID: 27355107 DOI: 10.1080/19490976.2016.1203502]
- 85 Zeibich L, Koebele SV, Bernaud VE, Ilhan ZE, Dirks B, Northup-Smith SN, Neeley R, Maldonado J, Nirmalkar K, Files JA, Mayer AP, Bimonte-Nelson HA, Krajmalnik-Brown R. Surgical Menopause and Estrogen Therapy Modulate the Gut Microbiota, Obesity Markers, and Spatial Memory in Rats. *Front Cell Infect Microbiol* 2021; 11: 702628 [PMID: 34660336 DOI: 10.3389/fcimb.2021.702628]
- 86 Liu L, Fu Q, Li T, Shao K, Zhu X, Cong Y, Zhao X. Gut microbiota and butyrate contribute to nonalcoholic fatty liver disease in premenopause due to estrogen deficiency. *PLoS One* 2022; 17: e0262855 [PMID: 35108315 DOI: 10.1371/journal.pone.0262855]
- 87 Acharya KD, Gao X, Bless EP, Chen J, Tetel MJ. Estradiol and high fat diet associate with changes in gut microbiota in female ob/ob mice. *Sci Rep* 2019; 9: 20192 [PMID: 31882890 DOI: 10.1038/s41598-019-56723-1]
- 88 Chen KLA, Liu X, Zhao YC, Hieronymi K, Rossi G, Auviil LS, Welge M, Bushell C, Smith RL, Carlson KE, Kim SH, Katzenellenbogen JA, Miller MJ, Madak-Erdogan Z. Long-Term Administration of Conjugated Estrogen and Bazedoxifene Decreased Murine Fecal β -Glucuronidase Activity Without Impacting Overall Microbiome Community. *Sci Rep* 2018; 8: 8166 [PMID: 29802368 DOI: 10.1038/s41598-018-26506-1]
- 89 Van Treuren W, Dodd D. Microbial Contribution to the Human Metabolome: Implications for Health and Disease. *Annu Rev Pathol* 2020; 15: 345-369 [PMID: 31622559 DOI: 10.1146/annurev-pathol-020117-043559]
- 90 Ibrahim A, Hugerth LW, Hases L, Saxena A, Seifert M, Thomas Q, Gustafsson JÅ, Engstrand L, Williams C. Colitis-induced colorectal cancer and intestinal epithelial estrogen receptor beta impact gut microbiota diversity. *Int J Cancer* 2019; 144: 3086-3098 [PMID: 30515752 DOI: 10.1002/ijc.32037]
- 91 Menon R, Watson SE, Thomas LN, Allred CD, Dabney A, Azcarate-Peril MA, Sturino JM. Diet complexity and estrogen receptor β status affect the composition of the murine intestinal microbiota. *Appl Environ Microbiol* 2013; 79: 5763-5773 [PMID: 23872567 DOI: 10.1128/AEM.01182-13]
- 92 Paterni I, Granchi C, Katzenellenbogen JA, Minutolo F. Estrogen receptors alpha (ER α) and beta (ER β): subtype-selective ligands and clinical potential. *Steroids* 2014; 90: 13-29 [PMID: 24971815 DOI: 10.1016/j.steroids.2014.06.012]
- 93 Murakami T, Kamada K, Mizushima K, Higashimura Y, Katada K, Uchiyama K, Handa O, Takagi T, Naito Y, Itoh Y. Changes in Intestinal Motility and Gut Microbiota Composition in a Rat Stress Model. *Digestion* 2017; 95: 55-60 [PMID: 28052282 DOI: 10.1159/000452364]
- 94 Park HJ, Kim SA, Kang WS, Kim JW. Early-Life Stress Modulates Gut Microbiota and Peripheral and Central Inflammation in a Sex-Dependent Manner. *Int J Mol Sci* 2021; 22 [PMID: 33672958 DOI: 10.3390/ijms22041899]
- 95 Rincel M, Aubert P, Chevalier J, Grohard PA, Basso L, Monchaux de Oliveira C, Helbling JC, Lévy É, Chevalier G, Leboyer M, Eberl G, Layé S, Capuron L, Vergnolle N, Neunlist M, Boudin H, Lepage P, Darnaudéry M. Multi-hit early life adversity affects gut microbiota, brain and behavior in a sex-dependent manner. *Brain Behav Immun* 2019; 80: 179-192 [PMID: 30872090 DOI: 10.1016/j.bbi.2019.03.006]
- 96 Kolátorová L, Lapčík O, Stárka L. Phytoestrogens and the intestinal microbiome. *Physiol Res* 2018; 67: S401-S408 [PMID: 30484667 DOI: 10.33549/physiolres.934022]
- 97 Hussain T, Murtaza G, Kalhor DH, Kalhor MS, Metwally E, Chughtai MI, Mazhar MU, Khan SA. Relationship between gut microbiota and host-metabolism: Emphasis on hormones related to reproductive function. *Anim Nutr* 2021; 7: 1-10 [PMID: 33997325 DOI: 10.1016/j.aninu.2020.11.005]
- 98 Chen KL, Madak-Erdogan Z. Estrogen and Microbiota Crosstalk: Should We Pay Attention? *Trends Endocrinol Metab* 2016; 27: 752-755 [PMID: 27553057 DOI: 10.1016/j.tem.2016.08.001]
- 99 Coretti L, Cristiano C, Florio E, Scala G, Lama A, Keller S, Cuomo M, Russo R, Pero R, Paciello O, Mattace Raso G, Meli R, Cocozza S, Calignano A, Chiariotti L, Lembo F. Sex-related alterations of gut microbiota composition in the BTBR mouse model of autism spectrum disorder. *Sci Rep* 2017; 7: 45356 [PMID: 28349974 DOI: 10.1038/s41598-017-06262-8]

- 10.1038/srep45356]
- 100 Yoon K, Kim N. Roles of Sex Hormones and Gender in the Gut Microbiota. *J Neurogastroenterol Motil* 2021; 27: 314-325 [PMID: 33762473 DOI: 10.5056/jnm20208]
- 101 Parida S, Sharma D. The Microbiome-Estrogen Connection and Breast Cancer Risk. *Cells* 2019; 8 [PMID: 31847455 DOI: 10.3390/cells8121642]
- 102 Gomez A, Luckey D, Taneja V. The gut microbiome in autoimmunity: Sex matters. *Clin Immunol* 2015; 159: 154-162 [PMID: 25956531 DOI: 10.1016/j.clim.2015.04.016]

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 © 2022 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

书 讯

本刊讯 由池肇春教授主编的《腹痛的诊断、鉴别诊断与治疗》已由人民卫生出版社出版发行。

腹痛是消化系统最常见的症状之一,可引起腹痛的疾病很多,容易发生误诊或漏诊,以致患者得不到及时的诊治。本书由全国著名消化内科及相关学科专业学者共同执笔,为近年在腹痛诊疗方面的最新代表作。精装,图文并茂,内容新颖实用,全书2014千字,分上下两篇,上篇为总论,包括腹痛的病理生理学、腹痛的病因与发病机制、腹痛的临床诊断、腹痛的内镜与影像诊断与鉴别诊断、腹痛的实验室诊断、腹痛的治疗等11章。下篇为各论,分别介绍腹痛疾病的鉴别诊断与治疗。从第12章至第15章分别介绍腹腔脏器炎症、阻塞、扭转、穿孔、破裂、血管疾病、心肺疾病、妇科疾病、急性中毒等引起急性腹痛的鉴别诊断与治疗。从第17章至第29章分别介绍胃肠、胰、肾、感染、肿瘤引起的慢性腹痛鉴别诊断与治疗。从第30章至第36章分别介绍肝胆系统疾病和系统疾病引起腹痛的鉴别诊断与治疗。最后一章为经典案例53例,分别介绍了不同案例的诊治体会、经验与教训。

全书以症状鉴别诊断为中心,与治疗并重,均作了全面与详尽的阐述,是一部有关腹痛诊治的新作,有较高的学术水平和参考价值,可为消化内科、普外科、小儿科、感染科、肿瘤科、影像科和妇产科等学科医师学习与参考。每册定价188元,购书热线 010-59787592, 010-59787584, 010-65264830, 人卫智慧服务商城(人卫社官方购书网站)、当当、京东、天猫等网店均可搜索购书,欢迎选购。

红外线局部照射联合皮肤再生医疗技术治疗开腹胃肠外科术后切口感染效果及对IL-4/IL-13/STAT6信号通路影响

马柏英, 傅旭堂, 陈芃芃, 李肃

马柏英, 傅旭堂, 陈芃芃, 磐安县人民医院外科 浙江省金华市 322300

李肃, 杭州市第一人民医院皮肤科 浙江省杭州市 310003

马柏英, 本科, 副主任护师, 研究方向为医院感染管理.

作者贡献分布: 马柏英负责项目立意设计主导实施和文章撰写; 傅旭堂、陈芃芃负责资料器材准备, 协助研究项目; 李肃提供意见建议.

通讯作者: 李肃, 本科, 副主任医师, 310003, 浙江省杭州市上城区浣纱路261, 号杭州市第一人民医院, rngxian297495@163.com

收稿日期: 2022-01-10

修回日期: 2022-03-27

接受日期: 2022-05-03

在线出版日期: 2022-06-28

Local infrared radiation combined with skin regenerative medical technology for treatment of incision infection after open gastrointestinal surgery: Efficacy and influence on IL-4/IL-13/STAT6 signaling pathway

Bo-Ying Ma, Xu-Tang Fu, Peng-Peng Chen, Su Li

Bo-Ying Ma, Xu-Tang Fu, Peng-Peng Chen, Department of Surgery, Pan'an County People's Hospital, Jinhua 322300, Zhejiang Province, China

Su Li, Department of Dermatology, Hangzhou First People's Hospital, Hangzhou 310003, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Su Li, Undergraduate, Deputy Chief Physician, Hangzhou First People's Hospital, No. 261 Huansha Road, Shangcheng District, Hangzhou 310003, Zhejiang Province, China. rngxian297495@163.com

Received: 2022-01-10

Revised: 2022-03-27

Accepted: 2022-05-03

Published online: 2022-06-28

Abstract

BACKGROUND

Incision infection is a common complication of open gastrointestinal surgery and an urgent clinical problem to be solved. Infrared local irradiation combined with skin regeneration medical technology can improve the local blood circulation of the incision, reduce the effect of painful chemical mediators, inhibit excessive inflammation of the incision, and alleviate local inflammation by accelerating the absorption of exudate.

AIM

To investigate the efficacy of local infrared irradiation combined with skin regenerative medical technology in the treatment of wound infection after open gastrointestinal surgery and the influence on the interleukin-4 (IL-4)/interleukin-13 (IL-13)/activator of transcription 6 (STAT6) pathway.

METHODS

According to the 1:1 trial design principle and the computerized random number table method, 66 patients with incisional infection after open gastrointestinal surgery admitted to our hospital from March 2019 to June 2021 were randomly divided into a control group and an experimental group for prospective research, with 33 cases in each group. Both groups were treated with antibacterial drugs. On this basis, the control group was given skin regenerative medical technology, and the experimental group was given infrared local irradiation combined with skin regenerative medical technology. Clinical efficacy, inflammation indicators [C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT), white blood cells (WBC), and tumor necrosis factor- α (TNF- α)], IL-4 mRNA, IL-13 mRNA, STAT6 mRNA, number of dressing changes, time to relief of redness, swelling, and pain, time for pathogen culture to

turn negative, length of hospital stay, and Vancouver scar scale (VSS) score were compared between the two groups.

RESULTS

The therapeutic effects differed significantly between the two groups. The effective rate of the experimental group was 75.76%, which was higher than that (42.42%) of the control group ($P < 0.05$). At 3 d and 5 d after treatment, CRP, PCT, WBC, and TNF- α , as well as the mRNA expression of IL-4, IL-13, and STAT6 were significantly lower in the experimental group than in the control group ($P < 0.05$). The number of dressing changes, time to relief of redness, swelling, and pain, time for pathogen culture to turn negative, and length of hospital stay in the experimental group were significantly lower than those of the control group ($P < 0.05$). The color, blood vessel, flexibility, thickness, and pain scores of the experimental group were better than those of the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Infrared local irradiation combined with skin regenerative medical technology to treat incision infections after open gastrointestinal surgery can enhance the efficacy, improve the inflammatory response and the quality of incision healing, and accelerate the relief of clinical symptoms and signs and the recovery process.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Local infrared irradiation; Skin regenerative medical technology; Wound infection after open gastrointestinal surgery; IL-4/IL-13/STAT6 signaling pathway

Citation: Ma BY, Fu XT, Chen PP, Li S. Local infrared radiation combined with skin regenerative medical technology for treatment of incision infection after open gastrointestinal surgery: Efficacy and influence on IL-4/IL-13/STAT6 signaling pathway. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2022; 30(12): 521-528

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i12/521.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i12.521>

摘要

背景

切口感染是开腹胃肠外科术后常见并发症及临床亟待解决的问题。红外线局部照射联合皮肤再生医疗技术能通过改善切口局部血液循环,降低致痛化学介质作用,抑制切口过度炎症反应,并通过加快渗出物吸收,缓解局部炎症。

目的

探讨红外线局部照射联合皮肤再生医疗技术治疗开腹胃肠外科术后切口感染效果及对白介素-4(interleukin-4, IL-4)/白介素-13(interleukin-13, IL-13)/转录激活子6(signal transducer and activator of

transcription 6, STAT6)信号通路影响。

方法

按照1:1试验设计原则和电脑随机数字表法将2019-03/2021-06我院收治的66例开腹胃肠外科术后切口感染患者,随机分为对照组、实验组进行前瞻性研究,各33例。两组均给予抗菌药物治疗,在此基础上,对照组给予皮肤再生医疗技术,实验组给予红外线局部照射联合皮肤再生医疗技术。比较两组疗效、炎症指标[C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、降钙素原(procalcitonin, PCT)、白细胞(WBC)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)]、IL-4 mRNA、IL-13 mRNA、STAT6 mRNA、换药次数、红肿痛缓解时间、病原菌培养转阴时间、住院时间、温哥华瘢痕量表(vancouver scar scale, VSS)评分。

结果

两组疗效分布情况比较,差异有统计学意义,实验组显效率为75.76%,高于对照组的42.42%($P < 0.05$);实验组治疗3 d后、治疗5 d后CRP、PCT、WBC、TNF- α 低于对照组($P < 0.05$);实验组治疗3 d后、治疗5 d后IL-4 mRNA、IL-13 mRNA、STAT6 mRNA低于对照组($P < 0.05$);实验组换药次数、红肿痛缓解时间、病原菌培养转阴时间、住院时间低于对照组($P < 0.05$);实验组VSS量表色泽、血管、柔软性、厚度、疼痛评分低于对照组($P < 0.05$)。

结论

红外线局部照射联合皮肤再生医疗技术治疗开腹胃肠外科术后切口感染,能增强疗效,改善炎症反应与切口愈合质量,加快患者临床症状体征缓解和恢复进程。

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 红外线局部照射; 皮肤再生医疗技术; 开腹胃肠外科术后切口感染; IL-4/IL-13/STAT6信号通路

核心提要: 红外线局部照射联合皮肤再生医疗技术治疗开腹胃肠外科术后切口感染,能增强疗效,缓解局部炎症,并能通过降低白介素-4(interleukin-4, IL-4)mRNA、白介素-13(interleukin-13, IL-13)mRNA、转录激活子6(signal transducer and activator of transcription 6, STAT6) mRNA表达机制,改善炎症反应与切口愈合质量,加快患者临床症状体征缓解和恢复进程。

文献来源: 马柏英, 傅旭堂, 陈芃芃, 李肃. 红外线局部照射联合皮肤再生医疗技术治疗开腹胃肠外科术后切口感染效果及对IL-4/IL-13/STAT6信号通路影响. *世界华人消化杂志* 2022; 30(12): 521-528

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i12/521.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i12.521>

0 引言

由于开腹胃肠外科手术创伤较大, 切口较长, 且术中进行分离切除操作时, 腹腔脏器中一些内容物可能污染手术部位, 加之术毕缝合在同一部位反复进针、出针, 可引起皮下脂肪液化、缝线沾染, 导致术后易发生切口感染, 增加切口不愈合、败血症等发生的风险, 因此及时有效治疗意义重大^[1,2]. 目前多采用抗菌药物治疗开腹胃肠外科术后切口感染, 但单纯依赖抗菌药物治疗周期较长, 切口愈合较慢, 故联合感染切口局部治疗是必要的. 皮肤再生医疗技术一方面能以液化方式无损伤地清除感染组织, 另一方面利用人体再生潜能, 创造有利于切口愈合的环境, 实现皮肤再生式愈合^[3]. 根据既往报道^[4], 皮肤再生医疗技术能通过调控难愈合创面血管生成, 加快创面愈合速度. 红外线局部照射是一种物理疗法, 辅助治疗压疮创面感染可促进压疮愈合, 并能预防切口愈合不良^[5,6]. 白介素-4(interleukin-4, IL-4)/白介素-13(interleukin-13, IL-13)/转录激活子6(signal transducer and activator of transcription 6, STAT6)信号通路与伤口愈合、皮肤纤维化、瘢痕形成有关^[7]. 而红外线局部照射联合皮肤再生医疗技术现阶段尚缺乏临床研究的论证, 治疗开腹胃肠外科术后切口感染是否能增强疗效尚不明确. 基于此本研究尝试从疗效、瘢痕美观度、康复进程、IL-4/IL-13/STAT6信号通路等角度, 明确红外线局部照射联合皮肤再生医疗技术的应用价值, 详情如下.

1 材料和方法

1.1 材料 按照1:1试验设计原则和电脑随机数字表法将2019-03/2021-06我院收治的66例开腹胃肠外科术后切口感染患者, 随机分为对照组、实验组进行前瞻性研究, 各33例. 其中对照组女16例, 男17例, 年龄(26-68)岁, 平均(43.58±8.69)岁, 体质指数(21-26) kg/m², 平均(24.18±0.88) kg/m², 开腹胃癌手术5例, 开腹肠癌手术7例, 开腹肠套叠复位术9例, 开腹胃十二指肠穿孔修补术8例, 开腹肠梗阻手术4例, II类手术切口12例, III类手术切口21例, 感染发生时间术后(5-30) d, 平均(15.68±5.06) d, 手术时间(68-249) min, 平均(156.77±44.26) min, 切口长度(7-17) cm, 平均(11.94±2.35) cm, 术中出血量(94-203) mL, 平均(149.33±27.80) mL; 实验组女12例, 男21例, 年龄(24-69)岁, 平均(41.99±8.05)岁, 体质指数(21-26) kg/m², 平均(24.35±0.80) kg/m², 开腹胃癌手术3例, 开腹肠癌手术9例, 开腹肠套叠复位术7例, 开腹胃十二指肠穿孔修补术9例, 开腹肠梗阻手术5例, II类手术切口12例, III类手术切口21例, 感染发生时间术后(4-30) d, 平均(14.97±5.39) d, 手术时间(73-256) min, 平均(162.58±40.91) min, 切口长度(7-18) cm,

平均(12.13±2.06) cm, 术中出血量(89-211) mL, 平均(152.75±30.36) mL. 两组性别、年龄、体质指数、手术类型等具均衡可比性. 本研究获医院伦理委员会审核通过, 患者知情, 自愿加入.

纳入标准: 开腹胃肠外科手术后, 出现切口红、肿、痛及发热等症状体征, 采集切口分泌物进行病原菌培养, 证实为切口感染; 均为表浅切口感染; 自愿签署知情同意书.

排除标准: 免疫缺陷疾病者; 血液系统疾病者; 并发器官功能衰竭者; 存在相关药物过敏史者; 未遵医嘱完成治疗者; 中途转院者.

1.2 方法

1.2.1 治疗方法: 两组均采集创面分泌物进行病原菌培养与药敏试验, 根据药敏试验结果, 给予敏感型抗菌药物治疗. 在此基础上, 对照组给予皮肤再生医疗技术, 常规消毒后, 先对切口进行清创, 再均匀涂抹湿润烧伤膏, 并覆盖湿润烧伤膏药纱, 无菌敷料包扎, 每日换药1次至切口创面无感染、坏死组织. 实验组给予红外线局部照射联合皮肤再生医疗技术(方法同对照组), 并采用BMP红外光疗仪对感染切口局部进行红外线照射, 30 min/次, 2次/d, 至切口创面无感染、坏死组织.

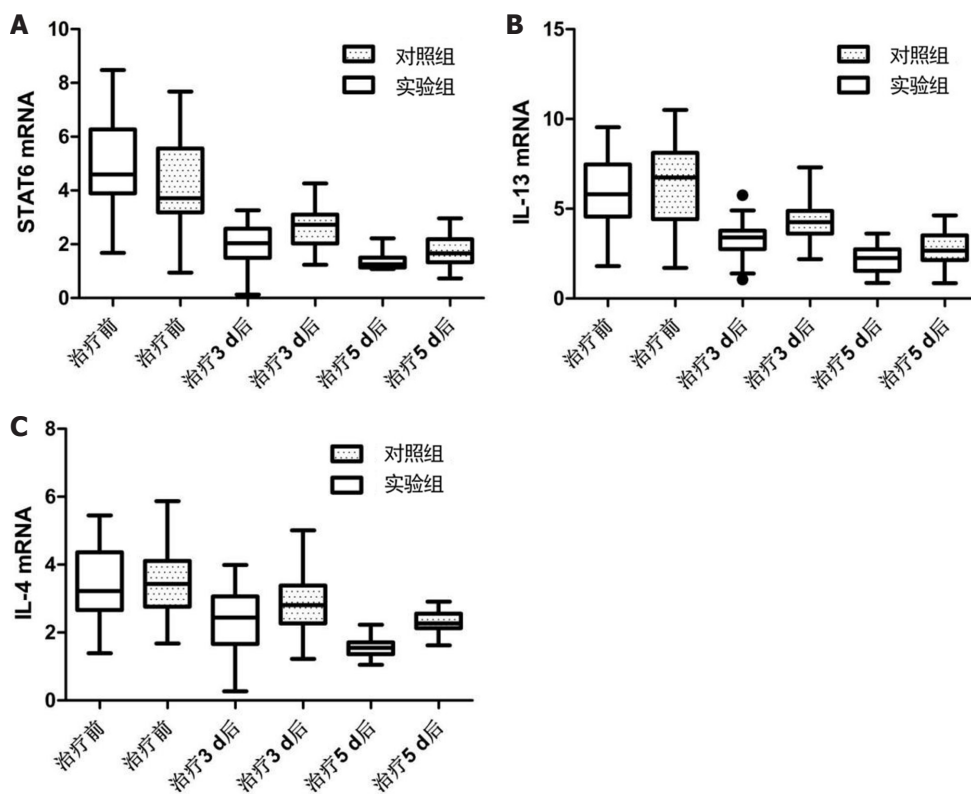
1.2.2 检测方法: 于治疗前、治疗3 d后、治疗5 d后分别采集患者外周静脉血5 mL, 行血常规检测, 记录白细胞(white blood cell, WBC)水平, 将剩余血标本以12000×g离心10 min, 分离血清, 应用免疫比浊法检测血清C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平, 采用胶体金法检测血清降钙素原(procalcitonin, PCT)水平, 应用酶联免疫吸附法检测血清肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)水平; 并采集感染创面组织标本, 采用实时荧光定量聚合酶链反应法检测白介素-4(interleukin-4, IL-4)mRNA、白介素-13(interleukin-13, IL-13)mRNA、STAT6 mRNA表达, 试剂盒均购于宝生物工程(大连)有限公司.

1.3 观察指标 (1)比较两组疗效. 1周后评估疗效, 显效: 切口红肿痛消失, 无渗液, 连续3次病原菌培养转阴, 随访2周, 在随访期内切口愈合; 有效: 切口红肿痛明显缓解, 无渗液, 至少1次病原菌培养转阴; 无效: 切口红肿痛无明显缓解, 有渗液、分泌物^[8]; (2)比较两组治疗前、治疗3 d后、治疗5 d后CRP、PCT、WBC、TNF-α水平; (3)比较两组治疗前、治疗3 d后、治疗5 d后IL-4 mRNA、IL-13 mRNA、STAT6 mRNA表达; (4)比较两组换药次数、红肿痛缓解时间、病原菌培养转阴时间、住院时间; (5)比较两组出院时温哥华瘢痕量表(vancouver scar scale, VSS)^[9]评分, 包括色泽、血管、柔软性、厚度、疼痛, 分值越高, 对应的表现越严重.

统计学处理 数据采用SPSS 24.0分析, 计数资料用

表 1 两组疗效比较n(%)

组别	例数	显效	有效	无效
实验组	33	25(75.76)	7(21.21)	1(3.03)
对照组	33	14(42.42)	16(48.48)	3(9.09)
<i>U</i>		2.378		
<i>P</i>		0.017		



DOI: 10.11569/wjcd.v30.i12.521 Copyright ©The Author(s) 2022.

图 1 两组IL-4/IL-13/STAT6信号通路比较. A: 两组STAT6 mRNA比较; B: 两组IL-13 mRNA比较; C: 两组IL-4 mRNA比较. IL-4: 白介素-4; IL-13: 白介素-13; STAT6: 转录激活子6.

n(%)表示、 χ^2 检验, 等级资料采用Ridit检验, 计量资料以mean±SD表示, 组间比较行独立样本*t*检验, 组内比较行配对*t*检验. $\alpha = 0.05$.

2 结果

2.1 疗效 两组疗效分布情况比较, 差异有统计学意义, 实验组显效率为75.76%, 高于对照组的42.42%($P < 0.05$). 见表1.

2.2 炎症指标 两组治疗3 d后、治疗5 d后CRP、PCT、WBC、TNF- α 均低于治疗前, 且实验组低于对照组($P < 0.05$). 见表2.

2.3 IL-4/IL-13/STAT6信号通路 两组治疗3 d后、治疗5 d后IL-4 mRNA、IL-13 mRNA、STAT6 mRNA低于治疗前, 且实验组低于对照组($P < 0.05$). 见表3、图1.

2.4 感染切口恢复情况 实验组换药次数、红肿痛缓解时间、病原菌培养转阴时间、住院时间低于对照组($P < 0.05$). 见表4.

2.5 VSS评分 联合组VSS量表色泽、血管、柔软性、厚度、疼痛评分低于对照组($P < 0.05$). 见表5、图2、图3.

2.6 安全性 两组均未见不良反应发生.

3 讨论

近年来, 腹腔镜胃肠手术不断增多, 但是胃肠的开腹手术在基层医院仍然是主流方式. 开腹胃肠外科术后切口感染不仅会增加住院时间, 影响患者康复进程, 还可能引起全身性感染、器官功能障碍等, 对患者生命安全造成潜在威胁, 需予以重视. 本研究在常规抗菌治疗基础上, 采用红外线局部照射联合皮肤再生医疗技术进行治

表 2 两组炎症指标比较(mean ± SD)

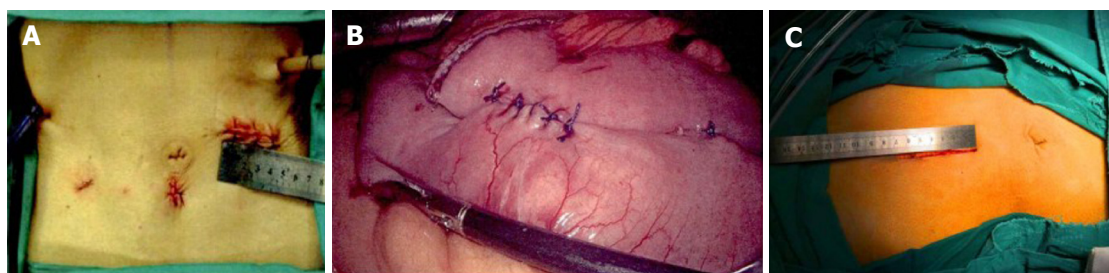
时间	组别	例数	CRP(mg/L)	PCT(ng/mL)	WBC(×10 ⁹ /L)	TNF-α(ng/mL)
治疗前	实验组	33	16.25 ± 5.38	2.89 ± 0.84	14.67 ± 3.29	52.38 ± 12.69
	对照组	33	15.74 ± 4.97	2.93 ± 0.91	13.82 ± 3.50	50.84 ± 10.22
	<i>t</i>		0.400	0.186	1.017	0.543
	<i>P</i>		0.691	0.853	0.313	0.589
治疗3 d后	实验组	33	11.06 ± 3.81 ^a	1.53 ± 0.47 ^a	10.09 ± 1.05 ^a	32.26 ± 9.50 ^a
	对照组	33	13.22 ± 3.26 ^a	1.86 ± 0.51 ^a	11.54 ± 1.28 ^a	41.39 ± 10.07 ^a
	<i>t</i>		2.475	2.733	5.031	3.789
	<i>P</i>		0.016	0.008	<0.001	<0.001
治疗5 d后	实验组	33	7.17 ± 1.93 ^{ab}	0.40 ± 0.13 ^{ab}	7.28 ± 0.97 ^{ab}	24.39 ± 5.88 ^{ab}
	对照组	33	10.35 ± 2.24 ^{ab}	0.86 ± 0.24 ^{ab}	9.33 ± 0.84 ^{ab}	30.95 ± 7.27 ^{ab}
	<i>t</i>		6.178	9.681	9.178	4.030
	<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

CRP: C反应蛋白; PCT: 降钙素原; TNF-α: 肿瘤坏死因子-α; 与治疗前比较, ^a*P* < 0.05; 与治疗3 d后比较, ^b*P* < 0.05.

表 3 两组IL-4/IL-13/STAT6信号通路比较(mean ± SD)

时间	组别	例数	IL-4 mRNA	IL-13 mRNA	STAT6 mRNA
治疗前	实验组	33	3.58 ± 1.12	5.75 ± 1.82	4.88 ± 1.50
	对照组	33	3.29 ± 1.00	6.03 ± 1.94	4.65 ± 1.48
	<i>t</i>		1.110	0.605	0.627
	<i>P</i>		0.271	0.548	0.533
治疗3 d后	实验组	33	2.39 ± 0.85 ^a	3.11 ± 0.97 ^a	2.03 ± 0.62 ^a
	对照组	33	2.86 ± 0.92 ^a	4.28 ± 1.23 ^a	2.59 ± 0.73 ^a
	<i>t</i>		2.156	4.291	3.359
	<i>P</i>		0.035	<0.001	<0.001
治疗5 d后	实验组	33	1.53 ± 0.26 ^{ab}	1.97 ± 0.84 ^{ab}	1.26 ± 0.33 ^{ab}
	对照组	33	2.26 ± 0.34 ^{ab}	2.79 ± 0.90 ^{ab}	1.84 ± 0.56 ^{ab}
	<i>t</i>		9.796	3.826	5.126
	<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

IL-4: 白介素-4; IL-13: 白介素-13; STAT6: 转录激活子6; 与治疗前比较, ^a*P* < 0.05; 与治疗3 d后比较, ^b*P* < 0.05.



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i12.521 Copyright ©The Author(s) 2022.

图 2 实验组治疗前后切口部位图片. A: 治疗前; B: 治疗中; C: 治疗后.

疗, 结果显示实验组疗效优于对照组, 换药次数、红肿痛缓解时间、病原菌培养转阴时间、住院时间低于对照组, 提示红外线局部照射联合皮肤再生医疗技术治疗开腹胃肠外科术后切口感染, 能大大缩短感染切口的愈

合时间, 加快患者临床症状体征缓解, 促进患者康复, 凸显快速外科康复的理念.

皮肤再生医疗技术由湿润暴露疗法和湿润烧伤膏组成, 针对切口愈合过程中局部潜能再生细胞不足的特

表 4 两组感染切口恢复情况比较(mean ± SD)

组别	例数	换药次数(次)	红肿痛缓解时间(d)	病原菌培养转阴时间(d)	住院时间(d)
实验组	33	8.02 ± 2.15	4.19 ± 1.24	6.48 ± 0.83	10.18 ± 2.33
对照组	33	10.47 ± 2.28	5.56 ± 1.70	7.59 ± 0.62	12.67 ± 2.19
<i>t</i>		4.491	3.740	6.155	4.473
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 5 两组VSS评分比较(mean ± SD, 分)

组别	例数	色泽	血管	柔软性	厚度	疼痛
实验组	33	0.64 ± 0.20	0.31 ± 0.10	0.84 ± 0.23	0.40 ± 0.12	0.24 ± 0.06
对照组	33	0.95 ± 0.26	0.53 ± 0.11	1.09 ± 0.21	0.62 ± 0.15	0.39 ± 0.13
<i>t</i>		5.429	8.501	4.611	6.579	6.018
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

VSS: 温哥华瘢痕量表.



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i12.521 Copyright ©The Author(s) 2022.

图 3 对照组治疗前后切口部位图片. A: 治疗前; B: 治疗中; C: 治疗后.

点, 激活细胞的再生潜能, 为其增殖、分化提供充足的维生素、氨基酸、脂肪酸等成分, 促进血管再生, 为肉芽组织与上皮组织的生成创造有利微环境, 加快感染切口的生理再生进程^[10]. 红外线局部照射促进切口感染控制与愈合的机制包括多方面: (1)能利用红外光的热效应, 透射至感染切口结缔组织、血管、神经系统等不同深度部位, 起到促进局部代谢、改善局部组织营养和血液循环作用, 并能加快局部渗出物的吸收, 控制炎症, 且其温热效应可解痉和缓解肌紧张, 消肿镇痛; (2)红外线基于人体生物大分子共振吸收效应理论, 发射光谱为(0.4-4) μm, 局部照射可激励感染部位生物大分子产生受激相干共振吸收效应, 向体液系统、神经系统传递信息, 引起生光化反应, 调节人体代谢功能、免疫功能, 增强对感染切口的修复能力^[11]. 因此红外线局部照射联合皮肤再生医疗技术能协同增强疗效.

创面修复是一个复杂有序的过程, 其中炎症反应期是首先经历的阶段之一, 适度的炎症反应有利于切口修复, 但治疗过程中炎症反应的持续可引起感染部位疼痛、红肿、瘢痕形成等^[12]. 切口感染后, 机体受损血管

激活血小板, 释放多种止血物质, 并刺激CRP、PCT、WBC、TNF-α等炎症指标的合成与分泌, CRP、PCT、WBC、TNF-α水平越高, 提示炎症反应越明显^[13,14]. 本研究显示, 与皮肤再生医疗技术比较, 红外线局部照射联合皮肤再生医疗技术能进一步降低CRP、PCT、WBC、TNF-α水平, 促进感染部位炎症反应的改善. 黄新灵等^[15]报道, 红外线局部照射治疗烧伤创面, 可减少TNF-α、CRP合成分泌, 本研究观点与之相似, 证实红外线局部照射有利于控制局部炎症. 红外线局部照射的温热效应一方面通过改善切口局部血液循环, 降低致痛化学介质的作用, 抑制切口过度炎症反应, 另一方面通过加快渗出物的吸收, 缓解局部炎症.

组织增殖与重塑是切口创面修复的另两个必经阶段, 涉及多个生理过程, 细胞生长因子、生物学信号通路等在机体的调控下呈现高度的有序性、协调性、完整性, 凡影响细胞生长因子、生物学信号通路等的因素, 均可导致对应阶段被干扰^[16]. IL-4/IL-13/STAT6信号通路是控制创面感染愈合的一个机制^[17], 其中IL-4、IL-13可诱导STAT6磷酸化, 激活M2巨噬细胞极化, 导致转化生

长因子-β等纤维化因子大量产生. Maeda等^[8]报道, IL-4和IL-13在异常疤痕中表达上调, 介导切口愈合过程中疤痕形成. 当IL-4 mRNA、IL-13 mRNA、STAT6 mRNA过表达时, 感染切口创面修复过程中, IL-4/IL-13/STAT6信号通路功能失调, 导致切口愈合不能以正常的生物学步骤有序进行, 从而影响切口愈合速度与质量. 本研究显示, 红外线局部照射联合皮肤再生医疗技术治疗开腹胃肠外科术后切口感染, 能降低IL-4 mRNA、IL-13 mRNA、STAT6 mRNA, 有利于抑制IL-4/IL-13/STAT6信号通路对切口愈合的消极作用, 改善切口愈合质量. 联合组VSS量表色泽、血管、柔软性、厚度、疼痛评分低于对照组, 且通过两组治疗前后切口部位图片对照发现, 红外线局部照射联合皮肤再生医疗技术在改善切口愈合质量中的价值, 而其机制可能有: (1)抑制切口部位过度炎症反应, 为切口早期修复创造有利局部微环境; (2)抑制IL-4/IL-13/STAT6信号通路异常激活, 使切口能按照正常的生物学步骤有序进行, 从而减少疤痕形成, 提高切口修复、愈合速度及质量. 但由于既往缺乏相似报道的论证和本研究结果的新颖性, 以上观点的可靠性仍有待进一步研究的验证.

4 结论

综上所述, 红外线局部照射联合皮肤再生医疗技术治疗开腹胃肠外科术后切口感染, 能增强疗效, 改善炎症反应与切口愈合质量, 加快患者临床症状体征缓解和恢复进程.

文章亮点

实验背景

切口感染是开腹胃肠外科术后常见并发症之一, 可延长住院时间, 增加经济负担, 并可能影响预后. 现阶段开腹胃肠外科术后切口感染处理方法较多, 但采用何种方法最优尚无定论, 故对此进行研究意义重大.

实验动机

本研究拟探究红外线局部照射联合皮肤再生医疗技术治疗开腹胃肠外科术后切口感染效果及对白介素-4(interleukin-4, IL-4)/白介素-13(interleukin-13, IL-13)/转录激活子6(signal transducer and activator of transcription 6, STAT6)信号通路影响, 旨在为临床处理开腹胃肠外科术后切口感染提供一种行之有效且实用性强的方法, 并初探其机制, 期待为临床研究提供一个新思路和方向.

实验目标

探寻一种治疗开腹胃肠外科术后切口感染的有效方法

及可能的机制, 这不仅为临床处理开腹胃肠外科术后切口感染提供了参考, 还为该领域关于IL-4/IL-13/STAT6信号通路的研究奠定了学术基础.

实验方法

本研究按照前瞻性试验和1:1随机试验原则, 将66例开腹胃肠外科术后切口感染患者随机分为两组, 两组均给予抗菌药物治疗, 在此基础上, 对照组给予皮肤再生医疗技术, 实验组给予红外线局部照射联合皮肤再生医疗技术, 可保证单一变量原则与组间的可比性. 采用SPSS软件统计比较两组疗效、炎症指标、IL-4/IL-13/STAT6信号通路改变、换药次数、红肿痛缓解时间、病原菌培养转阴时间、住院时间、疤痕愈合质量, 可保证数据统计的客观性.

实验结果

红外线局部照射联合皮肤再生医疗技术治疗开腹胃肠外科术后切口感染, 能增强疗效, 改善炎症反应与切口愈合质量, 加快患者临床症状体征缓解和恢复进程; 并能降低IL-4 mRNA、IL-13 mRNA、STAT6 mRNA表达, 为开腹胃肠外科术后切口感染治疗及切口愈合机制研究提供了一种新方法.

实验结论

红外线局部照射联合皮肤再生医疗技术治疗开腹胃肠外科术后切口感染, 能增强疗效, 改善炎症反应与切口愈合质量, 加快患者临床症状体征缓解和恢复进程; 并能降低IL-4 mRNA、IL-13 mRNA、STAT6 mRNA表达, 提示其治疗机制可能是通过调控IL-4/IL-13/STAT6信号通路实现的.

展望前景

红外线局部照射、皮肤再生医疗技术对医院硬件要求不高, 在减轻患者经济负担、树立医院口碑等多方面具有优势, 且推广使用范围广, 相信能使开腹胃肠外科术后切口感染患者受益. 未来建议增大样本或者设计自身对照对研究内容和结果进行进一步的完善.

5 参考文献

- Curran T, Alvarez D, Pastrana Del Valle J, Cataldo TE, Poylin V, Nagle D. Prophylactic closed-incision negative-pressure wound therapy is associated with decreased surgical site infection in high-risk colorectal surgery laparotomy wounds. *Colorectal Dis* 2019; 21: 110-118 [PMID: 30047611 DOI: 10.1111/codi.14350]
- Maruyama H, Kusachi S, Makino H, Kanno H, Yoshida H, Niitsuma T. Postoperative Infection after Colorectal Surgery: Subanalysis of Data from the 2015 Japan Postoperative Infectious Complications Survey. *J Nippon Med Sch* 2020; 87: 204-210 [PMID: 32009069 DOI: 10.1272/jnms.JNMS.2020_87-403]

- 3 Khalili S, Khorasani SN, Razavi SM, Hashemibeni B, Tamayol A. Nanofibrous Scaffolds with Biomimetic Composition for Skin Regeneration. *Appl Biochem Biotechnol* 2019; 187: 1193-1203 [PMID: 30187343 DOI: 10.1007/s12010-018-2871-7]
- 4 李利青, 冯时, 唐乾利. 皮肤再生医疗技术作用IGF-1/PI3K/Akt信号通路调控难愈合创面血管生成的机制研究. *中华中医药杂志* 2019; 34: 2460-2465
- 5 张怡群, 崔腾云. 芒硝与大黄外敷联合红外线局部照射预防切口愈合不良的效果. *检验医学与临床* 2019; 16: 3363-3365 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2019.22.041]
- 6 王文华, 韩晓梅, 姬响华, 王园园, 梁万顺. 水胶体敷料对压疮合并中重度感染的临床疗效. *中华医院感染学杂志* 2019; 29: 949-952 [DOI: 10.11816/cn.ni.2018-180837]
- 7 Nguyen JK, Austin E, Huang A, Mamalis A, Jagdeo J. The IL-4/IL-13 axis in skin fibrosis and scarring: mechanistic concepts and therapeutic targets. *Arch Dermatol Res* 2020; 312: 81-92 [PMID: 31493000 DOI: 10.1007/s00403-019-01972-3]
- 8 Javed AA, Teinor J, Wright M, Ding D, Burkhart RA, Hundt J, Cameron JL, Makary MA, He J, Eckhauser FE, Wolfgang CL, Weiss MJ. Negative Pressure Wound Therapy for Surgical-site Infections: A Randomized Trial. *Ann Surg* 2019; 269: 1034-1040 [PMID: 31082899 DOI: 10.1097/SLA.0000000000003056]
- 9 Mahar PD, Spinks AB, Cleland H, Bekhor P, Waibel JS, Lo C, Goodman G. Improvement of Burn Scars Treated With Fractional Ablative CO₂ Lasers-A Systematic Review and Meta-analysis Using the Vancouver Scar Scale. *J Burn Care Res* 2021; 42: 200-206 [PMID: 32805053 DOI: 10.1093/jbcr/iraa130]
- 10 郭洪耀, 王志甫. 复春散 II 号外涂联合瘢痕移除原位皮肤再生法治疗烧伤后瘢痕增生临床研究. *陕西中医* 2019; 40: 499-501 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-7369.2019.04.029]
- 11 都丽丽. 高压氧联合红外线照射及磺胺嘧啶银乳膏治疗糖尿病肾病 III 期压疮患者 30 例疗效分析. *中华航海医学与高压医学杂志* 2019; 26: 53-55, 65 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-6906.2019.01.012]
- 12 Wilgus TA, Ud-Din S, Bayat A. A Review of the Evidence for and against a Role for Mast Cells in Cutaneous Scarring and Fibrosis. *Int J Mol Sci* 2020; 21 [PMID: 33353063 DOI: 10.3390/ijms21249673]
- 13 周楠, 王晓雯, 白丹, 董莹, 杨燕帆, 张鹏. PCT作为骨科术后切口感染指标的临床价值. *中国骨与关节损伤杂志* 2020; 35: 329-331 [DOI: 10.7531/j.issn.1672-9935.2020.03.042]
- 14 郭雄飞, 王挺, 汤立新. 脊柱手术后切口感染患者病原菌分布及耐药性和血清炎症因子水平分析. *新乡医学院学报* 2019; 36: 963-966 [DOI: 10.7683/xxyxyxb.2019.10.014]
- 15 黄新灵, 周忠志, 邹梅林, 奉水华. 远红外频谱照射联合水凝胶敷料治疗烧伤创面的效果及对血清EPO和TGF- α 表达的影响. *中国美容医学* 2020; 29: 96-101 [DOI: 10.15909/j.cnki.cn61-1347/r.003881]
- 16 Lin X, Li Y, Luo W, Xiao L, Zhang Z, Zhao J, Liu C, Li Y. Leucine-activated nanohybrid biofilm for skin regeneration via improving cell affinity and neovascularization capacity. *J Mater Chem B* 2020; 8: 7966-7976 [PMID: 32756660 DOI: 10.1039/d0tb00958j]
- 17 Serezani APM, Bozdogan G, Sehra S, Walsh D, Krishnamurthy P, Sierra Potchanant EA, Nalepa G, Goenka S, Turner MJ, Spandau DF, Kaplan MH. IL-4 impairs wound healing potential in the skin by repressing fibronectin expression. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139: 142-151.e5 [PMID: 27554818 DOI: 10.1016/j.jaci.2016.07.012]
- 18 Maeda D, Kubo T, Kiya K, Kawai K, Matsuzaki S, Kobayashi D, Fujiwara T, Katayama T, Hosokawa K. Periostin is induced by IL-4/IL-13 in dermal fibroblasts and promotes RhoA/ROCK pathway-mediated TGF- β 1 secretion in abnormal scar formation. *J Plast Surg Hand Surg* 2019; 53: 288-294 [PMID: 31066603 DOI: 10.1080/2000656X.2019.1612752]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



一家肿瘤专科医院胃肠外科非计划再次手术78例回顾性分析

金博, 赵为民, 孟涛, 王海江

金博, 赵为民, 孟涛, 王海江, 新疆医科大学附属第三医院(新疆肿瘤医院)胃肠外科一病区 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830011

金博, 主治医师, 研究方向为胃肠肿瘤.

作者贡献分布: 此研究由金博、赵为民、孟涛、王海江共同设计; 研究过程由金博、赵为民、孟涛、王海江共同完成; 数据分析由金博、赵为民、孟涛完成; 论文写作由金博、赵为民完成.

通讯作者: 金博, 主治医师, 830011, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市新市区苏州东街789号, 新疆医科大学附属第三医院(新疆肿瘤医院)胃肠外科一病区. aupt1980@sina.com

收稿日期: 2022-02-18

修回日期: 2022-03-24

接受日期: 2022-05-03

在线出版日期: 2022-06-28

Retrospective analysis of 78 cases of unplanned reoperation after gastrointestinal surgery in an oncology hospital

Bo Jin, Wei-Min Zhao, Tao Meng, Hai-Jiang Wang

Bo Jin, Wei-Min Zhao, Tao Meng, Hai-Jiang Wang, Department of Gastrointestinal Surgery, The Third Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University (Xinjiang Cancer Hospital), Ulumuqi 830011, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Corresponding author: Bo Jin, Attending Doctor, Department of Gastrointestinal Surgery, The Third Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University (Xinjiang Cancer Hospital), No. 789 Suzhou East Street, Xinshi District, Ulumuqi 830011, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. aupt1980@sina.com

Received: 2022-02-18

Revised: 2022-03-24

Accepted: 2022-05-03

Published online: 2022-06-28

Abstract BACKGROUND

Unplanned reoperation is a "return" index in the medical quality evaluation system, which can sensitively reflect the medical quality of a hospital surgical system. It is listed as the core index of the evaluation system in China's detailed rules for the implementation of evaluation standards for tertiary general hospitals, which requires hospitals to have a monitoring, cause analysis, feedback, rectification, and control system.

AIM

To investigate the clinical characteristics and causes of unplanned reoperation after gastrointestinal surgery in an oncology hospital.

METHODS

The clinical and follow-up data of 78 patients undergoing unplanned reoperation from January 2013 to December 2020 at the Department of Gastrointestinal Surgery of Xinjiang Tumor Hospital were retrospectively analyzed.

RESULTS

The incidence of unplanned reoperation after gastrointestinal surgery was 1.33% (78/5871). There were significant differences in sex ($\chi^2 = 11.695$, $P < 0.01$), first operation time ($\chi^2 = 25.772$, $P < 0.01$), hospitalization time ($\chi^2 = 79.355$, $P < 0.01$), medical disputes ($\chi^2 = 95.289$, $P < 0.01$), and prognosis ($\chi^2 = 52.147$, $P < 0.01$) between patients who underwent unplanned reoperation and those who underwent conventional surgery. First operation time (≥ 180 min) ($P < 0.01$) and hospitalization time (≥ 18 d) ($P < 0.01$) were independent risk factors for unplanned reoperation. Postoperative complications were the direct

causes of unplanned reoperation after gastrointestinal surgery. The main causes were anastomotic leakage (35.90%, 28/78), bleeding (35.90%, 28/78), and wound dehiscence (15.38%, 12/78). The mortality rate of unplanned reoperation was 3.85% (3/78), and the rate of disputes was 5.13% (4/78).

CONCLUSION

Unplanned reoperation significantly prolongs the hospitalization time of patients, increases medical disputes, and affects the prognosis. Postoperative complications such as anastomotic fistula, bleeding, and incision dehiscence are the direct causes of unplanned reoperation for gastrointestinal tumors.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Unplanned reoperation; Gastrointestinal surgery; Oncology hospital; Clinical features; Cause of occurrence

Citation: Jin B, Zhao WM, Meng T, Wang HJ. Retrospective analysis of 78 cases of unplanned reoperation after gastrointestinal surgery in an oncology hospital. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2022; 30(12): 529-534

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i12/529.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i12.529>

摘要

背景

非计划再次手术是医疗质量评价体系中的“重返类”指标,可以敏感反映医院外科系统医疗质量.我国《三级综合医院评审标准实施细则》中将其列为评审体系核心指标,要求医院有监测、原因分析、反馈、整改和控制体系.

目的

探讨一家肿瘤医院胃肠外科非计划再次手术的临床特点和发生原因.

方法

对新疆肿瘤医院胃肠外科2013-01/2020-12期间78例接受非计划再次手术患者的临床和随访资料进行回顾性分析.

结果

胃肠外科非计划再次手术的发生率为1.33%(78/5871),与常规手术相比,非计划再次手术患者在性别($\chi^2 = 11.695, P < 0.01$)、首次手术时间($\chi^2 = 25.772, P < 0.01$)、住院时间($\chi^2 = 79.355, P < 0.01$)、住院费用($\chi^2 = 76.382, P < 0.01$)、手术费用($\chi^2 = 82.432, P < 0.01$)、医疗纠纷($\chi^2 = 95.289, P < 0.01$)、病情转归($\chi^2 = 52.147, P < 0.01$)方面有显著性差异,首次手术时间 ≥ 180 min($P < 0.01$)、住院时间 ≥ 18 d($P < 0.01$)是非计划再次手术的独立危险因素.术后并发症是胃肠外科非计划再次手术的

直接原因,主要为吻合口瘘(35.90%, 28/78)、术后出血(35.90%, 28/78)、切口裂开(15.38%, 12/78)等.非计划再次手术的死亡率为3.85%(3/78),纠纷发生率为5.13%(4/78).

结论

非计划再次手术明显延长患者住院时间,增加医疗纠纷,影响病情转归.吻合口瘘、出血、切口裂开等术后并发症是胃肠肿瘤非计划再次手术的主要原因.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 非计划再次手术; 胃肠外科; 肿瘤医院; 临床特点; 发生原因

核心提要: 非计划再次手术作为医疗质量评价体系中的“重返类”指标,明显延长患者住院时间,增加医疗纠纷,影响病情转归.吻合口瘘、出血、切口裂开等术后并发症是胃肠肿瘤非计划再次手术的主要原因.

文献来源: 金博, 赵为民, 孟涛, 王海洋. 一家肿瘤医院胃肠外科非计划再次手术78例回顾性分析. *世界华人消化杂志* 2022; 30(12): 529-534

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i12/529.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i12.529>

0 引言

非计划再次手术(Unplanned reoperation)是指在同一次住院期间,患者在首次手术后因各种原因重返手术室所进行的计划外再次手术,作为医疗质量评价体系中的“重返类”指标之一,我国《三级综合医院评审标准实施细则》^[1]中将非计划再次手术列为评审体系的核心指标,要求医院有非计划再次手术的监测、原因分析、反馈、整改和控制体系.非计划再次手术也是医疗纠纷的常见原因之一,作为质控指标可以较为敏感地反映医院外科系统的医疗质量.

本文对我院胃肠外科2013-01/2020-12期间78例接受非计划再次手术患者的临床资料进行回顾性分析,拟初步探讨胃肠肿瘤非计划再次手术的临床特点和发生原因.

1 材料和方法

1.1 材料 2013-1/2020-12我院胃肠外科实施各级手术共计5871例,其中非计划再次手术78例,占我科同期手术总例数的1.33%(78/5871),78例非计划再次病例临床及随访资料完整.

78例接受非计划再次手术的患者中,男性62例,女性16例,男女比为3.875:1;患者年龄(43-83)岁,平均年龄

表 1 非计划再次手术患者临床特点分析

	常规手术	非计划再次手术	χ^2 值	P值
性别				
男	3549	62		
女	2322	16	11.695	0.001
年龄				
< 70岁	2461	32		
≥70岁	3410	46	0.025	0.874
原发疾病				
胃肿瘤	2209	28		
肠肿瘤	3662	46	0.001	0.970
手术方式				
腹腔镜手术	3027	34		
非腹腔镜手术	2844	44	1.957	0.162
首次手术时间				
< 180 min	3340	22		
≥180 min	2531	56	25.772	< 0.001
首次手术前白蛋白水平				
< 40 g/L	2448	30		
≥40 g/L	3423	48	0.331	0.565
首次手术前合并疾病				
无	3244	41		
有	2627	37	1.015	0.314
首次手术后肿瘤病理分级				
高、中分化	3126	41		
低分化	2745	37	0.014	0.906
首次手术后肿瘤病理分期				
I、II期	3131	45		
III、IV期	2740	33	0.589	0.443
住院时间				
< 18 d	3127	2		
≥18 d	2744	76	79.355	< 0.001
住院费用				
< 60000元	3073	2		
≥60000元	2798	76	76.382	< 0.001
手术费用				
< 30000元	3318	4		
≥30000元	2553	74	82.432	< 0.001
医疗纠纷				
有	8	4		
无	5863	74	95.289	< 0.001
病情转归				
死亡	9	3		
治愈	5862	75	52.147	< 0.001

(61.15±10.10)岁, 70岁以上患者占58.97%(46/78)。胃肿瘤患者28例, 占35.90%(28/78); 肠道肿瘤患者46例, 占58.97%(46/78); 后腹膜肿瘤患者4例, 占5.13%(4/78)。首次手术为腹腔镜手术者34例, 占43.59%(34/78); 非腹腔镜手术者44例, 占56.41%(44/78)。所有病例首次手术均为三级以上手术, 平均手术时间(213.49±65.68) min, 首次手

术与再次手术间隔时间(8.92±8.47) d。首次手术为急诊手术者3例, 占3.85%(3/78); 首次手术后24小时内进行非计划再次手术者14例, 占17.95%(14/78); 一次住院期间行两次非计划再次手术者2例, 占2.56%(2/78)。患者平均住院时间为(44.76±26.07) d, 发生医疗纠纷者4例, 占5.13%(4/78), 占同期纠纷总数的50%(4/8), 死亡及自动出

表 2 非计划再次手术影响因素的多因素分析

临床特点	β	Wald	OR	95%CI	P
首次手术时间 ≥ 180 min	0.61	18.52	1.61	1.39-2.18	<0.01
住院时间 ≥ 18 d	0.85	4.81	2.10	1.87-4.38	<0.01

表 3 胃肠肿瘤非计划再次手术的主要原因构成

非计划再次手术原因	胃肿瘤术后	肠道肿瘤术后	P
吻合口瘘	4(14.29%)	24(52.17%)	0.001
出血	16(57.14%)	10(21.74%)	0.002
切口裂开	4(14.29%)	6(13.04%)	0.880

院后死亡者3例, 死亡率3.85%(3/78), 占同期死亡患者总数的25%(3/12).

1.2 方法 比较非计划再次手术与常规手术在性别、年龄、原发疾病(胃癌/肠癌)、手术方式、首次手术时间、术前白蛋白水平、合并疾病、术后病理分级、病理分期、住院时间、住院费用、手术费用、医疗纠纷与否、病情转归方面的统计学差异; 对非计划再次手术的影响因素进行多因素分析.

统计学处理 数据分析使用SPSS 17.0软件, 计量资料以mean \pm SD表示, 计数资料以频数表示, 并计算构成比, 计数资料差异性分析采用 χ^2 检验, 多因素分析采用非条件Logistic回归分析, 以 $P < 0.05$ 为统计学显著性差异.

2 结果

2.1 非计划再次手术的临床特点 与常规手术相比, 非计划再次手术患者在性别、首次手术时间、住院时间、住院费用、手术费用、医疗纠纷与否、病情转归方面有显著性差异, 在年龄、原发疾病(胃癌/肠癌)、手术方式(腹腔镜/非腹腔镜)、首次手术术前白蛋白水平、首次手术术前合并疾病(贫血、糖尿病、高血压病等)、病理分级、病理分期方面无显著性差异, 见表1. Logistic回归分析结果显示, 首次手术时间 ≥ 180 min($P < 0.01$)、住院时间 ≥ 18 d($P < 0.01$)是非计划再次手术的独立危险因素, 见表2.

2.2 非计划再次手术的原因构成 78例非计划再次手术中, 手术原因为吻合口瘘者28例(肠道肿瘤术后24例, 胃肿瘤术后4例), 占35.90%(28/78); 术后出血28例(腹腔出血23例, 吻合口出血5例), 占35.90%(28/78); 切口裂开10例, 占12.82%(10/78); 肠梗阻3例, 占3.85%(3/78), 其他原因9例(十二指肠残端瘘3例, 直肠阴道瘘2例, 输尿管漏1例, 肠穿孔1例, 腹股沟斜疝嵌顿1例, 引流管断裂异物

残留1例). 就主要原因而言, 在吻合口瘘方面, 肠道肿瘤首次手术为胃肿瘤手术者, 非计划再次手术发生的首要原因为术后出血(16/28, 57.14%), 其次为吻合口瘘(4/28, 14.29%)和切口裂开(4/28, 14.29%); 首次手术为肠道肿瘤手术者, 非计划再次手术发生的首要原因为吻合口瘘(24/46, 52.17%), 其次为出血(10/46, 21.74%), 再次为切口裂开(6/46, 13.04%). 在吻合口瘘方面, 术后发生率明显高于胃肿瘤术后($P < 0.01$); 在出血方面, 胃肿瘤术后发生率明显高于肠道肿瘤术后($P < 0.01$); 在切口裂开方面, 二者无统计学差异($P = 0.880$)(见表3).

3 讨论

作为医疗质量评价的重要负性指标, 非计划再次手术是医疗的非预期结果, 会增加患者痛苦、延长住院时间、增加医疗费用, 甚至有可能给患者带来生命危险, 是导致医疗纠纷的高危隐患之一, 同时将对医疗资源造成不必要的浪费^[2,3]. 据国内文献报道, 医院总体非计划再次手术的发生率基准值为0.44%^[4]. 相比于实质脏器手术者(肝、肾、骨等), 空腔脏器手术者(食管、胃、肠等)非计划再次手术发生率更高^[4,5]. 本研究统计所得本肿瘤医院胃肠外科非计划再次手术的发生率为1.33%, 与本专业同行所报道的数据相接近^[6]. 胃肠肿瘤手术时间长、难度大、复杂程度高, 患者平均年龄大, 术后并发症的发生率要高于外科手术并发症的平均发生率.

根据本研究的结果, 与常规手术相比, 非计划再次手术在性别方面男多于女, 有相关文献^[6-8]报道了类似结果, 但具体原因不明. 手术时间延长被认为是增加术后并发症发生率的高危因素之一^[9], 本研究非计划再次手术患者首次手术平均手术时间为(213.49 \pm 65.68) min, 明显长于常规手术患者[(180.38 \pm 78.97) min, $P < 0.01$], Logistic回归分析结果也提示首次手术时间 ≥ 180 min是导致非计划再次手术发生的独立危险因素. 非计划再

次手术患者的平均住院时间为(44.76±26.07) d, 明显长于常规手术患者[(18.08±3.46) d, $P<0.01$], 说明非计划手术明显延长了患者的住院时间, 与相关统计结果一致^[10]. 研究对象中占同期医疗纠纷50%(4/8)的患者接受了非计划再次手术, 提示非计划再次手术可以作为医疗纠纷的预警指标之一, 与文献观点相符^[11]. 非计划再次手术不仅增加患者痛苦, 同时明显延长住院时间、增加住院费用, 这些都是引发医疗纠纷的潜在危险因素, 而且也增加了医院的运营成本和管理难度^[4]. 本研究非计划再次手术患者的死亡率为3.85%(3/78), 治愈率为96.15%(75/78), 提示虽然非计划再次手术患者的死亡率高于常规手术患者, 但非计划再次手术仍是一种行之有效的治疗手段, 在准确把握适应证的前提下, 应及时积极实施非计划再次手术.

非计划再次手术的原因包括医源性因素, 即因手术或诊治操作不当而需施行再次手术; 以及非医源性因素, 即因患者病情进展或出现严重术后并发症而需要再次手术. 本研究所收集的78例非计划再次手术中, 除1例因术后拔除引流管时发生引流管断裂、腹腔异物残留外, 其余77例均为术后并发症即非医源性因素所致, 占98.72%(77/78), 提示非计划再次手术的直接原因是首次手术后并发症, 与同类文献报道一致^[6,7,10]. 另外有研究数据显示^[12], 随着医疗水平的逐渐提高, 非计划再次手术在时间分布上并未呈下降趋势, 这也从另一个侧面反映了非医源性因素在非计划再次手术原因中居主要地位. 患者年龄大、体质弱、伴随疾病多/重, 以及术后并发症的出现, 被认为是非计划再次手术发生的潜在危险因素^[7].

据研究报道, 术后出血和切口问题是非计划再次手术的最主要原因^[6,7,13,14]. 本研究数据显示, 导致非计划再次手术的胃肠肿瘤术后并发症中, 吻合口瘘(35.90%, 28/78)与术后出血(35.90%, 28/78)居首位, 胃肿瘤患者非计划再次手术的首要原因为术后出血(16/28, 57.14%), 而肠道肿瘤患者非计划再次手术的首要原因为吻合口瘘(20/46, 43.48%). 吻合口瘘是空腔脏器手术所特有的术后并发症, 随着临床诊疗技术的不断改进, 已经逐渐积累总结出一些避免非计划再次手术的方法, 比如胃肿瘤手术于术中留置空肠营养管和腹腔引流管, 当术后出现吻合口瘘, 在病情允许的情况下, 可通过营养管给予肠内营养并联合腹腔冲洗来避免非计划再次手术; 低位直肠肿瘤保肛手术时留置肛管或行预防性回肠造口, 在一定程度上可避免因吻合口瘘导致的非计划再次手术, 但预防性回肠造口尚需数月后行计划性再次手术(回肠造口还纳术).

4 结论

非计划再次手术是监管医疗质量与安全的有效指标, 医

院应将指标作为医疗质量管理的重点, 加强有效监管, 严格手术分级管理与授权, 提高手术质量, 降低患者死亡率, 避免纠纷发生.

文章亮点

实验背景

非计划再次手术是近年来医院管理较为关注的医疗质量评价体系“重返类”指标, 不同疾病非计划再次手术的临床特点与发生原因不同, 目前关于肿瘤专科医院胃肠肿瘤非计划再次手术的报道不多.

实验动机

对一家肿瘤专科医院胃肠外科的非计划再次手术病例进行回顾性分析, 探讨此类病例的临床特点和非计划再次手术原因.

实验目标

确定一家肿瘤专科医院胃肠外科非计划再次手术的发生率、临床特点和发生原因.

实验方法

回顾性病例分析, 统计分析包括构成比计算、卡方检验、Logistic多因素回归分析.

实验结果

胃肠外科非计划再次手术的发生率为1.33%. 与常规手术相比, 非计划再次手术患者男性居多、首次手术时间长、住院费用高、手术费用高、医疗纠纷多、病情转归差, 首次手术时间 ≥ 180 min、住院时间 ≥ 18 d是非计划再次手术的独立危险因素. 术后并发症是胃肠外科非计划再次手术的直接原因.

实验结论

胃肠肿瘤非计划再次手术明显延长患者住院时间, 增加医疗纠纷, 影响病情转归, 吻合口瘘、出血、切口裂开等术后并发症是其发生的主要原因.

展望前景

非计划再次手术作为质控指标可以较为敏感地反映医院外科系统的医疗质量, 医院应规范非计划再次手术的监测、原因分析、反馈、整改和控制体系, 降低其发生率.

5 参考文献

- 1 中华人民共和国卫生部. 三级综合医院评审标准[EB/OL]. [2021-04-08]. <http://www.nhc.gov.cn/wjw/gfxwj/201304/b98329ec713a4e8d812b23a56d13f94f.shtml>.

2 常青, 何紫棠, 张国杰, 陈倩, 李娅芳, 张杰石, 周炯, 陈政, 潘慧. 基于 CiteSpace 知识图谱的国内外非计划再手术研究现状及热点可视化分析. *中国医刊* 2021; 56: 990-995

3 徐雨晨, 曹云帆, 吴开明, 许小兰. 重庆市某三甲医院非计划再次手术影响因素研究. *医学与社会* 2020; 33: 85-89

4 高扬, 沈健, 张骏, 谷佳伟, 何强. 某院非计划二次手术的分布特征及质量评价. *中国医院管理* 2021; 41: 53-56

5 谢冬玲, 李扬, 冀志勇. 某肿瘤医院非计划再次手术回顾性分析. *中国病案* 2020; 21: 57-60

6 Li P, Lin JX, Tu RH, Lu J, Xie JW, Wang JB, Chen QY, Cao LL, Lin M, Huang ZN, Lin JL, Zheng CH, Huang CM. Early unplanned reoperations after gastrectomy for gastric cancer are different between laparoscopic surgery and open surgery. *Surg Endosc* 2019; 33: 4133-4142 [PMID: 30937616 DOI: 10.1007/s00464-019-06722-0]

7 Li P, Huang CM, Tu RH, Lin JX, Lu J, Zheng CH, Xie JW, Wang JB, Chen QY, Cao LL, Lin M. Risk factors affecting unplanned reoperation after laparoscopic gastrectomy for gastric cancer: experience from a high-volume center. *Surg Endosc* 2017; 31: 3922-3931 [PMID: 28205027 DOI: 10.1007/s00464-017-5423-2]

8 van Leeuwen WF, Menendez ME, Gaspar MP, Jacoby SM, Osterman AL, Chen N. Unplanned Reoperation After Surgery for Scapholunate Interosseous Ligament Insufficiency: A Retrospective Review of 316 Patients. *Hand (NY)* 2019; 14: 691-697 [PMID: 29504476 DOI: 10.1177/1558944718760034]

9 Yang Y, Ma J, Lin Y, Wu X, Wang L, Wang A. Causes and affecting factors of unplanned reoperations in cancer patients. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2014; 36: 546-548 [PMID: 25327663]

10 邢沫, 王丹. 肿瘤患者非计划再次手术原因分析及对策. *中国医院管理* 2014; 34: 29-30

11 Jabir MA, Brady JT, Wen Y, Dosokey EMG, Choi D, Stein SL, Delaney CP, Steele SR. Attempting a Laparoscopic Approach in Patients Undergoing Left-Sided Colorectal Surgery Who Have Had a Previous Laparotomy: Is it Feasible? *J Gastrointest Surg* 2018; 22: 316-320 [PMID: 29127603 DOI: 10.1007/s11605-017-3621-9]

12 Fritel X, Campagne-Loiseau S, Cosson M, Ferry P, Saussine C, Lucot JP, Salet-Lizee D, Barussaud ML, Boisramé T, Carlier-Guérin C, Charles T, Debodinance P, Deffieux X, Pizzoferrato AC, Curinier S, Ragot S, Ringa V, de Tayrac R, Fauconnier A. Complications after pelvic floor repair surgery (with and without mesh): short-term incidence after 1873 inclusions in the French VIGI-MESH registry. *BJOG* 2020; 127: 88-97 [PMID: 31544327 DOI: 10.1111/1471-0528.15956]

13 余红梅, 张勇, 王巍炜, 肖建峰, 唐星星, 赵常坤. 肿瘤专科医院胸外科非计划再次手术经验. *临床医学研究与实践* 2021; 6: 16-18

14 Bougie O, Zuckerman SL, Switzer N, How J, Sey M. Influence of Resident Involvement in Obstetrics and Gynaecology Surgery on Surgical Outcomes: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Obstet Gynaecol Can* 2018; 40: 1170-1177 [PMID: 30007802 DOI: 10.1016/j.jogc.2017.10.035]

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 © 2022 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。

酒精性肝病的研究进展

曾赏, 李三强, 李前辉

曾赏, 李三强, 河南科技大学基础医学院肝脏损伤与修复分子医学重点实验室, 河南省肝病防治工程技术研究中心 河南省洛阳市 471003

李前辉, 河南科技大学第一附属医院 河南省洛阳市 471003

曾赏, 主要从事肝脏损伤与分子修复研究.

基金项目: 洛阳市科技计划项目, No. 2101030A.

作者贡献分布: 相关文献资料的收集和分析及论文的撰写、修改由曾赏完成; 文献资料的分析、整理由李三强、李前辉完成; 项目的构思和写作由李三强指导和审核.

通讯作者: 李三强, 教授, 471003, 河南省洛阳市洛龙区开元大道263号, 河南科技大学基础医学院肝脏损伤与修复分子医学重点实验室. sanqiangli2001@163.com

收稿日期: 2022-03-28

修回日期: 2022-04-21

接受日期: 2022-05-03

在线出版日期: 2022-06-28

Progress in research of alcoholic liver disease

Shang Zeng, San-Qiang Li, Qian-Hui Li

Shang Zeng, San-Qiang Li, Molecular Medicine Key Laboratory of Liver Injury and Repair Medical College, Henan University of Science and Technology, Henan Center for Engineering and Technology Research on Prevention and Treatment of Liver Diseases, Luoyang 471003, Henan Province, China

Qian-Hui Li, The First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology, Luoyang 471003, Henan Province, China

Supported by: Luoyang Science and Technology Planning Project, No. 2101030A.

Corresponding author: San-Qiang Li, Professor, Key Laboratory of Molecular Medicine of Liver Injury and Repair, School of Basic Medicine & Henan University of Science and Technology, No. 263 Kaiyuan Avenue, Luolong District, Luoyang 471003, Henan Province, China. sanqiangli2001@163.com

Received: 2022-03-28

Revised: 2022-04-21

Accepted: 2022-05-03

Published online: 2022-06-28

Abstract

Alcoholic liver disease (ALD) refers to the damage to the liver and its functions that result from excessive drinking, including alcoholic fatty liver/steatosis, alcoholic hepatitis, alcoholic liver fibrosis or cirrhosis, and even hepatocellular carcinoma. However, the pathogenesis of ALD is particularly complex due to the involvement of the toxic effects of alcohol and its metabolites, immune reaction, oxidative stress, autophagy, intestinal microbes, genetic factors, non-coding RNAs, etc. This paper reviews the new progress in the understanding of the pathogenesis and molecular mechanism of ALD, and provides perspectives on its clinical treatment.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Alcoholic liver disease; Pathogenesis; Therapeutics

Citation: Zeng S, Li SQ, Li QH. Progress in research of alcoholic liver disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2022; 30(12): 535-540

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i12/535.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i12.535>

摘要

酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)是指因过度饮酒而对肝脏及其功能造成的损伤, 它包括酒精性脂肪肝/脂肪变性、酒精性肝炎、酒精性肝纤维化或肝硬化, 甚至是肝细胞癌. 然而, 由于酒精及其代谢产物的毒性作用、免疫反应、氧化应激、细胞自噬、肠道微生物、遗传因素和非编码RNA等的参与, 酒精性肝病的发病机制尤为复杂. 因此, 本文就近年来对ALD

发病机制新进展进行综述, 以进一步了解ALD的分子机制, 并对其临床治疗提出展望。

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 酒精性肝病; 发病机制; 治疗学

核心提要: 酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)发病机制较为复杂, 大量研究已证实: ALD发生与酒精及其代谢产物诱发的免疫损伤、氧化应激、细胞自噬、肠道微生物生态失调以及遗传因素和非编码RNA密切相关, 具有因果关系。本文对ALD发病机制的最新研究作一综述。

文献来源: 曾赏, 李三强, 李前辉. 酒精性肝病的研究进展. 世界华人消化杂志 2022; 30(12): 535-540

URL: <https://www.wjnet.com/1009-3079/full/v30/i12/535.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i12.535>

0 引言

酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)是一组由于酒精使用障碍(酒精滥用和酒精依赖)导致的慢性肝病。疾病初期表现为酒精性脂肪肝, 继而发展成酒精性肝炎、肝纤维化和肝硬化, 甚至是广泛的肝细胞坏死导致肝衰竭^[1]。

1 ALD概况及流行病学

随着经济水平的提高和饮酒人群比例的增多, 酒精性肝病逐渐发展人类慢性疾病之一, 影响着人们的健康。根据全球疾病负担项目的报告可知, 2016年约有125.69万人死于肝硬化和慢性肝病; 其中, 约334900人(27%)归因于酒精^[2]。此外, 约有24.5万人的死于酒精诱导的肝癌, 占所有肝癌死亡的30%^[3]。近年来我国流行病学调查显示, 浙江和辽宁部分城市ALD患病率为4.34%-6.1%, 且呈现逐年增高的趋势^[4,5]。可见, 酒精使用障碍已成为国内外一个重大的公共卫生问题, ALD患病率逐渐上升, 酒精已成为肝脏疾病的重要危险因素。本文就目前ALD发病机制、治疗靶点的研究进展作一总结。

2 ALD发病机制

2.1 酒精及其代谢产物致肝损伤 酒精主要经肝脏代谢。在肝细胞中, 乙醇代谢的主要机制是乙醇脱氢酶产生乙醛。由于醛具有高度的活性, 它可以形成各种类型的蛋白质和脱氧核糖核酸DNA加合物, 影响蛋白质的功能和DNA损伤修复, 最终导致细胞损伤和癌变。乙醛脱氢酶2的耗竭会导致乙醛积累。此外, 乙醇代谢的次要途径包含微粒体酶氧化系统, 并进一步产生多种活性氧, 导致脂质过氧化、线粒体中谷胱甘肽和s-腺苷蛋氨酸的消

耗^[6]。

2.2 免疫损伤

2.2.1 库普弗细胞: 库普弗细胞(Kupffer cell)是肝脏免疫系统的主要细胞, 参与炎症反应、受损细胞的清除和肝脏炎症的发展。长期大量摄入酒精会损害肠道的粘膜屏障, 肠道微生物的脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)和细菌DNA会易位至肝脏, 它们分别作用于Toll样受体-4和Toll样受体-9, 并通过NF- κ B通路在库普弗细胞等固有免疫细胞中产生肿瘤坏死因子和白细胞介素-1 β 等促炎因子, 对肝脏造成了损伤^[7]。Han等^[8]最新研究显示肠源性HDL以HDL3亚种形式与LPS结合蛋白(lipopolysaccharide binding protein, LBP)复合物穿过门静脉, 阻止LPS与肝巨噬细胞TLR4的结合和炎症激活, 使得LPS在细胞外失活。因此, 在酒精和非酒精环境下, 肠道高密度脂蛋白可能是保护肝脏免受肠源性LPS泄漏的合适药理学靶点。Luo等^[9]的研究发现表没食子儿茶素没食子酸酯(epigallocatechin gallate, EGCG)是一种抗ALD的新型肝保护剂, 库普弗细胞特异性TLR2和TLR3直接接收EGCG信号, 差异调控下游MAPK/NF- κ B激活和白细胞介素-10的产生, 可能通过信号转导与转录激活因子3激活, 可以有效且安全地改善ALD小鼠模型中的酒精性肝损伤。此外, 库普弗细胞中的TLR2和TLR3在EGCG介导的保护中发挥相反的作用。因此, 天然产物(如EGCG)抑制TLR2和激活TLR3可能是ALD的一种新的治疗策略。这些研究证实了库普弗细胞在ALD发病机制中起着举足轻重的作用。

2.2.2 细胞因子: 酒精相关肝病是一种代谢性肝病, 其病理进展主要由炎症反应驱动。在ALD的发生发展过程中, 细胞因子水平紊乱, 引起促炎-抗炎失衡, 加重肝细胞的损伤。ALD患者体内各种趋化因子和细胞因子水平均显著增高^[10], 通过各种信号通路介导肝细胞的损伤、坏死、凋亡和纤维化。转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)作为成纤维细胞因子, 在肝脏中由多个细胞群以潜伏形式释放。TGF- β 首先作用于II型受体, 然后与I型受体结合形成受体复合物, 导致I型受体结构域的磷酸化, 从而通过激活下游信号分子(Smad2和Smad3), 介导HSC活化过程中的促进I型和III型胶原的转录; 也可激活丝裂原活化蛋白激酶等, 促进HSC的激活^[11]。酒精也能激活补体系统(C3, C4)。补体和Kupffer细胞之间的相互作用导致促炎细胞因子TNF- α 的释放, 以及肝保护因子白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)和细胞保护因子白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10)也参与了补体和Kupffer细胞之间的相互作用。热休克蛋白Gp96是内质网驻留应激伴侣, 参与肝巨噬细胞活化和炎症反应。本课题组

研究首次表明^[12], NF- κ B通过上调Gp96的表达, 抑制 α -SMA和TGF- β 1的表达, 从而抑制HSC-T6的活化来减轻肝纤维化的进展. 这提示Gp96是ALD的保护因子, 为ALD的治疗提供了一种有前景的方法.

2.3 氧化应激 氧化应激贯穿酒精性肝病的始终, 在酒精性肝病的发生、发展中起着至关重要的作用. CYP2E1介导或乙醇诱导的炎症性氧化应激引起细胞内活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS)生成(如超氧化物、羟基自由基), 可与蛋白质结合并导致结构或功能改变^[13]. 在炎症性氧化应激反应(通过NADPH氧化酶、髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)、脂氧合酶(lipoxygenase, LOX)或环氧合酶2(cyclooxygenase 2)或CYP2E1介导的乙醇氧化作用下, ROS还可产生氧化性DNA损伤, 如8-羟基脱氧鸟苷(8-hydroxy-2-deoxy Guanosine, 8-OHdG)和主要的LPO产物, 如4-羟基壬烯醛(4-hydroxynonenal, 4-HNE)和丙二醛(malonic dialdehyde, MDA). 它们可以与致癌外环DNA加合物结合, 当MDA形成外环丙烷鸟嘌呤加合物时, 4-HNE产生乙烯基DNA加合物(ϵ dA), 其中 ϵ dA可介导HSC的激活增强, 形成纤维化^[14].

在慢性酒精滥用中, ROS自由基的激增引起脂质过氧化失调. 因此, 导致ALD中以重要的抗氧化调节核因子E2相关因子2(nuclear factor E2-related factor2, Nrf2)为靶点的抗氧化系统动态失衡^[15]. 最新研究发现^[16], 与Nrf2-LoxP对照组相比, 乙醇喂养的使用肝脏特异性Nrf2基因敲除Nrf2(L)-KO的小鼠肝脏中凋亡细胞的比例增加. 从机理上讲, Nrf2介导乙醇解毒酶的表达, 如乙醇脱氢酶1和乙醛脱氢酶1A1, 可能有助于提高对乙醇毒性的敏感性. 所以, Nrf2/ARE通路可能是减少乙醇诱导的氧化应激和肝损伤的有用靶点.

2.4 细胞自噬 自噬是真核生物进化保守的一种溶酶体降解过程, 在ALD的发生发展中发挥重要调控作用. 为了应对细胞应激, 例如乙醇代谢过程中高活性乙醛、ROS、脂肪酸乙酯和磷脂酰乙醇的增加, 肝细胞诱导多选择性的自噬, 以清除细胞中多余的脂滴和损伤的线粒体以及积累的蛋白质聚合物等.

有趣的是, 自噬受到急性和慢性乙醇暴露的不同调控. 对于急性酒精性脂肪肝来说, 自噬通过吞噬损伤的线粒体和脂滴降低肝细胞凋亡和脂肪变性来发挥保护作用. 有研究发现乙醇抑制mTORC1复合物, 导致ULK1活化, 并增加FoxO3a的核转位, 从而提高许多自噬相关基因的转录. 同时, 急性乙醇暴露会增加TFEB的核水平, 从而增加溶酶体生物发生和自噬^[17]. 然而, 长期酒精暴露后, 自噬通过多种机制被抑制. 首先, 慢性乙醇暴露会抑制mTOR的激活, 从而抑制自噬的启动; 其次, 慢性乙

醇增加溶酶体pH值, 损害溶酶体酶的运输; 慢性乙醇还可抑制TFEB的表达, TFEB是溶酶体生物发生和自噬所需的转录因子^[18]. 这些变化共同抑制了肝细胞中的自噬体-溶酶体融合, 加剧酒精性肝损伤. 此外, 慢性酒精暴露还可导致溶酶体流动性降低, 小的三磷酸鸟苷Rab7、Src激酶和发动蛋白2(一种参与细胞膜分裂和微管束形成的GTPase)活性受损, 导致溶酶体耗尽和肝细胞脂质吞噬抑制^[19]. 总的来说, 目前的数据似乎支持自噬在急性酒精性肝损伤中的临时作用. 急性酒精暴露可诱导适应性保护性自噬, 而慢性酒精暴露可损害自噬过程.

2.5 肠道微生态 ALD和肠道微生态失调有着密切的联系, 过量酒精会造成肠道菌群数量的改变、肠道屏障完整性的破坏和细菌及其LPS位移, 最终激活机体免疫应答, 促进肝脏炎症, 因此肠道微生态紊乱在酒精性肝病进展中有着重要的作用. 有研究发现^[20], 与健康人相比, ALD患者肠道内肠道菌种和双歧杆菌数量显著减少, 而大肠埃希菌和粪肠球菌数量有所增加. 芳香烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AhR)是一类配体激活的转录因子, 可被饮食、微生物、代谢产物、污染物中的小分子激活, 从而调控基因表达, 参与体内各种反应. Qian等^[21]研究证实长期摄入酒精可导致较低的肠道上皮细胞AhR表达, 而酒精喂养的AhR缺陷小鼠肠道中螺杆菌过度生长, 同时上调了代谢产物吲哚乙酸水平, 均加重酒精性肝损伤. 这项研究表明芳香烃受体AhR也许可作为干预酒精相关肝病的靶点.

除了肠道细菌组成的变化外, 酒精还会影响肠道真菌的组成. Yang等^[22]研究发现, 长期饮酒会增加小鼠的真菌菌群数量, 且会造成真菌的 β -1,3-葡聚糖转移到体循环中. 酒精组患者肠道真菌多样性降低和念珠菌过度生长, 应用抗真菌药物可减少肠道真菌过度生长造成的菌群紊乱, 从而减少 β -1,3-葡聚糖的释放和改善ALD. 此外, Chu等^[23]研究发现念珠菌素在不依赖 β -葡聚糖受体CLEC7A的情况下增强乙醇诱导的小鼠肝脏疾病, 且不改变肠道屏障功能. 假丝酵母菌溶血素增加了小鼠在乙醇给药后肝脏中Il1b、Cxcl1和Cxcl2 mRNAs的水平. 这些促炎细胞因子可能进一步招募免疫细胞和肝细胞损伤. 这可能有助于念珠菌溶血素直接诱导肝细胞死亡, 且念珠菌溶血素与酒精性肝炎患者的肝病严重程度和死亡率相关. 所以, 真菌菌群对酒精引起的“肠-肝轴”紊乱的确有影响, 调节肠道真菌菌群可能成为ALD的治疗手段.

2.6 遗传因素 个体对慢性酒精摄入后是否出现ALD受遗传因素影响. 在一项中国南方客家人ALDH2与酒精性肝硬化的关系的研究中^[24], Logistic回归分析显示ALDH2 SNP rs671 G/A + A/A基因型(OR = 2.030, 95%CI = 1.109-

3.715, $P = 0.022$)是酒精性肝硬化的危险因素, 增加了我国南方客家人酒精性肝硬化的发病风险. 此外, 一项韩国基因组和流行病学研究健康检查(KoGES_HEX A)队列研究显示^[25], 在HNF1同源框A(HNF1A)的单核苷酸多态性(SNPs)的小等位基因中, rs1183910与轻度饮酒者ALD的保护作用相关最强. 然而, 这种联系在重度饮酒者中没有被观察到. 包括HNF1A rs1183910小等位基因在内的SNPs是最有希望的预防ALD的遗传候选基因, 影响ALD发展的基因表达可能会因饮酒量而改变. 近年来细胞因子的基因多态性与ALD易感性关系的研究在国内外也越来越多. Feng等^[26]研究发现, 肝癌和酒精性肝硬化患者IL-17-197A/G位点AA基因型分布频率显著高于酒精性脂肪肝和酒精性肝炎患者, 提示外周血IL-17-197A/G位点AA基因型是ALD发生的易感基因, 可能会增加患酒精性肝硬化甚至肝癌的风险.

越来越多的研究发现, 饮酒广泛地调节肝脏表观遗传学, 从而促进了ALD的进展. 肝脏中酒精诱导的表观遗传修饰包括组蛋白修饰、miRNA诱导的遗传调节、DNA甲基化和酒精诱发的改变基因表达的细胞信号传导. 最新研究发现^[27], 肝窦内皮细胞内的酒精代谢能增加Hsp90乙酰化, 降低其与内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)的相互作用, 从而减少一氧化氮(NO)的产生. 组蛋白去乙酰化酶6(histone deacetylase 6, HDAC6)通过腺相关病毒(adeno-associated virus, AAV)介导的基因传递在肝ECs中特异过表达, 使Hsp90去乙酰化, 恢复Hsp90与eNOS的相互作用, 改善小鼠酒精性肝损伤. Li等^[28]研究发现在乙醇和脂多糖暴露下, 小鼠肝脏巨噬细胞中锌指状结构域SWI2/SNF2和含有3的MuDR(SWIM)结构域(ZSWIM3)显著下调, 其可能与DNA的甲基化有关. DNMT3b的ADD-PWWP结构域可以与ZSWIM3 DNA启动子结合, 使得DNMT3b和ZSWIM3均沉默, 导致酒精诱导的巨噬细胞产生的IL-1 β 和TNF- α 减少. 该研究表明ZSWIM3的高甲基化可调控巨噬细胞的炎症反应和ALD的发展.

2.7 非编码RNA 在非编码RNA中, microRNA(miRNA)、长链非编码RNA(lncRNA)和环状RNA(circRNA)是研究最深入的非编码RNA, 它们通过调控靶蛋白的转录参与ALD中的氧化应激、炎症反应、脂肪代谢和造血干细胞的激活等. 在酒精性肝病的发展过程中, miRNA-155、miRNA-132、miRNA-182的表达水平显著上调, 而miRNA-148a、miRNA-203和miRNA-122等被下调^[29]. 研究发现酒精性肝炎患者和酒精喂养的小鼠肝脏中miR-148a显著降低, 其机理为酒精通过叉头框蛋白O1(FoxO1)降低肝细胞中miR-148a的表达, 促进硫氧还蛋白相互作用蛋白(TXNIP)过表达和NLRP3炎症小体激活, 诱导肝细

胞焦亡^[30]. 此外, 小鼠和细胞实验证实^[31], ALD中miR-182-5p显著高于正常肝脏, 而FOXO1的表达在酒精摄入后显著降低. 研究发现miRNA-182-5p直接靶向FOXO1 3'UTR的结合位点, 并抑制其mRNA和蛋白质表达从而促进肝脂质积累; 抑制miRNA-182-5p/FOXO1轴, 可显著诱导FASN和SREBP-1c基因的表达, 并增加SIRT1的表达, 从而改善ALD细胞中过度的脂质积聚.

本课题组研究表明miR-21通过激活TGF- β 1/Smad3信号通路来促进HSC的增殖和活化, 同时发现长链非编码RNA CASC2作为一种竞争性内源性RNA可能通过miR-21/P TEN信号发挥抑制肝癌作用^[32,33]. miR-122是ALD的抑制因子, 被circRNA_1639吞噬. circRNA_1639是在CCl₄诱导肝纤维化的原代Kupffer细胞中发现的促炎因子, 它能通过circRNA_1639/miR-122/TNFRSF13C轴激活NF- κ B信号通路诱导ALD^[34]. 在其他酒精诱导动物模型的研究中, mm9_circ_018725和mou_circ_1657分别通过释放促炎细胞因子和通过与miR-96-5p相互作用激活造血干细胞参与ALD^[35,36]. 这些研究为ALD提供新的科学见解和潜在的治疗靶点.

3 结论

ALD发病机制较为复杂, 目前医学界尚未达成共识, 但大量研究已证实: ALD发生与酒精及其代谢产物诱发的免疫损伤、氧化应激、细胞自噬、肠道微生态失调以及遗传因素和非编码RNA密切相关, 具有因果关系. 随着现代医学及科学技术的快速发展以及人们的普遍关注, 对ALD发病机制的研究已经逐渐深入到分子遗传学水平. 酒精性肝病不仅危害人们身体健康, 还造成严重的家庭、社会经济负担, 已经成为重大的公共卫生问题, 进一步明确ALD具体的发病机制, 对ALD的发生和发展的预防和治疗具有重要意义.

4 参考文献

- 1 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组, 中国医师协会脂肪性肝病专家委员会. 酒精性肝病防治指南(2018年更新版). 实用肝脏病杂志 2018; 21: 170-176 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2018.02.006]
- 2 GBD 2016 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017; 390: 1151-1210 [PMID: 28919116 DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32152-9]
- 3 Global Burden of Disease Liver Cancer Collaboration. Akinyemiju T, Abera S, Ahmed M, Alam N, Alemayohu MA, Allen C, Al-Raddadi R, Alvis-Guzman N, Amoako Y, Artaman A, Ayele TA, Barac A, Bensenor I, Berhane A, Bhutta Z, Castillo-Rivas J, Chitheer A, Choi JY, Cowie B, Dandona L, Dandona R, Dey S, Dicker D, Phuc H, Ekwueme DU, Zaki MS, Fischer F, Fürst T, Hancock J, Hay SI, Hotez P, Jee SH, Kasaeian A, Khader Y, Khang YH, Kumar A, Kutz M, Larson H, Lopez A, Lunevicius R, Malekzadeh R, McAlinden C, Meier T, Mendoza

- W, Mokdad A, Moradi-Lakeh M, Nagel G, Nguyen Q, Nguyen G, Ogbo F, Patton G, Pereira DM, Pourmalek F, Qorbani M, Radfar A, Roshandel G, Salomon JA, Sanabria J, Sartorius B, Satpathy S, Sawhney M, Sepanlou S, Shackelford K, Shore H, Sun J, Mengistu DT, Topór-Madry R, Tran B, Ukwaja KN, Vlassov V, Vollset SE, Vos T, Wakayo T, Weiderpass E, Werdecker A, Yonemoto N, Younis M, Yu C, Zaidi Z, Zhu L, Murray CJL, Naghavi M, Fitzmaurice C. The burden of primary liver cancer and underlying etiologies from 1990 to 2015 at the global, regional, and national level: results from the global burden of disease study 2015. *JAMA Oncol* 2017; 3: 1683-1691 [PMID: 28983565 DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.3055]
- 4 厉有名, 陈卫星, 虞朝辉, 乐敏, 刘有恃, 徐根云, 季峰, 李舒丹. 浙江省酒精性肝病流行病学调查概况. *中华肝脏病杂志* 2003; 11: 647-649 [DOI: 10.3760/j.issn:1007-3418.2003.11.002]
 - 5 陈士林, 孟晓丹, 王炳元, 向国卿. 辽宁省部分城市酒精性肝病流行现状调查. *实用肝脏病杂志* 2010; 13: 428-430 [DOI: 10.3760/j.issn:1007-3418.2003.11.002]
 - 6 Namachivayam A, Valsala Gopalakrishnan A. A review on molecular mechanism of alcoholic liver disease. *Life Sci* 2021; 274: 119328 [PMID: 33711388 DOI: 10.1016/j.lfs.2021.119328]
 - 7 Shim YR, Jeong WI. Recent advances of sterile inflammation and inter-organ cross-talk in alcoholic liver disease. *Exp Mol Med* 2020; 52: 772-780 [PMID: 32457490 DOI: 10.1038/s12276-020-0438-5]
 - 8 Han YH, Onufer EJ, Huang LH, Sprung RW, Davidson WS, Czepielewski RS, Wohltmann M, Sorci-Thomas MG, Warner BW, Randolph GJ. Enterically derived high-density lipoprotein restrains liver injury through the portal vein. *Science* 2021; 373 [PMID: 34437091 DOI: 10.1126/science.abe6729]
 - 9 Luo P, Wang F, Wong NK, Lv Y, Li X, Li M, Tipoe GL, So KF, Xu A, Chen S, Xiao J, Wang H. Divergent Roles of Kupffer Cell TLR2/3 Signaling in Alcoholic Liver Disease and the Protective Role of EGCG. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2020; 9: 145-160 [PMID: 31562937 DOI: 10.1016/j.jcmgh.2019.09.002]
 - 10 延喜胜, 李伟, 王剑. 酒精性肝病患者血清细胞因子水平和肠道菌群分布变化研究. *实用肝脏病杂志* 2019; 22: 518-521 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2019.04.017]
 - 11 Tsuchida T, Friedman SL. Mechanisms of hepatic stellate cell activation. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 14: 397-411 [PMID: 28487545 DOI: 10.1038/nrgastro.2017.38]
 - 12 朱文枫, 李三强, 宋晓改, 郭威, 杨欢, 张兵兵, 王玉东, 代新华, 袁旭静, 朱永基. 利用CRISPR/Cas9技术抑制Gp96的表达对小鼠酒精性肝纤维化过程中 α -SMA和TGF- β 1表达的影响. *胃肠病学和肝病学杂志* 2020; 29: 1279-1282, 1286 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2020.11.016]
 - 13 Tan HK, Yates E, Lilly K, Dhanda AD. Oxidative stress in alcohol-related liver disease. *World J Hepatol* 2020; 12: 332-349 [PMID: 32821333 DOI: 10.4254/wjh.v12.i7.332]
 - 14 Mueller S, Peccerella T, Qin H, Glassen K, Waldherr R, Flechtenmacher C, Straub BK, Millonig G, Stickel F, Bruckner T, Bartsch H, Seitz HK. Carcinogenic Etheno DNA Adducts in Alcoholic Liver Disease: Correlation with Cytochrome P-450E1 and Fibrosis. *Alcohol Clin Exp Res* 2018; 42: 252-259 [PMID: 29120493 DOI: 10.1111/acer.13546]
 - 15 Zhao N, Guo FF, Xie KQ, Zeng T. Targeting Nrf-2 is a promising intervention approach for the prevention of ethanol-induced liver disease. *Cell Mol Life Sci* 2018; 75: 3143-3157 [PMID: 29947925 DOI: 10.1007/s00018-018-2852-6]
 - 16 Sun J, Hong Z, Shao S, Li L, Yang B, Hou Y, Wang H, Xu Y, Zhang Q, Pi J, Fu J. Liver-specific Nrf2 deficiency accelerates ethanol-induced lethality and hepatic injury in vivo. *Toxicol Appl Pharmacol* 2021; 426: 115617 [PMID: 34116071 DOI: 10.1016/j.taap.2021.115617]
 - 17 Qian H, Chao X, Williams J, Fulte S, Li T, Yang L, Ding WX. Autophagy in liver diseases: A review. *Mol Aspects Med* 2021; 82: 100973 [PMID: 34120768 DOI: 10.1016/j.mam.2021.100973]
 - 18 Miyata T, Nagy LE. Programmed cell death in alcohol-associated liver disease. *Clin Mol Hepatol* 2020; 26: 618-625 [PMID: 32951412 DOI: 10.3350/cmh.2020.0142]
 - 19 Li Y, Ding WX. Impaired Rab7 and Dynamin2 Block Fat Turnover by Autophagy in Alcoholic Fatty Livers. *Hepatology Commun* 2017; 1: 473-476 [PMID: 29124250 DOI: 10.1002/hep4.1067]
 - 20 栗红江, 何福亮, 陈来印. 酒精性肝病患者血清LP、LPO、NOS水平和肠道菌群分布变化分析. *实用肝脏病杂志* 2020; 23: 536-539 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2020.04.021]
 - 21 Qian M, Liu J, Zhao D, Cai P, Pan C, Jia W, Gao Y, Zhang Y, Zhang N, Zhang Y, Zhang Q, Wu D, Shan C, Zhang M, Schnabl B, Yang S, Shen X, Wang L. Aryl Hydrocarbon Receptor Deficiency in Intestinal Epithelial Cells Aggravates Alcohol-Related Liver Disease. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2022; 13: 233-256 [PMID: 34454169 DOI: 10.1016/j.jcmgh.2021.08.014]
 - 22 Yang AM, Inamine T, Hochrath K, Chen P, Wang L, Llorente C, Bluemel S, Hartmann P, Xu J, Koyama Y, Kisseleva T, Torralba MG, Moncera K, Beeri K, Chen CS, Freese K, Hellerbrand C, Lee SM, Hoffman HM, Mehal WZ, Garcia-Tsao G, Mutlu EA, Keshavarzian A, Brown GD, Ho SB, Bataller R, Stärkel P, Fouts DE, Schnabl B. Intestinal fungi contribute to development of alcoholic liver disease. *J Clin Invest* 2017; 127: 2829-2841 [PMID: 28530644 DOI: 10.1172/JCI90562]
 - 23 Chu H, Duan Y, Lang S, Jiang L, Wang Y, Llorente C, Liu J, Mogavero S, Bosques-Padilla F, Abrales JG, Vargas V, Tu XM, Yang L, Hou X, Hube B, Stärkel P, Schnabl B. The Candida albicans exotoxin candidalysin promotes alcohol-associated liver disease. *J Hepatol* 2020; 72: 391-400 [PMID: 31606552 DOI: 10.1016/j.jhep.2019.09.029]
 - 24 Zeng D, Huang Q, Yu Z, Wu H. Association between aldehyde dehydrogenase 2 gene rs671 G>A polymorphism and alcoholic liver cirrhosis in southern Chinese Hakka population. *J Clin Lab Anal* 2021; 35: e23855 [PMID: 34033144 DOI: 10.1002/jcla.23855]
 - 25 Kim KY, Kim JO, Kim YS, Choi JE, Park JM, Han K, Park DH, Park YC, Kim BT, Hong KW. Genome-wide association of individual vulnerability with alcohol-associated liver disease: A Korean genome and epidemiology study. *Hepatology* 2022; 75: 391-402 [PMID: 34387878 DOI: 10.1002/hep.32115]
 - 26 冯宇, 杜振元, 李艳彬, 刘红. 酒精性肝病患者血清IL-17水平及其基因-197A/G位点单核苷酸多态性分析. *实用肝脏病杂志* 2022; 25: 58-61 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2022.01.015]
 - 27 Yang Y, Sangwung P, Kondo R, Jung Y, McConnell MJ, Jeong J, Utsumi T, Sessa WC, Iwakiri Y. Alcohol-induced Hsp90 acetylation is a novel driver of liver sinusoidal endothelial dysfunction and alcohol-related liver disease. *J Hepatol* 2021; 75: 377-386 [PMID: 33675874 DOI: 10.1016/j.jhep.2021.02.028]
 - 28 Li HD, Chen X, Xu JJ, Du XS, Yang Y, Li JJ, Yang XJ, Huang HM, Li XF, Wu MF, Zhang C, Zhang C, Li Z, Wang H, Meng XM, Huang C, Li J. DNMT3b-mediated methylation of ZSWIM3 enhances inflammation in alcohol-induced liver injury via regulating TRAF2-mediated NF- κ B pathway. *Clin Sci (Lond)* 2020; 134: 1935-1956 [PMID: 32639005 DOI: https://doi.org/10.1042/CS20200031]
 - 29 Kong LZ, Chandimali N, Han YH, Lee DH, Kim JS, Kim SU, Kim TD, Jeong DK, Sun HN, Lee DS, Kwon T. Pathogenesis, Early Diagnosis, and Therapeutic Management of Alcoholic Liver Disease. *Int J Mol Sci* 2019; 20 [PMID: 31159489 DOI: 10.3390/ijms20112712]
 - 30 Heo MJ, Kim TH, You JS, Blaya D, Sancho-Bru P, Kim SG. Alcohol dysregulates miR-148a in hepatocytes through FoxO1, facilitating pyroptosis via TXNIP overexpression. *Gut* 2019; 68: 708-720 [PMID: 29475852 DOI: 10.1136/gutjnl-2017-315123]
 - 31 Zuo Z, Li Y, Zeng C, Xi Y, Tao H, Guo Y. Integrated Analyses Identify Key Molecules and Reveal the Potential Mechanism

- of miR-182-5p/FOXO1 Axis in Alcoholic Liver Disease. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8: 767584 [PMID: 34950682 DOI: 10.3389/fmed.2021.767584]
- 32 杨欢, 李三强, 程维刚, 郭威, 张兵兵, 洪晓敏. miR-21对肝星状细胞的增殖和成纤维化的影响. *胃肠病学和肝病学杂志* 2022; 31: 75-78 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2022.01.014]
- 33 何行昌, 朱素华, 李三强. 长链非编码RNA CASC2通过miR-21/PTEEN信号轴抑制肝细胞癌. *中国老年学杂志* 2019; 39: 2467-2471 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2019.10.053]
- 34 Lu X, Liu Y, Xuan W, Ye J, Yao H, Huang C, Li J. Circ_1639 induces cells inflammation responses by sponging miR-122 and regulating TNFRSF13C expression in alcoholic liver disease. *Toxicol Lett* 2019; 314: 89-97 [PMID: 31325635 DOI: 10.1016/j.toxlet.2019.07.021]
- 35 Meng H, Wang L, You H, Huang C, Li J. Circular RNA expression profile of liver tissues in an EtOH-induced mouse model of alcoholic hepatitis. *Eur J Pharmacol* 2019; 862: 172642 [PMID: 31493407 DOI: 10.1016/j.ejphar.2019.172642]
- 36 Dou X, Feng L, Ying N, Ding Q, Song Q, Jiang F, Wang C, Li S. RNA Sequencing Reveals a Comprehensive Circular RNA Expression Profile in a Mouse Model of Alcoholic Liver Disease. *Alcohol Clin Exp Res* 2020; 44: 415-422 [PMID: 31840820 DOI: 10.1111/acer.14265]

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 © 2022 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在表的右上方, 表内个数、小数点、±、- 应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达. 黑白图请附黑白照片, 并拷入光盘内; 彩色图请提供冲洗的彩色照片, 请不要提供计算机打印的照片. 彩色图片大小 $7.5\text{ cm} \times 4.5\text{ cm}$, 必须使用双面胶条黏贴在正文内, 不能使用浆糊黏贴. (5) 致谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

妊娠期急性胰腺炎研究进展

张国福, 于先强, 胡悦朋, 杨琦, 李维勤

张国福, 胡悦朋, 杨琦, 李维勤, 南京大学医学院附属金陵医院(中国人民解放军东部战区总医院)重症医学科 江苏省南京市 210002

于先强, 李维勤, 东南大学医学院 江苏省南京市 210009

张国福, 南京大学博士在读, 主要从事急性胰腺炎的基础与临床研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81870441, 82070669.

作者贡献分布: 本综述由张国福、于先强、胡悦朋、杨琦完成; 李维勤审核.

通讯作者: 李维勤, 教授, 主任医师, 博士生导师, 210002, 江苏省南京市玄武区中山东路305号, 南京大学医学院附属金陵医院(中国人民解放军东部战区总医院)重症医学科. njzy_pancrea@163.com

收稿日期: 2022-03-01

修回日期: 2022-04-20

接受日期: 2022-05-03

在线出版日期: 2022-06-28

Progress in research of acute pancreatitis in pregnancy

Guo-Fu Zhang, Xian-Qiang Yu, Yue-Peng Hu, Qi Yang, Wei-Qin Li

Guo-Fu Zhang, Yue-Peng Hu, Qi Yang, Wei-Qin Li, Department of Critical Care Medicine, Affiliated Jinling Hospital, Medical School of Nanjing University, Nanjing 210002, Jiangsu Province, China

Xian-Qiang Yu, Wei-Qin Li, Medical College of Southeast University, Nanjing 210009, Jiangsu Province, China

Wei-Qin Li, Department of Critical Care Medicine, General Hospital of Eastern Theater Command, Nanjing 210002, Jiangsu Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81870441 and No. 82070669.

Corresponding author: Wei-Qin Li, Professor, Chief Physician, Doctoral Supervisor, Department of Critical Care Medicine, Affiliated Jinling Hospital, Medical School of Nanjing University (General Hospital of Eastern Theater Command), No. 305 Zhongshan East Road, Xuanwu District, Nanjing 210002, Jiangsu Province,

China. njzy_pancrea@163.com

Received: 2022-03-01

Revised: 2022-04-20

Accepted: 2022-05-03

Published online: 2022-06-28

Abstract

Acute pancreatitis in pregnancy (APIP) is a rare and severe complication of pregnancy, which is characterized by rapid onset, rapid progression, many complications, and high mortality. According to previous studies, the incidence of APIP is about 1/10000-1/1000 and increases with gestational age. Due to the differences in genetic background and dietary habits between Asian and European populations, the incidence of APIP in China is as high as 1.14%-2.27%, significantly higher than that in Western countries. The lack of specific clinical symptoms of APIP often leads to misdiagnosis or missed diagnosis, which greatly increases the difficulty of diagnosis and treatment. Despite the deepening of the research on APIP, its pathogenesis is still unclear. This paper will give a systematical review of APIP.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Acute pancreatitis in pregnancy; Diagnosis; Treatment

Citation: Zhang GF, Yu XQ, Hu YP, Yang Q, Li WQ. Progress in research of acute pancreatitis in pregnancy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2022; 30(12): 541-546

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i12/541.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i12.541>

摘要

妊娠期急性胰腺炎(acute pancreatitis in pregnancy, APIP)是妊娠期较少见却病情凶险的妊娠合并症, 具

有起病快、进展急、并发症多、病死率高等特点. 据相关研究报道, AP/IP发病率约为1/10000-1/1000, 且随胎龄的增加而升高. 由于亚洲人群与欧美人群基因背景以及饮食生活习惯的差异, 我国AP/IP的发病率高达1.14%-2.27%, 显著高于西方国家. AP/IP的临床症状缺乏特异性, 容易导致误诊或漏诊, 极大增加了诊疗的难度. 尽管对AP/IP的研究不断深入, 然而其发病机制仍不明确. 本文将对AP/IP的综合现状进行综述.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 妊娠期急性胰腺炎; 诊断; 治疗

核心提要: 妊娠期急性胰腺炎(acute pancreatitis in pregnancy, AP/IP)是急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)的特殊类型, 是一种罕见但病情凶险, 严重威胁孕产妇及胎儿生命安全的妊娠合并症. 由于AP/IP临床特征缺乏特异性, 极易导致误诊或漏诊, 增加了临床诊治的难度. 本篇结合近些年AP/IP的病因、发病机制及诊疗等方面的研究现状进行系统性综述, 概括了当前AP/IP的认识, 强调了多学科团队(MDT)诊疗模式对AP/IP诊治的重要性. 期望本综述可以对AP/IP的临床实践及基础研究提供一定的参考.

文献来源: 张国福, 于先强, 胡悦朋, 杨琦, 李维勤. 妊娠期急性胰腺炎研究进展. 世界华人消化杂志 2022; 30(12): 541-546

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i12/541.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i12.541>

0 引言

妊娠期急性胰腺炎(acute pancreatitis in pregnancy, AP/IP), 是发生在妊娠期及产后3月内的急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)^[1]. 其发病急, 病情凶险, 是妊娠期严重的合并症^[2]. 以急性上腹痛、恶心、呕吐等为主要临床特点. 因其发病时无特异性症状, 易与其他妊娠期疾病混淆, 贻误治疗时机^[3].

AP/IP对胎儿结局有不良影响, 但其患病率与AP严重程度或损害程度的关系尚不清楚^[4]. 妊娠期急性胰腺炎按病因主要分为胆源性、高脂性和酒精性等方面, 不同病因导致的胰酶激活进而诱发胰腺组织自身消化是目前公认的发病机制^[5]. 急性胰腺炎状态下大量炎症因子释放^[6,7], 进展加重可引起胰腺水肿坏死和胰腺(周)组织坏死, 甚至多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)^[2,8]. 文献报道中AP/IP的结局差异较大, 可能产妇和胎儿有较高的死亡率. 有报道称AP/IP所致的孕产妇病死率及围生儿病死率分别为3.3%-5.3%和11.6%-31.6%^[9,10]. AP/IP具有不同于其他类型AP的临床特点, 到目前为止仍然缺乏AP/IP足够的临床研究证

据, 本篇将结合现有研究基础对AP/IP发病及临床诊疗情况进行综述.

1 流行病学

AP/IP是妊娠期少见的急腹症, 其发生与种族、年龄、地域、饮食习惯等因素相关. 欧美国家的发生率总体较低, 约为1/10000-1/1000^[2,11,12]. 目前国内报道多为单中心、小样本研究. 国内报道AP/IP的发生率约为1.14%-2.27%^[13]. 随着出生率的提高, AP/IP的发病率亦逐年上升^[14].

2 AP/IP病因及发病机制

AP/IP的病因以胆石和高甘油三酯血症为主, 其他如特发性、酒精、甲状旁腺功能亢进、外伤等病因在国内并不多见^[15].

2.1 胆源性AP/IP 胆源性因素是AP/IP的主要病因^[9-11,16,17], 可能与妊娠期女性激素水平相关. 妊娠期雌激素水平升高, 促进相关代谢酶类的合成, 进一步导致胆汁中胆固醇、胆汁酸盐比例失衡, 造成结晶风险. 此外妊娠期孕激素水平升高引起胆囊平滑肌松弛, 导致胆道排空延长, 发生结石风险增加^[5]; 妊娠晚期, 子宫压迫胆道系统, 导致胆汁淤积, 结石风险同样增加.

2.2 高甘油三酯血症性AP/IP 目前高甘油三酯血症所致的AP/IP发病机制尚不完全明确. 一般认为肥胖、高脂饮食、运动量少、激素改变等因素导致HTG进而诱发AP/IP的发生^[18,19]. 正常妊娠状态, 血清甘油三酯(triglycerides, TG)水平较孕前增加, 最高可达2-3倍(最高TG水平平均值为4.25 mmol/L, 正常TG<1.7 mmol/L), 并在孕晚期达到高峰^[20].

高脂血症时脂蛋白(triglyceride-rich lipoproteins, TRLs)水解并释放高浓度的游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)^[21]. 过量的FFA引发细胞毒性, 激活胰酶, 最终造成高甘油三酯血症性急性胰腺炎^[22]. 研究表明重度高脂血症通常与基因突变相关, 脂代谢相关基因突变可导致妊娠期TG水平异常增高, 诱发急性胰腺炎^[23].

2.3 酒精性AP/IP 酒精性AP/IP是国外主要的病因来源. 国内怀孕期间饮酒极为少见, 故酒精性AP/IP的发生率很低^[9,24,25]. 酒精能够刺激胰液分泌增加, 亦可导致Oddi括约肌痉挛, 进而导致胰管梗阻; 同时酒精的相关代谢产物可激活胰酶, 诱发胰腺炎^[26].

2.4 其他 妊娠期合并甲状旁腺功能亢进、高血压、糖尿病、肥胖等都可诱发AP/IP^[24, 27-30]. 妊娠期间服用激素、利尿剂、非甾体类抗炎等药物也可诱发胰腺炎^[5,26].

3 AP/IP诊断

目前AP/IP没有统一的诊断标准, 根据我国的急性胰腺炎

诊治指南(2021)及亚特兰大标准^[31,32], APIP的诊断需要同时满足以下3个特点中的2项: 腹痛(上腹部为主)、血清淀粉酶或脂肪酶升高 \geq 正常值上限3倍以及具有急性胰腺炎特征性的影像学征象(胰腺水肿渗出、出血坏死等)。

3.1 临床表现 APIP与非妊娠期急性胰腺炎临床表现相似, 仍以腹痛、恶心、呕吐为主。但需注意, 由于孕产妇出现腹痛不适等症状较为常见, 一般认为与妊娠相关而就诊于妇产科, 极易误诊延误病情^[16]。当APIP患者病情进展加重时或可伴随局部或全身并发症, 危及生命^[2]。

3.2 实验室检查 结合非孕急性胰腺炎的诊断标准, 血清淀粉酶水平 \geq 正常上限值的3倍时, 即可诊断为急性胰腺炎。妊娠期激素水平变化对淀粉酶的影响较大, 因此单纯淀粉酶检测对APIP诊断效果有限^[33,34]。另外, 有研究表明血脂肪酶对APIP有较高的诊断价值^[35]。

其他实验室指标如: 血钙 <1.5 mmol/L, 往往提示急性胰腺炎预后不良^[36]。TG >1000 mg/dL(11.3 mmol/L)或 >500 mg/dL(5.65 mmol/L)且排除其他病因, 是高甘油三酯血症性急性胰腺炎的诊断标准^[37]。

3.3 影像学检查 影像学检查是明确诊断的主要手段, 但妊娠期患者的影像学检查具有一定特殊性。

(1)腹部B超能较好的显示胰腺肿胀及胰周渗出^[38]。但易受胃肠积气等因素的干扰, 难以准确评估APIP严重程度, 诊断价值有限; (2)CT检查能准确反映病情严重程度, 是当前诊断急性胰腺炎的主要影像学检查。但存在辐射的影响, 因此妊娠期CT检查受到限制^[15,39]; (3)核磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)检查具有无创、无辐射等优点, 对于评估胰胆管及胰周渗出方面具有优势^[40]。此外, 核磁共振胰胆管成像(magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP)技术对胰胆管系统显影具有独特优势。相反有学者指出在妊娠早期行MRI检查可能给胎儿带来热损伤风险, 孕早期MRI检查亦慎重^[41]; (4)经内镜逆行性胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)可在明确胆管内结石情况的同时, 行取石治疗。但其存在辐射暴露、出血等风险, 不推荐将ERCP作为APIP的常规检查方法^[42]; (5)超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)检查可以准确地探查胆道情况, 尤其当腹部B超或生化检查高度怀疑胆总管结石时, 半侵入性EUS检查能准确有效的评估胆总管结石, 但EUS在妊娠期患者中的应用尚缺乏足够依据^[43,44]。

3.4 鉴别诊断 APIP应与妊娠合并急性胆囊炎、急性阑尾炎、胃十二指肠溃疡等急腹症和产科相关急症如流产、早产、临产、胎盘早剥等相鉴别。

4 APIP治疗

目前, APIP治疗尚无明确的临床指南或共识。临床推荐由普通外科、消化内科、妇产科、重症医学科等相关专业人员组成的多学科诊疗团队(multiple disciplinary team, MDT)进行规范化诊疗。去除病因是APIP良性转归和避免复发的关键。根据患者病因、病程和疾病严重程度采取个体化治疗。孕早、中期APIP患者应重点进行病因治疗, 其次考虑胎儿因素; 而对于孕晚期APIP, 需同时考虑胎儿因素, 必要时则应进行手术干预或及时终止妊娠。

4.1 一般治疗 主要包括加强孕产妇及胎儿生命体征的监测、禁食水、胃肠减压、抑酸抑酶、抗感染、早期液体复苏、维持水电解质酸碱平衡、镇痛, 营养支持等方面。

4.2 营养支持 营养支持是治疗APIP患者的重要组成部分。早期肠内营养有助于恢复胃肠道蠕动, 有效防止胃肠道菌群失调, 促进胰周和腹膜后坏死组织局限并吸收, 保护胃肠道功能屏障^[45]。但当患者出现肠内营养不耐受, 胃肠道功能受损时, 可行短期肠外营养以确保母体及胎儿营养需求。肠内营养较肠外营养在急性胰腺炎治疗中更具优势^[46,47]。近期由笔者所在团队牵头, 在中国118家重症监护病房(intensive care unit, ICU)开展的关于危重病人循证喂养流程的临床研究结果显示, 循证喂养流程的成功实施减少了危重症患者开始使用肠内营养(enteral nutrition, EN)和总体肠外营养(parenteral nutrition, PN)的时间, 该研究也为APIP患者的营养支持策略选择提供了有力的参考依据^[48]。同时, 探索更加精准的APIP营养支持模式将使患者获益。

4.3 药物治疗

4.3.1 抑酸药: 质子泵抑制剂与H₂受体阻断剂通过适当抑制胃酸分泌, 间接减少胰液的分泌, 但因其可进入乳汁, 故产褥期哺乳的APIP患者, 应尽量避免使用。

4.3.2 生长抑素: 生长抑素可抑制胰液分泌或降低胰酶活性, 但目前关于其对胎儿和孕产妇的影响未知, 故应谨慎使用。

4.3.3 抗生素: 对APIP患者预防性抗生素应用尚无定论, 有研究指出急性胰腺炎合并胰腺坏死时预防性使用抗生素并无益处^[49]。患者出现感染加重时, 需要及时、合理应用抗生素。原则上应根据血培养及药敏试验结果及时调整用药方案^[50]。当怀疑有脓毒症或感染时, 应进行细菌培养和胸部放射学检查。如有需要, 可行CT引导下胰腺坏死区的细针穿刺进行细菌和真菌培养, 以指导使用合适的抗生素^[51,52]。如果培养结果为阴性, 患者出现脓毒症、器官衰竭或至少30%的胰腺

坏死, 则应继续使用抗生素治疗. 对于感染性胰腺坏死, 抗生素的选择受培养的指导^[53].

4.4 降脂治疗 (1)目前并没有专门针对孕产妇安全有效的降脂药物. 贝特类和他汀类药物存在潜在的致畸作用, 因此在妊娠期不建议使用^[54,55]. 高甘油三酯血症性APIP患者饮食、运动等方式效果不佳时, 应使用Omega-3脂肪酸降低甘油三酯水平^[56]. 此外, 胰岛素可增强脂蛋白脂肪酶的活性, 低分子量肝素可刺激脂蛋白脂酶的释放, 且两者合用可加快乳糜微粒分解, 降低血脂水平^[57]; (2)血液净化主要包括血液透析、血液滤过、血液灌流、血浆置换和免疫吸附等^[58]. 连续血液净化能迅速降低高脂血症型APIP患者的甘油三酯水平, 有效清除炎症介质, 进而改善临床和预后^[59].

4.5 菌群调理 有研究表明益生菌对AP的治疗有一定作用^[60], 可能的机制包括: 通过与致病菌群竞争, 调节肠道菌群平衡; 促进谷胱甘肽合成, 改善肠黏膜屏障功能障碍; 影响免疫细胞的功能等^[61]. 但也有报道显示益生菌并不能降低SAP患者的坏死率和病死率, 甚至可能提高病死率^[62].

4.6 中医治疗 中医疗法如清胰承气汤、柴胡汤以及针灸等方法可明显减轻胰腺炎患者症状及改善预后^[63]. 中医疗法具有操作简单, 毒副作用小等优势. 但中医治疗AP仍需要大样本研究, 进一步评估其治疗急性胰腺炎的临床效果.

4.7 手术治疗 APIP患者应谨慎选择手术治疗途径. 通常包括开腹手术、腹腔镜手术以及ERCP. 孕早期的APIP患者尽可能进行保守治疗; 而孕中期胎儿已基本发育成熟, 必要时可选择手术干预; 孕晚期APIP患者若保守治疗无效, 则应及时进行手术并终止妊娠, 确保母婴生命安全^[64].

4.8 产科治疗 应加强对胎儿的监护, 适时的终止妊娠可有效改善妊娠结局^[65]. 有早产征象者及时予以硫酸镁抑制宫缩, 并尽可能维持到足月; 孕6 mo内患者一旦发现死胎应及时引产. 妊娠28 wk以上, 为防止早产儿发生呼吸窘迫综合征, 在应用足量使用抗生素的情况下, 可适当使用地塞米松促进胎儿肺成熟. 对妊娠中晚期患者(胎龄 ≥ 37 wk), 胎儿发育已基本成熟, 可适时行剖宫产术终止妊娠. 若出现严重胎儿宫内窘迫或明显早产征象, 以及病情已进展为重症APIP等状况时, 应尽快终止妊娠, 降低孕妇及围产儿死亡率.

4.9 心理干预 APIP患者情绪易波动, 合理的心理干预能够缓解患者焦虑状态, 对降低孕产妇及胎儿死亡率以及改善妊娠结局具有一定价值^[66].

5 结论

综上所述, 妊娠期急性胰腺炎发病急、并发症多, 严重

威胁着母婴健康. 目前其发病机制尚不完全清楚. 快速诊断、明确病因是诊疗的关键. APIP一旦确诊, 应立即启动多学科团队(MDT)诊疗模式, 积极进行临床干预. 治疗过程中, 严密监测孕产妇及胎儿情况, 结合病情严重程度、孕周、疗效等情况, 谨慎把握终止妊娠的时机及方式, 保证母婴生命安全. 为寻求更加安全、有效的治疗方案, 并提高APIP患者治愈率、降低不良妊娠结局的发生, 仍需更加深入的研究.

6 参考文献

- Shi X, Hu Y, Pu N, Zhang G, Zhang J, Zhou J, Ye B, Li G, Ke L, Liu Y, Yang Q, Tong Z, Li W. Risk Factors for Fetal Death and Maternal AP Severity in Acute Pancreatitis in Pregnancy. *Front Pediatr* 2021; 9: 769400 [PMID: 34926347 DOI: 10.3389/fped.2021.769400]
- Ducarme G, Maire F, Chatel P, Luton D, Hammel P. Acute pancreatitis during pregnancy: a review. *J Perinatol* 2014; 34: 87-94 [PMID: 24355941 DOI: 10.1038/jp.2013.161]
- 张丹, 赵成志, 张琼, 蔡春华, 李涛, 陆静, 张健. 妊娠期急性胰腺炎临床分析. *中华妇幼临床医学杂志(电子版)* 2018; 14: 324-30 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1673-5250.2018.03.012]
- Kumar-M P, Singh AK, Samanta J, Birda CL, Kumar N, Dhar J, Gupta P, Kochhar R. Acute pancreatitis in pregnancy and its impact on the maternal and foetal outcomes: A systematic review. *Pancreatology* 2022; 22: 210-218 [PMID: 34961727 DOI: 10.1016/j.pan.2021.12.007]
- Papadakis EP, Sarigianni M, Mikhailidis DP, Mamopoulos A, Karagiannis V. Acute pancreatitis in pregnancy: an overview. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 159: 261-266 [PMID: 21840110 DOI: 10.1016/j.ejogrb.2011.07.037]
- Zhou Y, Xia H, Zhao L, Mei F, Li M, You Y, Zhao K, Wang W. SB203580 attenuates acute lung injury and inflammation in rats with acute pancreatitis in pregnancy. *Inflammopharmacology* 2019; 27: 99-107 [PMID: 30094758 DOI: 10.1007/s10787-018-0522-9]
- Zhou Y, Zhao L, Mei F, Hong Y, Xia H, Zuo T, Ding Y, Wang W. Macrophage migration inhibitory factor antagonist (S,R)3-(4-hydroxyphenyl)-4,5-dihydro-5-isoxazole acetic acid methyl ester attenuates inflammation and lung injury in rats with acute pancreatitis in pregnancy. *Mol Med Rep* 2018; 17: 6576-6584 [PMID: 29512741 DOI: 10.3892/mmr.2018.8672]
- Abdullah B, Kathiresan Pillai T, Cheen LH, Ryan RJ. Severe acute pancreatitis in pregnancy. *Case Rep Obstet Gynecol* 2015; 2015: 239068 [PMID: 25628906 DOI: 10.1155/2015/239068]
- Luo L, Zen H, Xu H, Zhu Y, Liu P, Xia L, He W, Lv N. Clinical characteristics of acute pancreatitis in pregnancy: experience based on 121 cases. *Arch Gynecol Obstet* 2018; 297: 333-339 [PMID: 29164335 DOI: 10.1007/s00404-017-4558-7]
- Tang M, Xu JM, Song SS, Mei Q, Zhang LJ. What may cause fetus loss from acute pancreatitis in pregnancy: Analysis of 54 cases. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97: e9755 [PMID: 29443736 DOI: 10.1097/MD.00000000000009755]
- Eddy JJ, Gideonsen MD, Song JY, Grobman WA, O'Halloran P. Pancreatitis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2008; 112: 1075-1081 [PMID: 18978108 DOI: 10.1097/AOG.0b013e318185a032]
- McKay CJ, Evans S, Sinclair M, Carter CR, Imrie CW. High early mortality rate from acute pancreatitis in Scotland, 1984-1995. *Br J Surg* 1999; 86: 1302-1305 [PMID: 10540138 DOI: 10.1046/j.1365-2168.1999.01246.x]
- Zhang DL, Huang Y, Yan L, Phu A, Ran X, Li SS. Thirty-eight cases of acute pancreatitis in pregnancy: a 6-year single center retrospective analysis. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci* 2013; 33: 361-367 [PMID: 23771661 DOI: 10.1007/s11596-013-

- 1125-8]
- 14 王笑薇, 杨翔, 张频捷, 孙昀. 妊娠期急性胰腺炎的临床及预后影响因素分析. *肝胆外科杂志* 2018; 26: 335-340 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-4761.2018.05.006]
 - 15 Khvorostukhina NF, Salov LA, Novichkov DA. [ACUTE PANCREATITIS OF PREGNANCY]. *Klin Med (Mosk)* 2015; 93: 61-66 [PMID: 26117921]
 - 16 Xu Q, Wang S, Zhang Z. A 23-year, single-center, retrospective analysis of 36 cases of acute pancreatitis in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 2015; 130: 123-126 [PMID: 25983209 DOI: 10.1016/j.ijgo.2015.02.034]
 - 17 Gilbert A, Patenaude V, Abenhaim HA. Acute pancreatitis in pregnancy: a comparison of associated conditions, treatments and complications. *J Perinat Med* 2014; 42: 565-570 [PMID: 24519714 DOI: 10.1515/jpm-2013-0322]
 - 18 Basaran A. Pregnancy-induced hyperlipoproteinemia: review of the literature. *Reprod Sci* 2009; 16: 431-437 [PMID: 19233944 DOI: 10.1177/1933719108330569]
 - 19 Li HP, Huang YJ, Chen X. Acute pancreatitis in pregnancy: a 6-year single center clinical experience. *Chin Med J (Engl)* 2011; 124: 2771-2775 [PMID: 22040440]
 - 20 Knopp RH, Warth MR, Charles D, Childs M, Li JR, Mabuchi H, Van Allen MI. Lipoprotein metabolism in pregnancy, fat transport to the fetus, and the effects of diabetes. *Biol Neonate* 1986; 50: 297-317 [PMID: 3542067 DOI: 10.1159/000242614]
 - 21 Kadikoylu G, Yukselen V, Yavasoglu I, Coşkun A, Karaoglu AO, Bolaman Z. Emergent therapy with therapeutic plasma exchange in acute recurrent pancreatitis due to severe hypertriglyceridemia. *Transfus Apher Sci* 2010; 43: 285-289 [PMID: 20926345 DOI: 10.1016/j.transci.2010.09.009]
 - 22 Lindkvist B, Appelros S, Regnéér S, Manjer J. A prospective cohort study on risk of acute pancreatitis related to serum triglycerides, cholesterol and fasting glucose. *Pancreatology* 2012; 12: 317-324 [PMID: 22898632 DOI: 10.1016/j.pan.2012.05.002]
 - 23 Pu N, Yang Q, Shi XL, Chen WW, Li XY, Zhang GF, Li G, Li BQ, Ke L, Tong ZH, Cooper DN, Chen JM, Li WQ, Li JS. Gene-environment interaction between APOA5 c.553G>T and pregnancy in hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis. *J Clin Lipidol* 2020; 14: 498-506 [PMID: 32561169 DOI: 10.1016/j.jacl.2020.05.003]
 - 24 Jin J, Yu YH, Zhong M, Zhang GW. Analyzing and identifying risk factors for acute pancreatitis with different etiologies in pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015; 28: 267-271 [PMID: 24716806 DOI: 10.3109/14767058.2014.913132]
 - 25 Millwood IY, Li L, Smith M, Guo Y, Yang L, Bian Z, Lewington S, Whitlock G, Sherliker P, Collins R, Chen J, Peto R, Wang H, Xu J, He J, Yu M, Liu H, Chen Z; China Kadoorie Biobank collaborative group. Alcohol consumption in 0.5 million people from 10 diverse regions of China: prevalence, patterns and socio-demographic and health-related correlates. *Int J Epidemiol* 2013; 42: 816-827 [PMID: 23918852 DOI: 10.1093/ije/dyt078]
 - 26 Lankisch PG, Apte M, Banks PA. Acute pancreatitis. *Lancet* 2015; 386: 85-96 [PMID: 25616312 DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60649-8]
 - 27 Diaz-Soto G, Linglart A, Sénat MV, Kamenicky P, Chanson P. Primary hyperparathyroidism in pregnancy. *Endocrine* 2013; 44: 591-597 [PMID: 23670708 DOI: 10.1007/s12020-013-9980-4]
 - 28 Dale AG, Holbrook BD, Sobel L, Rappaport VJ. Hyperparathyroidism in Pregnancy Leading to Pancreatitis and Preeclampsia with Severe Features. *Case Rep Obstet Gynecol* 2017; 2017: 6061313 [PMID: 28487796 DOI: 10.1155/2017/6061313]
 - 29 Katuchova J, Bober J, Harbulak P, Hudak A, Gajdzik T, Kalanin R, Radonak J. Obesity as a risk factor for severe acute pancreatitis patients. *Wien Klin Wochenschr* 2014; 126: 223-227 [PMID: 24522641 DOI: 10.1007/s00508-014-0507-7]
 - 30 孙俊峰, 汤亲青, 张剑林, 方茂勇. 高脂血症性急性胰腺炎的发病机制及治疗的研究进展. *肝胆外科杂志* 2014; 22: 394-396 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-4761.2014.05.027]
 - 31 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 中国急性胰腺炎诊治指南(2021). *中华消化外科杂志* 2021; 20: 730-739 [DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20210622-00297]
 - 32 Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, Tsiotos GG, Vege SS; Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013; 62: 102-111 [PMID: 23100216 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302779]
 - 33 Volz KA, McGillicuddy DC, Horowitz GL, Wolfe RE, Joyce N, Sanchez LD. Eliminating amylase testing from the evaluation of pancreatitis in the emergency department. *West J Emerg Med* 2010; 11: 344-347 [PMID: 21079706]
 - 34 Shah AM, Eddi R, Kothari ST, Maksoud C, DiGiacomo WS, Baddoura W. Acute pancreatitis with normal serum lipase: a case series. *JOP* 2010; 11: 369-372 [PMID: 20601812]
 - 35 黎先萍, 李娟. 血清CRP、降钙素原及脂肪酶对妊娠合并重症急性胰腺炎的预后价值. *临床肝胆病杂志* 2016; 32: 1939-1942 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2016.10.024]
 - 36 Scherer J, Singh VP, Pitchumoni CS, Yadav D. Issues in hypertriglyceridemic pancreatitis: an update. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: 195-203 [PMID: 24172179 DOI: 10.1097/01.mcg.0000436438.60145.5a]
 - 37 Yang Q, Pu N, Li XY, Shi XL, Chen WW, Zhang GF, Hu YP, Zhou J, Chen FX, Li BQ, Tong ZH, Férec C, Cooper DN, Chen JM, Li WQ. Digenic Inheritance and Gene-Environment Interaction in a Patient With Hypertriglyceridemia and Acute Pancreatitis. *Front Genet* 2021; 12: 640859 [PMID: 34040631 DOI: 10.3389/fgene.2021.640859]
 - 38 刘瑞霞, 王婧, 阴赓宏. 妊娠合并重症急性胰腺炎的诊断与治疗. *中国医刊* 2016; 51: 32-34 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-1070.2016.02.011]
 - 39 Parangi S, Levine D, Henry A, Isakovich N, Pories S. Surgical gastrointestinal disorders during pregnancy. *Am J Surg* 2007; 193: 223-232 [PMID: 17236852 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2006.04.021]
 - 40 Birchard KR, Brown MA, Hyslop WB, Firat Z, Semelka RC. MRI of acute abdominal and pelvic pain in pregnant patients. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 184: 452-458 [PMID: 15671363 DOI: 10.2214/ajr.184.2.01840452]
 - 41 Leyendecker JR, Gorengaut V, Brown JJ. MR imaging of maternal diseases of the abdomen and pelvis during pregnancy and the immediate postpartum period. *Radiographics* 2004; 24: 1301-1316 [PMID: 15371610 DOI: 10.1148/rg.245045036]
 - 42 Janssen J, Halboos A, Greiner L. EUS accurately predicts the need for therapeutic ERCP in patients with a low probability of biliary obstruction. *Gastrointest Endosc* 2008; 68: 470-476 [PMID: 18547571 DOI: 10.1016/j.gie.2008.02.051]
 - 43 Yusuf TE, Bhutani MS. Role of endoscopic ultrasonography in diseases of the extrahepatic biliary system. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: 243-250 [PMID: 14748869 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2003.03142.x]
 - 44 Lee YT, Chan FK, Leung WK, Chan HL, Wu JC, Yung MY, Ng EK, Lau JY, Sung JJ. Comparison of EUS and ERCP in the investigation with suspected biliary obstruction caused by choledocholithiasis: a randomized study. *Gastrointest Endosc* 2008; 67: 660-668 [PMID: 18155205 DOI: 10.1016/j.gie.2007.07.025]
 - 45 Mirtallo JM, Forbes A, McClave SA, Jensen GL, Waitzberg DL, Davies AR; International Consensus Guideline Committee Pancreatitis Task Force. International consensus guidelines for nutrition therapy in pancreatitis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2012; 36: 284-291 [PMID: 22457421 DOI: 10.1177/0148607112440823]
 - 46 Al Samaraee A, McCallum IJ, Coyne PE, Seymour K. Nutritional strategies in severe acute pancreatitis: a systematic review of the evidence. *Surgeon* 2010; 8: 105-110 [PMID: 20303893 DOI: 10.1016/j.surge.2009.10.006]

- 47 Petrov MS. Gestational pancreatitis: when does etiology matter? *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200: e9 [PMID: 19236870 DOI: 10.1016/j.ajog.2008.11.013]
- 48 Ke L, Lin J, Doig GS, van Zanten ARH, Wang Y, Xing J, Zhang Z, Chen T, Zhou L, Jiang D, Shi Q, Lin J, Liu J, Cheng A, Liang Y, Gao P, Sun J, Liu W, Yang Z, Zhang R, Xing W, Zhang A, Zhou Z, Zhou T, Liu Y, Tong F, Wang Q, Pan A, Huang X, Fan C, Lu W, Shi D, Wang L, Li W, Gu L, Xie Y, Sun R, Guo F, Han L, Zhou L, Zheng X, Shan F, Liu J, Ai Y, Qu Y, Li L, Li H, Pan Z, Xu D, Zou Z, Gao Y, Yang C, Kou Q, Zhang X, Wu J, Qian C, Zhang W, Zhang M, Zong Y, Qin B, Zhang F, Zhai Z, Sun Y, Chang P, Yu B, Yu M, Yuan S, Deng Y, Zhao L, Zang B, Li Y, Zhou F, Chen X, Shao M, Wu W, Wu M, Zhang Z, Li Y, Guo Q, Wang Z, Gong Y, Song Y, Qian K, Feng Y, Fu B, Liu X, Li Z, Gong C, Sun C, Yu J, Tang Z, Huang L, Ma B, He Z, Zhou Q, Yu R, Tong Z, Li W; Chinese Critical Care Nutrition Trials Group (CCCNTG). Actively implementing an evidence-based feeding guideline for critically ill patients (NEED): a multicenter, cluster-randomized, controlled trial. *Crit Care* 2022; 26: 46 [PMID: 35172856 DOI: 10.1186/s13054-022-03921-5]
- 49 Villatoro E, Mulla M, Larvin M. Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010: CD002941 [PMID: 20464721 DOI: 10.1002/14651858.CD002941.pub3]
- 50 刘倩, 吴小翎. 妊娠期急性胰腺炎的临床研究进展. *现代医药卫生* 2018; 34: 1026-1029 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2018.07.020]
- 51 Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS; American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1400-15; 1416 [PMID: 23896955 DOI: 10.1038/ajg.2013.218]
- 52 Wolbrink DRJ, Kolwijck E, Ten Oever J, Horvath KD, Bouwense SAW, Schouten JA. Management of infected pancreatic necrosis in the intensive care unit: a narrative review. *Clin Microbiol Infect* 2020; 26: 18-25 [PMID: 31238118 DOI: 10.1016/j.cmi.2019.06.017]
- 53 Gardner TB. Acute Pancreatitis. *Ann Intern Med* 2021; 174: ITC17-ITC32 [PMID: 33556276 DOI: 10.7326/AITC202102160]
- 54 Rawla P, Sunkara T, Thandra KC, Gaduputi V. Hypertriglyceridemia-induced pancreatitis: updated review of current treatment and preventive strategies. *Clin J Gastroenterol* 2018; 11: 441-448 [PMID: 29923163 DOI: 10.1007/s12328-018-0881-1]
- 55 Newman CB, Preiss D, Tobert JA, Jacobson TA, Page RL 2nd, Goldstein LB, Chin C, Tannock LR, Miller M, Raghuvver G, Duell PB, Brinton EA, Pollak A, Braun LT, Welty FK; American Heart Association Clinical Lipidology, Lipoprotein, Metabolism and Thrombosis Committee, a Joint Committee of the Council on Atherosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology and Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Clinical Cardiology; and Stroke Council. Statin Safety and Associated Adverse Events: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2019; 39: e38-e81 [PMID: 30580575 DOI: 10.1161/ATV.0000000000000073]
- 56 Cruciat G, Nemeti G, Goidescu I, Anitan S, Florian A. Hypertriglyceridemia triggered acute pancreatitis in pregnancy - diagnostic approach, management and follow-up care. *Lipids Health Dis* 2020; 19: 2 [PMID: 31901241 DOI: 10.1186/s12944-019-1180-7]
- 57 Jin M, Peng JM, Zhu HD, Zhang HM, Lu B, Li Y, Qian JM, Yu XZ, Yang H. Continuous intravenous infusion of insulin and heparin vs plasma exchange in hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis. *J Dig Dis* 2018; 19: 766-772 [PMID: 30117293 DOI: 10.1111/1751-2980.12659]
- 58 马清卓, 王孟春. 妊娠合并急性胰腺炎的病因和诊治进展. *上海医学* 2019; 42: 113-116
- 59 Stefanutti C, Di Giacomo S, Vivenzio A, Labbadia G, Mazza F, D'Alessandri G, Russi G, De Silvestro G, Marson P. Therapeutic plasma exchange in patients with severe hypertriglyceridemia: a multicenter study. *Artif Organs* 2009; 33: 1096-1102 [PMID: 20091936 DOI: 10.1111/j.1525-1594.2009.00810.x]
- 60 van den Nieuwboer M, Claassen E. Dealing with the remaining controversies of probiotic safety. *Benef Microbes* 2019; 10: 605-616 [PMID: 31131618 DOI: 10.3920/BM2018.0159]
- 61 Lu WW, Chen X, Ni JL, Zhu SL, Fei AH, Wang XS. The role of gut microbiota in the pathogenesis and treatment of acute pancreatitis: a narrative review. *Ann Palliat Med* 2021; 10: 3445-3451 [PMID: 33849128 DOI: 10.21037/apm-21-429]
- 62 Besselink MG, van Santvoort HC, Buskens E, Boermeester MA, van Goor H, Timmerman HM, Nieuwenhuijs VB, Bollen TL, van Ramshorst B, Witteman BJ, Rosman C, Ploeg RJ, Brink MA, Schaapherder AF, Dejong CH, Wahab PJ, van Laarhoven CJ, van der Harst E, van Eijck CH, Cuesta MA, Akkermans LM, Gooszen HG; Dutch Acute Pancreatitis Study Group. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 651-659 [PMID: 18279948 DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60207-X]
- 63 孙武, 刘宝清, 杨成城, 张少辉, 余文, 门斯辉. 中医外治法在急性胰腺炎防治中的运用. *天津中医药大学学报* 2019; 38: 200-204 [DOI: 10.11656/j.issn.1673-9043.2019.02.23]
- 64 Block P, Kelly TR. Management of gallstone pancreatitis during pregnancy and the postpartum period. *Surg Gynecol Obstet* 1989; 168: 426-428 [PMID: 2711296]
- 65 Sun L, Li W, Sun F, Geng Y, Tong Z, Li J. Intra-abdominal pressure in third trimester pregnancy complicated by acute pancreatitis: an observational study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2015; 15: 223 [PMID: 26394674 DOI: 10.1186/s12884-015-0651-8]
- 66 聂莹. 妊娠合并急性胰腺炎行综合护理干预对疗效的影响. *实用临床护理学电子杂志* 2019; 4: 34+198 [DOI: 10.3969/j.issn.2096-2479.2019.10.027]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



创伤失血性休克肠屏障功能损伤机制及防治的研究进展

陈方, 储城南, 丁威威

陈方, 丁威威, 东南大学医学院第二临床学院(东部战区总医院)普通外科研究所 江苏省南京市 210002

储城南, 南京大学医学院附属金陵医院(东部战区总医院)普通外科研究所 江苏省南京市 210002

陈方, 硕士研究生, 研究方向为肠屏障功能研究.

基金项目: 创伤、烧伤与复合伤国家重点实验室开放课题资助, No. SKLKF202103.

作者贡献分布: 本文综述由陈方和储城南完成; 丁威威审核.

通讯作者: 丁威威, 博士, 教授, 210002, 江苏省南京市中山东路305号, 东南大学医学院第二临床学院(东部战区总医院)普通外科研究所. dingwei_nju@hotmail.com

收稿日期: 2022-02-22

修回日期: 2022-04-20

接受日期: 2022-05-03

在线出版日期: 2022-06-28

Mechanisms and prevention of intestinal barrier function damage in traumatic hemorrhagic shock

Fang Chen, Cheng-Nan Chu, Wei-Wei Ding

Fang Chen, Wei-Wei Ding, Research Institute of General Surgery, Jinling Hospital, School of Medicine, Southeast University, Nanjing 210002, Jiangsu Province, China

Cheng-Nan Chu, Research Institute of General Surgery, Jinling Hospital, Medical School of Nanjing University, Nanjing 210002, Jiangsu Province, China

Supported by: Open Project of State Key Laboratory of Trauma, Burn and Complex Injuries, No. SKLKF202103.

Corresponding author: Wei-Wei Ding, MD, PhD, Professor, Research Institute of General Surgery, Jinling Hospital, School of Medicine, Southeast University, No. 305 Zhongshan East Road, Xuanwu District, Nanjing 210002, Jiangsu Province, China. dingwei_nju@hotmail.com

Received: 2022-02-22

Revised: 2022-04-20

Accepted: 2022-05-03

Published online: 2022-06-28

Abstract

The intestinal barrier is composed of mechanical barrier, chemical barrier, immune barrier, and microbial barrier, which has an important role in defense against microbial invasion. The components of intestinal barrier coordinate with each other under physiological conditions to maintain the homeostasis of intestinal internal and external environment. In traumatic hemorrhagic shock, intestinal barrier function is prone to be impaired by intestinal hypoperfusion, intestinal ischemia-reperfusion injury, and many other factors. Bacterial translocation and endotoxin entry into the blood may occur, leading to enterogenic infection, multiple organ dysfunction, and even death. At present, there are many conceptual updates and technical progress on the mechanisms, prevention, and treatment of intestinal barrier function injury in traumatic hemorrhagic shock both at home and abroad. This paper intends to make a literature review in this field based on the previous research of our team, in order to provide a systematic and comprehensive theoretical system for the clinical prevention and treatment of post-traumatic intestinal dysfunction related diseases.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Trauma; Hemorrhagic shock; Intestinal barrier

Citation: Chen F, Chu CN, Ding WW. Mechanisms and prevention of intestinal barrier function damage in traumatic hemorrhagic shock. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2022; 30(12): 547-554

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i12/547.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i12.547>

摘要

肠屏障由机械屏障、化学屏障、免疫屏障及微生物屏障共同组成, 是机体抵御微生物入侵的重要防线。肠屏障各组分在生理情况下相互协调, 维持肠道内外环境的稳态。创伤失血性休克时, 肠道灌注不足、肠缺血再灌注损伤等诸多因素作用下肠屏障功能容易发生障碍, 可发生细菌易位, 内毒素入血等, 引发肠源性感染和多器官功能障碍, 甚至导致死亡。当前, 国内外关于创伤失血性休克肠屏障功能损伤机制和防治措施有较多理念上的更新和技术进展。本文拟结合本团队前期研究, 对此领域做一文献综述, 以期为临床上预防和治疗创伤后肠功能障碍相关疾病提供系统全面的理论体系。

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 创伤; 失血性休克; 肠屏障

核心提要: 创伤失血性休克时, 肠道是全身炎症反应持续以及器官功能衰竭的始动因素, 可发生细菌易位内毒素入血等, 引发肠源性感染和多器官功能障碍。因而亟需总结探讨创伤失血性休克患者的肠屏障功能损伤机制及防治策略。

文献来源: 陈方, 储诚南, 丁威威. 创伤失血性休克肠屏障功能损伤机制及防治的研究进展. 世界华人消化杂志 2022; 30(12): 547-554

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i12/547.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i12.547>

0 引言

社会经济的快速发展伴随着交通意外、自然灾害等各种原因导致的创伤日益增多, 其中失血性休克是创伤死亡的主要原因之一^[1]。近年来, 国内外学者对创伤失血性休克(trumatic hemorrhagic shock, THS)的病理生理和治疗策略进行深入研究, 提出损伤控制性复苏、允许性低血压等新的技术与理念, 为提高救治成功率做出极大贡献^[2]。肠道是血供丰富的靶器官, 对全身性缺血反应尤为敏感, THS纠正复苏后肠粘膜缺血再灌注损伤(ischemia reperfusion injury, IRI)以及扩大的炎症反应会加剧肠道及远隔脏器的损伤, 甚至发展为多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)^[3]。可以说在THS病理过程中, 肠道发生功能障碍是全身炎症反应持续时间延长以及器官功能衰竭的始动因素。因此对于THS患者的肠道功能保护与治疗亟需研究探讨, 本文旨在回顾文献研究阐明THS肠屏障功能损伤机制, 梳理肠功能障碍防治的基本策略, 对创伤患者肠道功能保护、阻断肠源性感染以及防治远期并发症具有十分重要的

意义, 也为后续相关研究的创新提供理论依据。

1 肠屏障结构组成

肠屏障由机械屏障、化学屏障、免疫屏障及微生物屏障共同组成。各组分在生理情况下相互协调, 维持肠道内外环境的稳态。

1.1 机械屏障 机械屏障又称物理屏障, 由粘膜层上皮细胞组成, 相邻细胞间由紧密连接、粘附连接、桥粒和缝隙连接的结构形成完整的肠上皮结构^[4,5]。其中对肠道屏障功能影响最大的是紧密连接, 组成包括完整的膜蛋白claudin家族, MARVEL蛋白(tight junction associated MARVEL proteins, TAMPs)由occludin、tricellulin和MARVELD3组成, 免疫球蛋白超家族由蛋白连接粘附分子(junctional adhesion molecule, JAM)等组成, 以及细胞内支架蛋白[如闭锁小带(zonula occludens, ZO)]^[6]。紧密连接蛋白不同的家族成员在肠道通透性中的调控功能不同, 一些具有封闭功能(claudin 1,3,5,11,14,19和tricellulin), 能降低紧密连接的通透性。还有大量的claudin蛋白在紧密连接之间形成通道, 具有阳离子(如claudin 2, 10b, 和15)、阴离子(如claudin-10a和-17)的选择性, 可调控氯化钠和水的重吸收(如claudin 2)^[7]。部分支架蛋白如ZO-1, ZO-2和ZO-3等包含PDZ结构域, 可直接与肌动蛋白结合将紧密连接复合体锚定在细胞骨架内, 与细胞极性和调节紧密连接功能密切相关^[8]。

1.2 化学屏障 化学屏障是指覆盖在肠上皮表面的粘液层, 含有粘蛋白、粘多糖、胃酸、胆汁、消化酶、溶菌酶等化学物质^[9]。肠道杯状细胞分泌的粘液含有糖蛋白和糖脂, 是细菌表面粘附受体类似物, 可竞争性抑制细菌进攻肠道细胞的靶点^[10]。van der Post^[11]等表明杯状细胞分泌的MUC2粘蛋白可增强肠道稳态抑制树突状细胞的炎症反应。同时, 粘液层含有大量的抗菌肽且内层致密难以穿透, 可阻断细菌与肠上皮细胞接触。胃壁细胞分泌的大量盐酸有利于杀灭或抑制微生物, 而胆汁中胆盐、胆酸与内毒素结合, 可直接抑制细菌生长和菌群易位来维持肠道内环境的稳定^[12]。

1.3 免疫屏障 肠道免疫系统由三种不同的粘膜淋巴结构组成: 上皮、固有层和派尔斑(Peyer's patches), 构成完整的肠道免疫屏障。研究发现上皮中的一类固有淋巴细胞(innate lymphoid cells, ILCs)可被激活并产生IL22, IL22在肠道感染期间可以促进体内稳态和愈合, 还能诱导上皮细胞产生RegIII α , 并杀死革兰氏阳性细菌^[13]。肠道固有免疫细胞表面表达多种病原识别模式受体(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs), 例如细胞表面的Toll样受体(Toll-like receptor, TLR), 细菌脂多糖能与TLR结合, 激活下游NF- κ B、MAPK通路, 产生大量炎症因

子并进一步启动免疫反应^[14]。固有层由B细胞和T细胞组成, 派尔斑是产生SIgA的B细胞成熟的场所, 浆细胞分泌的SIgA通过结合抗原, 中和内毒素来限制细菌和毒素进入细胞内^[15]。

1.4 微生物屏障 微生物屏障由健康的肠道菌群组成, 是一个由共生菌与宿主形成的具有动态稳定性的微生态系统, 它们与宿主相互依赖、互利共生^[16]。在微生物群中, 一些专性厌氧菌, 如乳酸杆菌、双歧杆菌对肠道屏障起重要作用^[17]。肠道共生菌发酵产生的主要产物是短链脂肪酸, 包括乙酸、丁酸和丙酸, 还可产生醋酸、乳酸等, 降低肠道pH, 从而抑制致病菌的生长, 影响肠道免疫反应。此外, 健康菌群能分泌细菌素直接抵御外来致病菌的入侵^[18]。

2 THS肠屏障损伤机制

2.1 缺血与再灌注损伤 THS发生时, 全身血液重新分配, 肠道可将约30%的循环血量通过“自体输血”方式输送到体循环中, 以保证脑心肺重要器官的供血^[19]。此时肠上皮细胞因缺血水肿, 胞内线粒体及内质网等细胞器功能紊乱, 发生凋亡和坏死, 导致屏障功能受损^[20,21]。此外, 肠道缺血缺氧导致酸中毒, 可直接损伤细胞结构, 紧密连接断裂, 还使得细胞膜表面 Na^+/K^+ -ATP酶功能受损, 发生代谢障碍, 导致细胞膜通透性改变^[22]。

THS复苏后肠道血液恢复再灌注, 肠道发生IRI导致肠粘膜屏障破坏更严重, 细菌和内毒素进入血液循环并波及远隔器官, 这种现象称为细菌易位(bacterial translocation, BT)^[23]。其中活性氧(reactive oxygen species, ROS)和一氧化氮(nitric oxide, NO)在IRI中起关键作用。ROS是有毒分子, 超出机体清除能力可导致肠粘膜细胞损伤死亡。ROS产生机制如下: (1)黄嘌呤氧化环节生成氧自由基是ROS的初始来源, 肠道缺血缺氧时胞内ATP代谢为次黄嘌呤并大量堆积, 此外低氧刺激黄嘌呤脱氢酶转化为产生氧自由基的黄嘌呤氧化酶。而在再灌注时, 随之而来的大量 O_2 , 导致黄嘌呤氧化反应加速, ROS迅速增加^[24]; (2) Ca^{2+} 是黄嘌呤脱氢酶转化为黄嘌呤氧化酶的关键离子, 肠缺血后细胞发生钙超载, 细胞膜 Ca^{2+} 通透性增加, 依赖ATP的 Ca^{2+} 泵功能障碍, 以及再灌注带来大量 Ca^{2+} , 都使黄嘌呤氧化酶增加, 继而ROS产生也进一步增加^[25]。

NO在肠IRI中扮演着细胞毒性和细胞保护的双重作用。NO在肠道中具有许多有益作用, 如清除氧自由基、维持正常血管通透性、减少白细胞粘附于肠系膜内皮细胞和抑制血小板聚集等^[26]。但炎症状态下诱导的iNOS产生大量NO和过氧亚硝酸盐并形成中间产物, 如 NO_2 、 N_2O_3 , 可导致重要生物大分子(如DNA、RNA、蛋白质和

脂质)的硝化和亚硝化, 从而破坏其功能^[26]。也有证据表明, NO和过氧亚硝酸盐可作用于线粒体, 抑制细胞呼吸, 从而触发细胞凋亡。

2.2 炎症风暴 THS时肠道细胞因缺血缺氧受损, 粘膜上皮释放大量炎症因子, 不同炎症因子相互作用并产生联级放大效应形成“炎症风暴”, 发生促炎/抗炎平衡失调, 造成局部肠屏障功能障碍甚至全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)。涉及的炎症因子包括肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、白细胞介素(interleukin, IL)、干扰素(interferon, IFN)等。TNF- α 主要由巨噬细胞产生可直接导致肠道粘膜上皮细胞坏死凋亡, 通过钙调蛋白途径激活肌球蛋白轻链激酶(myosin light chain kinase, MLCK)介导MLC磷酸化从而抑制紧密连接蛋白表达, 引发肠屏障功能障碍。既往关于IL的研究主要聚焦于IL-1 β , 研究证实IL-1 β 通过NF- κ B、ERK1/2、P38、MAPK通路介导MLCK激活, 紧密连接蛋白表达受抑制, 引发肠屏障功能障碍^[27]。此外, IL-6在肠屏障功能中的作用存在分歧, 有研究表明IL-6通过MEK/ERK和PI-3K/Akt信号通路诱导Claudin-2表达改变, 增加肠道紧密连接对阳离子的通透性^[28]。而研究发现IL-6还可通过诱导肠上皮中主要中间丝蛋白—角蛋白的表达上调来发挥肠道屏障保护作用。IFN可通过多种通路机制引发肠上皮细胞功能障碍。IFN- γ 通过激活腺苷单磷酸蛋白激酶(adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK)通路, 导致ZO-1和occludin的表达下降, 从而引发肠屏障功能障碍^[29]。此外, IFN- γ 激活GTP酶(Ras homologous oncogenes GTPase), 上调Rho相关蛋白激酶(Rho-associated protein kinase, ROCK), 诱导Occludin、Claudin-1、JAM等紧密连接蛋白转移到细胞膜内侧, 导致肠道通透性增加^[30]。

2.3 肠道蛋白酶 肠粘膜常暴露于多种来源的蛋白水解酶中, 包括丝氨酸蛋白酶、半胱氨酸蛋白酶、天冬氨酸蛋白酶和基质金属蛋白酶。蛋白水解活性对于维持肠道免疫稳态、正常组织更新和肠道屏障的完整性至关重要。THS发生后, 肠道缺血缺氧导致肠屏障被破坏, 胰蛋白酶进入肠壁启动“自身消化”, 随后胰蛋白酶和其他消化酶可能会进入体循环, 激活其他蛋白酶, 从而导致肺和其他远隔器官功能障碍^[31]。同时, THS导致肠上皮细胞产生的金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase 9, MMP-9)、解整合素金属蛋白酶17(A disintegrin and metalloproteinase 17, ADAM-17)过度激活, 活化的MMP-9分解粘膜细胞外基质中IV型胶原蛋白, 肠上皮细胞支持结构受损^[32]。ADAM-17可将前体TNF转化为可溶性的TNF- α , 导致肠上皮细胞凋亡以及紧密连接蛋白结构破坏^[33]。此外, 肠上皮细胞表面存在大量蛋白酶激活受体

(protease-activated receptors, PARs), PAR-1和PAR-2与炎症反应、肠道通透性和肠道运动调节有关。活化的胰蛋白酶、类胰蛋白酶、MMP-9、ADAM-17以及凝血因子VIIa、Xa均是内源性PAR-2激动剂, PAR-1和PAR-2的激活会刺激促炎症介质的释放。肠上皮细胞局部PAR-2激活会导致细胞通透性增加、离子转运改变以及紧密连接蛋白分布变化从而进一步影响肠屏障功能^[34]。

2.4 中性粒细胞及中性粒细胞外诱捕网 中性粒细胞(polymorphonuclear neutrophils, PMNs)作为人体免疫系统的第一道防线, 是天然免疫应答的重要组成部分。中性粒细胞外诱捕网(neutrophil extracellular traps, NETs)是2004年发现的PMNs杀灭细菌的一种全新机制^[35]。在创伤发生时, 引发炎症反应的一个关键因素是内源性“危险信号”的激活, 称为损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMPs)。研究表明HMBG-1、线粒体DNA、热休克蛋白、S100蛋白等DAMPs在极短时间内可募集活化的PMNs至损伤部位, 分泌TNF- α 、IL-1、IL-6等细胞因子, 引发SIRS并通过循环系统对肠粘膜造成广泛损害^[36]。既往在脓毒症、IRI以及THS动物模型中观察到NETs对肠粘膜屏障的损伤作用, 使用DNA酶(DNase I)靶向清除NETs后, 肠屏障损伤可以得到显著改善^[37]。本研究组前期研究发现: 在THS动物模型中, 发现肠道CitH₃(NETs主要成分)升高, 肠道紧密连接蛋白水平降低, 持续活化PMNs释放过量的NETs加重全身炎症反应、诱发肠道微循环障碍, 最终导致肠粘膜屏障功能受损^[38]。

NETs参与THS肠屏障损伤的机制十分复杂。首先, NETs的组分包括髓过氧化物酶、组蛋白、弹性蛋白酶及cfDNA, 都可直接损伤肠屏障。例如瓜氨酸化组蛋白作为NETs的特征产物具有细胞毒性, 可诱导细胞坏死死亡; 髓过氧化物酶以及弹性蛋白酶可损伤紧密连接蛋白, 导致屏障受损。其次, NETs作为内源性DAMPs, 这种无菌性炎症性损伤可激活先天免疫, 此外炎症会损伤毛细血管内皮细胞导致血管通透性改变、微血栓形成, 影响肠绒毛微循环, 加重肠粘膜缺血缺氧, 损伤肠屏障。最后, NETs会引发大量炎症介质释放、补体系统激活, 趋化更多炎性免疫细胞向损伤的肠粘膜浸润, 造成更严重组织损伤^[39]。目前对于THS中NETs对肠屏障损伤的具体作用机制尚未完全阐明, 有待进一步探究。本研究组前期研究证实脓毒症模型中NETs可能通过促进炎症和细胞凋亡导致肠屏障功能障碍, 而抑制TLR9-ER应激信号通路可以改善NETs诱导的肠上皮细胞死亡^[40]。

2.5 肠道菌群与内毒素 生理状况下, 肠道内健康菌群与宿主共生保持相对稳态从而形成肠道的微生物屏障, 而严重THS会导致肠道菌群紊乱, 继而增加机会致

病菌感染的风险。肠致病性大肠杆菌(Enteropathogenic *Escherichia coli*, EPEC)感染可引起典型的肠道病变, EPEC使用III型分泌系统(type 3 secretion system, T3SS)将细菌致病效应蛋白注入宿主细胞质, 控制细胞器的功能, 重新排列细胞骨架和膜通道, 并破坏细胞间紧密连接^[41]。此外, 研究表明感染肠侵袭性大肠埃希杆菌(Enteroinvasive *Escherichia coli*, EIEC)后, Caco-2细胞跨上皮电阻(transsepithelial electrical resistance, TEER)下降, 并导致Claudin-1、Occludin、JAM-1和ZO-1蛋白的表达和重排受损, 引起细胞骨架蛋白F-actin的损伤, 影响紧密连接蛋白的结构和分布^[42]。肠道作为大量菌群驻扎地, 当THS发生时肠屏障受损导致BT发生, 大量细菌及内毒素入血, 诱发SIRS及脓毒症等严重并发症。内毒素是革兰阴性杆菌细胞壁的成分对宿主肠屏障具有毒性作用, 其机制可表现为: 直接损伤肠上皮细胞, 导致绒毛损伤、细胞凋亡和肠道通透性的增加^[43]。同时可通过激活MLCK途径介导的MLC磷酸化, 下调紧密连接蛋白表达, 导致肠道通透性增加^[44]。内毒素诱导肠上皮细胞产生多种炎症因子如TNF- α 、IL-1等, 激活补体系统, 产生炎症级联反应损伤肠屏障。此外, PMNs的激活, 诱导ROS产生增多以及NETs生成在内毒素损伤肠屏障中也起着重要作用。

3 THS肠屏障损伤防治

肠屏障是机体抵御外界危险环境, 阻止肠腔内的细菌、病毒、抗原、毒素等有害物质进入机体的一道重要防线, 因而改善受损肠道屏障功能的治疗措施具有重要的意义。

3.1 腹膜复苏 腹膜复苏(direct peritoneal resuscitation, DPR)是通过腹腔穿刺的方式将液体注入腹腔内的新型液体复苏方法, 其在改善微循环、增加脏器血流、减轻组织器官水肿及抑制全身炎症反应等方面具有重要价值^[45,46]。DPR液是由高渗葡萄糖及丙酮酸盐组成的透析液, 其高渗性能有效减轻腹腔器官水肿, 而丙酮酸盐是一种有效的抗氧化剂和氧自由基清除剂^[47]。在THS和脓毒症大鼠模型中, 研究显示DPR降低肠道炎症因子水平, 如IL-1、IL-6、TNF- α , 这表明DPR不仅增加肠道循环, 也降低肠道白细胞的趋化聚集, 减轻炎症反应^[48]。Matheson等人^[49]研究也发现对比DPR复苏组, 常规静脉复苏组细胞损伤标志物血清透明质酸(hyaluronic acid, HA)和HMGB1水平显著升高, 表明DPR可以减少炎症介质产生, 并有助于肠道通透性的维持。目前DPR的发展仍在起步阶段, DPR的提出对临床上治疗THS、减轻肠屏障功能障碍提供了新的治疗思路。

3.2 远端缺血预处理 远端缺血预处理(remote ischemic

conditioning, RIC)是指对远程器官或组织(如四肢或肠道)进行短暂的缺血再灌注处理, 进而通过触发各种保护途径保护某些靶器官免受IRI的有害影响。目前RIC的研究已证实具有几种有益的局部和全身效应, 包括通过降低基质金属蛋白酶活性、上皮细胞凋亡、粘膜损伤、中性粒细胞浸润、下调促炎因子, 上调抗炎因子来抵御损伤过程中的炎症阶段^[50]。Czigany等人^[51]的研究结果显示在全肝缺血大鼠模型中, RIC可发挥减轻远端肝细胞损伤以及减轻因严重充血和功能性缺血引起的肠道损伤的双重保护作用, 其机制主要为RIC可减少线粒体氧化应激及细胞内钙超载, 更好保存或增加ATP生成。另一研究报道发现, 肢体RIC可导致循环抗炎和促炎细胞因子(包括IL-10、IL-6、MCP-1和TNF- α)的上调和下调, 继而减轻随后的肠道屏障损伤, 防止BT的发生^[52]。在坏死性小肠结肠炎(necrotizing enterocolitis, NEC)模型中, RIC可改善肠道微循环紊乱, 减轻肠道损伤, 延长存活时间^[53]。而目前IRC在THS所导致的肠屏障功能障碍中仍缺乏效果评估及相关机制的研究。但因RIC有益的保护作用(全身的抗炎作用及改善肠屏障功能), 仍是在THS发生后治疗肠道IRI的潜在治疗选择。

3.3 早期肠内营养 肠内营养可降低致病菌的毒力作用, 有助于维持肠屏障功能, 提升机体免疫力^[54]。在创伤、烧伤和脓毒症诱导的休克动物模型中, 早期提供肠内营养可促进肠蠕动, 改善肠粘膜微循环, 激活肠道碱性磷酸酶的产生, 改善肠道和肝脏的组织灌注及氧供, 调控肠道菌群减少BT的发生。在大鼠IR模型中, 肠内营养具有改善杯状细胞功能和紧密连接蛋白表达作用, 可能通过下调NF- κ B/HIF-1 α 通路发挥抗凋亡和抗炎作用^[55]。此外, 对比肠外营养来说, 肠内营养能提升肠道内SIgA分泌水平。从临床实践结果研究表明, 创伤患者早期使用肠内营养与肠外营养随机对照试验显示肠内营养能显著降低感染并发症的发生。临床上, 患者若能够安全耐受肠内营养, 可考虑早期逐量进行肠内营养。

3.4 谷氨酰胺 谷氨酰胺(glutamine, GLN)在传统意义上被认为是一种非必需氨基酸, 而在创伤、烧伤、营养不良等应激情况下体内GLN会被耗竭, 可以认为GLN是炎症和应激状态下的“条件性必需”氨基酸^[56]。GLN的缺乏导致绒毛萎缩, 紧密连接蛋白的表达降低, 肠通透性增加。研究表明在动物模型中, 肠外营养中GLN使得肠腔内MUC2和溶菌酶增加, IL-4、IL-10和IL-13显著增加, 降低细菌入侵水平, 有助于保护肠粘膜屏障^[57]。在IRI模型中, GLN是应激时肠粘膜的主要代谢营养素, 促进肠道SIgA生成, 稳定粘膜免疫防御抵御病原菌定植和内毒素侵袭^[58]。GLN发挥保护肠屏障的可能机制有: GLN通过增加胞内谷胱甘肽(glutathione, r-glutamyl cysteinyl

+glycine, GSH)提高肠上皮细胞抗氧化能力, GSH直接或通过谷胱甘肽过氧化物酶催化作用清除生成的ROS。此外, GLN可通过ERK、NF- κ B通路调节紧密连接蛋白分布, 抑制ZO-1表达下调, 增强肠道屏障功能^[59]。

3.5 丝氨酸蛋白酶抑制剂 丝氨酸蛋白酶抑制剂, 如奈莫司他(Nafamostat)和氨甲环酸(Tranexamic acid, TXA), 会抑制肠道内丝氨酸蛋白酶的活性, 抑制对肠道粘液层损害, 保护肠屏障^[60,61]。研究表明Nafamostat减少了THS诱导的肠道和肺损伤, 并限制了THS时肠系膜淋巴激活PMNs的能力。此外, 研究发现TXA在肠腔内可抑制消化蛋白酶并保护肠道, 主要通过ADAM-17和TNF- α 抑制syndecan-1的分泌实现^[62]。而本研究组发现在THS动物模型中, 早期静脉注射TXA可降低肠道中性粒细胞浸润, 抑制NETs释放, 减轻NETs相关肠屏障损伤^[38]。现今TXA对肠粘膜屏障的保护作用主要在动物实验中证实, 但仍需临床前瞻性试验来验证TXA预防THS肠屏障损伤这一新治疗思路的效果。

3.6 益生菌制剂 在THS条件下, 应用益生菌及其代谢产物, 能有效竞争性抑制致病菌的繁殖, 限制致病菌与肠上皮接触、定植, 保护肠屏障; 还可增加巨噬细胞或NK细胞的活性, 调节免疫球蛋白或细胞因子的分泌来促进肠道免疫屏障功能的恢复^[63]。Cui等^[64]研究筛选出双歧杆菌(FL-276.1和FL-228.1)具有增加TEER值, 抑制LPS刺激的NO、TNF- α 和IL-6的产生, 发挥保护肠屏障和抗炎的作用。在一项关于创伤患者使用益生菌的随机对照实验结果显示, 使用益生菌可有效降低呼吸机相关性肺炎、肠源性感染以及ICU住院时间^[65]。研究认为, 适当补充硒可以调节肠道微生物群影响肠屏障, Chen等人^[66]研究出一种新的富硒益生菌, 将硒元素与益生菌的有利作用结合起来保护由棒曲霉素诱导的小鼠空肠损伤。然而根据目前对于益生菌对肠屏障保护作用机制结果呈现, 仍有待进一步研究。

4 总结与展望

THS导致的肠屏障损伤机制涉及多个领域多个方面, 本综述阐明现阶段各因素损伤肠屏障功能机制, 并总结肠功能障碍防治策略, 以期完善临床上预防和治疗创伤后肠功能障碍理论基础并为临床提供治疗策略及精确治疗的靶点可能。近年来学者们通过细胞动物实验及临床研究对THS肠屏障功能损伤机制进行延续与补充, 并不断探索发现新兴机制, 并在治疗方法与理念革新方面取得了丰硕成果。但仍存在许多机制未明的领域还需进一步深入研究, 针对肠道微循环、肠道菌群功能及其产物等具有前景的研究领域, 是未来研究应重点关注的, 以期能开发治疗THS导致肠屏障功能障碍的新疗法。

5 参考文献

- 1 Cannon JW. Hemorrhagic Shock. *N Engl J Med* 2018; 378: 370-379 [PMID: 29365303 DOI: 10.1056/NEJMra1705649]
- 2 St John AE, Wang X, Ringgold K, Lim EB, Chien D, Statz ML, Stern SA, White NJ. A Multifunctional, Low-Volume Resuscitation Cocktail Improves Vital Organ Blood Flow and Hemostasis in a Pig Model of Polytrauma with Traumatic Brain Injury. *J Clin Med* 2021; 10 [PMID: 34884185 DOI: 10.3390/jcm10235484]
- 3 Zhou Q, Verne GN. Intestinal hyperpermeability: a gateway to multi-organ failure? *J Clin Invest* 2018; 128: 4764-4766 [PMID: 30320605 DOI: 10.1172/jci124366]
- 4 Förster C. Tight junctions and the modulation of barrier function in disease. *Histochem Cell Biol* 2008; 130: 55-70 [PMID: 18415116 DOI: 10.1007/s00418-008-0424-9]
- 5 池肇春. 肠道屏障功能障碍与酒精性肝病研究进展. *世界华人消化杂志* 2019; 27: 1179-1192 [DOI: 10.11569/wcjd.v27.i19.1179]
- 6 Sawada N. Tight junction-related human diseases. *Pathol Int* 2013; 63: 1-12 [PMID: 23356220 DOI: 10.1111/pin.12021]
- 7 Tsukita S, Tanaka H, Tamura A. The Claudins: From Tight Junctions to Biological Systems. *Trends Biochem Sci* 2019; 44: 141-152 [PMID: 30665499 DOI: 10.1016/j.tibs.2018.09.008]
- 8 González-Mariscal L, Miranda J, Raya-Sandino A, Domínguez-Calderón A, Cuellar-Perez F. ZO-2, a tight junction protein involved in gene expression, proliferation, apoptosis, and cell size regulation. *Ann N Y Acad Sci* 2017; 1397: 35-53 [PMID: 28415133 DOI: 10.1111/nyas.13334]
- 9 Welcome MO. Gut Microbiota Disorder, Gut Epithelial and Blood-Brain Barrier Dysfunctions in Etiopathogenesis of Dementia: Molecular Mechanisms and Signaling Pathways. *Neuromolecular Med* 2019; 21: 205-226 [PMID: 31115795 DOI: 10.1007/s12017-019-08547-5]
- 10 Camilleri M. Leaky gut: mechanisms, measurement and clinical implications in humans. *Gut* 2019; 68: 1516-1526 [PMID: 31076401 DOI: 10.1136/gutjnl-2019-318427]
- 11 van der Post S, Jabbar KS, Birchenough G, Arike L, Akhtar N, Sjøvall H, Johansson MEV, Hansson GC. Structural weakening of the colonic mucus barrier is an early event in ulcerative colitis pathogenesis. *Gut* 2019; 68: 2142-2151 [PMID: 30914450 DOI: 10.1136/gutjnl-2018-317571]
- 12 Singh G, Brass A, Knight CG, Cruickshank SM. Gut eosinophils and their impact on the mucus-resident microbiota. *Immunology* 2019; 158: 194-205 [PMID: 31433857 DOI: 10.1111/imm.13110]
- 13 Mukherjee S, Zheng H, Derebe MG, Callenberg KM, Partch CL, Rollins D, Prohpher DC, Rizo J, Grabe M, Jiang QX, Hooper LV. Antibacterial membrane attack by a pore-forming intestinal C-type lectin. *Nature* 2014; 505: 103-107 [PMID: 24256734 DOI: 10.1038/nature12729]
- 14 Huber-Lang M, Lambris JD, Ward PA. Innate immune responses to trauma. *Nat Immunol* 2018; 19: 327-341 [PMID: 29507356 DOI: 10.1038/s41590-018-0064-8]
- 15 Shi N, Li N, Duan X, Niu H. Interaction between the gut microbiome and mucosal immune system. *Mil Med Res* 2017; 4: 14 [PMID: 28465831 DOI: 10.1186/s40779-017-0122-9]
- 16 Paone P, Cani PD. Mucus barrier, mucins and gut microbiota: the expected slimy partners? *Gut* 2020; 69: 2232-2243 [PMID: 32917747 DOI: 10.1136/gutjnl-2020-322260]
- 17 Miyamoto J, Mizukure T, Park SB, Kishino S, Kimura I, Hirano K, Bergamo P, Rossi M, Suzuki T, Arita M, Ogawa J, Tanabe S. A gut microbial metabolite of linoleic acid, 10-hydroxy-cis-12-octadecenoic acid, ameliorates intestinal epithelial barrier impairment partially via GPR40-MEK-ERK pathway. *J Biol Chem* 2015; 290: 2902-2918 [PMID: 25505251 DOI: 10.1074/jbc.M114.610733]
- 18 Wang Y, Sun L, Chen S, Guo S, Yue T, Hou Q, Feng M, Xu H, Liu Y, Wang P, Pan Y. The administration of Escherichia coli Nissle 1917 ameliorates irinotecan-induced intestinal barrier dysfunction and gut microbial dysbiosis in mice. *Life Sci* 2019; 231: 116529 [PMID: 31173781 DOI: 10.1016/j.lfs.2019.06.004]
- 19 Hu Q, Ren H, Ren J, Liu Q, Wu J, Wu X, Li G, Wang G, Gu G, Guo K, Hong Z, Liu S, Li J. Released Mitochondrial DNA Following Intestinal Ischemia Reperfusion Induces the Inflammatory Response and Gut Barrier Dysfunction. *Sci Rep* 2018; 8: 7350 [PMID: 29743484 DOI: 10.1038/s41598-018-25387-8]
- 20 Fernandes de Mattos Dourado S, Barbeiro DF, Koike MK, Barbeiro HV, Pinheiro da Silva F, César Machado MC. Diazoxide reduces local and remote organ damage in a rat model of intestinal ischemia reperfusion. *J Surg Res* 2018; 225: 118-124 [PMID: 29605021 DOI: 10.1016/j.jss.2018.01.009]
- 21 Akbari G. Emerging roles of microRNAs in intestinal ischemia/reperfusion-induced injury: a review. *J Physiol Biochem* 2020; 76: 525-537 [PMID: 33140255 DOI: 10.1007/s13105-020-00772-y]
- 22 Lu YZ, Huang CY, Huang YC, Lee TC, Kuo WT, Pai YC, Yu LC. Tumor Necrosis Factor α -Dependent Neutrophil Priming Prevents Intestinal Ischemia/Reperfusion-Induced Bacterial Translocation. *Dig Dis Sci* 2017; 62: 1498-1510 [PMID: 28144894 DOI: 10.1007/s10620-017-4468-3]
- 23 Zhang Y, Zhang J, Xu T, Zhang C, Yu WQ, Wei T, Zhang B, Chen Q, Qiu JY, Li HJ, Liang TB. Role of TLR5 in the Translocation and Dissemination of Commensal Bacteria in the Intestine after Traumatic Hemorrhagic Shock. *J Immunol Res* 2021; 2021: 6417658 [PMID: 34840990 DOI: 10.1155/2021/6417658]
- 24 Bi J, Zhang J, Ren Y, Du Z, Li T, Wang T, Zhang L, Wang M, Wu Z, Lv Y, Wu R. Irisin reverses intestinal epithelial barrier dysfunction during intestinal injury via binding to the integrin α V β 5 receptor. *J Cell Mol Med* 2020; 24: 996-1009 [PMID: 31701659 DOI: 10.1111/jcmm.14811]
- 25 Lebrun LJ, Lenaerts K, Kiers D, Pais de Barros JP, Le Guern N, Plesnik J, Thomas C, Bourgeois T, Dejong CHC, Kox M, Hundscheid IHR, Khan NA, Mandard S, Deckert V, Pickkers P, Drucker DJ, Lagrost L, Grober J. Enteroendocrine L Cells Sense LPS after Gut Barrier Injury to Enhance GLP-1 Secretion. *Cell Rep* 2017; 21: 1160-1168 [PMID: 29091756 DOI: 10.1016/j.celrep.2017.10.008]
- 26 Tassopoulos A, Chalkias A, Papalois A, Iacovidou N, Xanthos T. The effect of antioxidant supplementation on bacterial translocation after intestinal ischemia and reperfusion. *Redox Rep* 2017; 22: 1-9 [PMID: 27734759 DOI: 10.1080/13510002.2016.1229893]
- 27 Graham WV, He W, Marchiando AM, Zha J, Singh G, Li HS, Biswas A, Ong MLDM, Jiang ZH, Choi W, Zuccola H, Wang Y, Griffith J, Wu J, Rosenberg HJ, Wang Y, Snapper SB, Ostrov D, Meredith SC, Miller LW, Turner JR. Intracellular MLCK1 diversion reverses barrier loss to restore mucosal homeostasis. *Nat Med* 2019; 25: 690-700 [PMID: 30936544 DOI: 10.1038/s41591-019-0393-7]
- 28 Suzuki T, Yoshinaga N, Tanabe S. Interleukin-6 (IL-6) regulates claudin-2 expression and tight junction permeability in intestinal epithelium. *J Biol Chem* 2011; 286: 31263-31271 [PMID: 21771795 DOI: 10.1074/jbc.M111.238147]
- 29 Scharl M, Paul G, Barrett KE, McCole DF. AMP-activated protein kinase mediates the interferon-gamma-induced decrease in intestinal epithelial barrier function. *J Biol Chem* 2009; 284: 27952-27963 [PMID: 19654324 DOI: 10.1074/jbc.M109.046292]
- 30 Utech M, Ivanov AI, Samarin SN, Bruewer M, Turner JR, Mrsny RJ, Parkos CA, Nusrat A. Mechanism of IFN-gamma-induced endocytosis of tight junction proteins: myosin II-dependent vacuolarization of the apical plasma membrane. *Mol Biol Cell* 2005; 16: 5040-5052 [PMID: 16055505 DOI: 10.1091/mbc.e05-03-0193]
- 31 Yoon H, Schaubeck M, Lagkouvardos I, Blesl A, Heinzlmeir S, Hahne H, Clavel T, Panda S, Ludwig C, Kuster B, Manichanh

- C, Kump P, Haller D, Hörmannspenger G. Increased Pancreatic Protease Activity in Response to Antibiotics Impairs Gut Barrier and Triggers Colitis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2018; 6: 370-388.e3 [PMID: 30182050 DOI: 10.1016/j.jcmgh.2018.05.008]
- 32 Al-Sadi R, Engers J, Haque M, King S, Al-Omari D, Ma TY. Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) induced disruption of intestinal epithelial tight junction barrier is mediated by NF- κ B activation. *PLoS One* 2021; 16: e0249544 [PMID: 33826658 DOI: 10.1371/journal.pone.0249544]
- 33 Geesala R, Schanz W, Biggs M, Dixit G, Skurski J, Gurung P, Meyerholz DK, Elliott D, Issuree PD, Maretzky T. Loss of RHBDF2 results in an early-onset spontaneous murine colitis. *J Leukoc Biol* 2019; 105: 767-781 [PMID: 30694569 DOI: 10.1002/jlb.4a0718-283rr]
- 34 Ghouzali I, Azhar S, Bôle-Feysot C, Ducrotté P, Déchelotte P, Coëffier M. Proteasome inhibitors exacerbate interleukin-8 production induced by protease-activated receptor 2 in intestinal epithelial cells. *Cytokine* 2016; 86: 41-46 [PMID: 27455449 DOI: 10.1016/j.cyt.2016.07.014]
- 35 Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, Fauler B, Uhlemann Y, Weiss DS, Weinrauch Y, Zychlinsky A. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science* 2004; 303: 1532-1535 [PMID: 15001782 DOI: 10.1126/science.1092385]
- 36 Stadlbauer V, Horvath A, Komarova I, Schmerboeck B, Feldbacher N, Wurm S, Klymiuk I, Durdevic M, Rainer F, Blesl A, Stryeck S, Madl T, Stiegler P, Leber B. A single alcohol binge impacts on neutrophil function without changes in gut barrier function and gut microbiome composition in healthy volunteers. *PLoS One* 2019; 14: e0211703 [PMID: 30707717 DOI: 10.1371/journal.pone.0211703]
- 37 Wang S, Xie T, Sun S, Wang K, Liu B, Wu X, Ding W. DNase-1 Treatment Exerts Protective Effects in a Rat Model of Intestinal Ischemia-Reperfusion Injury. *Sci Rep* 2018; 8: 17788 [PMID: 30542063 DOI: 10.1038/s41598-018-36198-2]
- 38 Chu C, Yang C, Wang X, Xie T, Sun S, Liu B, Wang K, Duan Z, Ding W, Li J. Early intravenous administration of tranexamic acid ameliorates intestinal barrier injury induced by neutrophil extracellular traps in a rat model of trauma/hemorrhagic shock. *Surgery* 2020; 167: 340-351 [PMID: 31761396 DOI: 10.1016/j.surg.2019.10.009]
- 39 Al-Ghoul WM, Kim MS, Fazal N, Azim AC, Ali A. Evidence for simvastatin anti-inflammatory actions based on quantitative analyses of NETosis and other inflammation/oxidation markers. *Results Immunol* 2014; 4: 14-22 [PMID: 24809006 DOI: 10.1016/j.rnim.2014.03.001]
- 40 Sun S, Duan Z, Wang X, Chu C, Yang C, Chen F, Wang D, Wang C, Li Q, Ding W. Neutrophil extracellular traps impair intestinal barrier functions in sepsis by regulating TLR9-mediated endoplasmic reticulum stress pathway. *Cell Death Dis* 2021; 12: 606 [PMID: 34117211 DOI: 10.1038/s41419-021-03896-1]
- 41 Long TM, Nisa S, Donnenberg MS, Hassel BA. Enteropathogenic *Escherichia coli* inhibits type I interferon- and RNase L-mediated host defense to disrupt intestinal epithelial cell barrier function. *Infect Immun* 2014; 82: 2802-2814 [PMID: 24733098 DOI: 10.1128/iai.00105-14]
- 42 Qin H, Zhang Z, Hang X, Jiang Y. L. plantarum prevents enteroinvasive *Escherichia coli*-induced tight junction proteins changes in intestinal epithelial cells. *BMC Microbiol* 2009; 9: 63 [PMID: 19331693 DOI: 10.1186/1471-2180-9-63]
- 43 Kelly LS, Apple CG, Gharraibeh R, Pons EE, Thompson CW, Kannan KB, Darden DB, Efron PA, Thomas RM, Mohr AM. Stress-related changes in the gut microbiome after trauma. *J Trauma Acute Care Surg* 2021; 91: 192-199 [PMID: 34144563 DOI: 10.1097/ta.0000000000003209]
- 44 Zhan L, Pu J, Zheng J, Hang S, Pang L, Dai M, Ji C. *Tetrastigma hemsleyanum* Diels et Gilg ameliorates lipopolysaccharide induced sepsis via repairing the intestinal mucosal barrier. *Biomed Pharmacother* 2022; 148: 112741 [PMID: 35217279 DOI: 10.1016/j.biopha.2022.112741]
- 45 刘兆兴, 李大伟, 钮跃增, 张文, 马景龙, 申传安. 腹腔复苏治疗失血性休克的研究进展. *解放军医学杂志* 2020; 45: 1304-1308 [DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.2020.12.16]
- 46 Wiseman S, Harvey EM, Bower KL. Direct Peritoneal Resuscitation: A Novel Adjunct to Damage Control Laparotomy. *Crit Care Nurse* 2019; 39: 37-45 [PMID: 31961935 DOI: 10.4037/ccn2019397]
- 47 Zhang JJ, Shen HQ, Deng JT, Jiang LL, Zhang QY, Xiong Y, Zhang ZZ, Wang YL. Effect of peritoneal dialysis solution with different pyruvate concentrations on intestinal injury. *Exp Biol Med (Maywood)* 2020; 245: 644-653 [PMID: 32162973 DOI: 10.1177/1535370220909332]
- 48 Smith JW, Ghazi CA, Cain BC, Hurt RT, Garrison RN, Matheson PJ. Direct peritoneal resuscitation improves inflammation, liver blood flow, and pulmonary edema in a rat model of acute brain death. *J Am Coll Surg* 2014; 219: 79-87 [PMID: 24952444 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2014.03.045]
- 49 Matheson PJ, Eid MA, Wilson MA, Graham VS, Matheson SA, Weaver JL, Downard CD, Smith JW. Damage-associated molecular patterns in resuscitated hemorrhagic shock are mitigated by peritoneal fluid administration. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2018; 315: L339-L347 [PMID: 29722563 DOI: 10.1152/ajplung.00183.2017]
- 50 Nygaard MS, Jul MS, Debrabant B, Madsen GI, Qvist N, Ellebæk MB. Remote ischemic preconditioning has a detrimental effect and remote ischemic preconditioning seems to have no effect on small intestinal anastomotic strength. *Scand J Gastroenterol* 2022; 1-7 [PMID: 35196954 DOI: 10.1080/00365521.2022.2041715]
- 51 Czigan Z, Hata K, Lai W, Schwandt T, Yamamoto Y, Uemoto S, Tolba RH. A Dual Protective Effect of Intestinal Remote Ischemic Conditioning in a Rat Model of Total Hepatic Ischemia. *J Clin Med* 2019; 8 [PMID: 31561505 DOI: 10.3390/jcm8101546]
- 52 Czigan Z, Bleilevens C, Beckers C, Stoppe C, Möhring M, Füllöp A, Szijarto A, Lurje G, Neumann UP, Tolba RH. Limb remote ischemic conditioning of the recipient protects the liver in a rat model of arterialized orthotopic liver transplantation. *PLoS One* 2018; 13: e0195507 [PMID: 29617450 DOI: 10.1371/journal.pone.0195507]
- 53 Alganabi M, Biouss G, Ganji N, Yamoto M, Lee C, Li B, Pierro A. Remote ischemic conditioning causes CD4 T cells shift towards reduced cell-mediated inflammation. *Pediatr Surg Int* 2022; 38: 657-664 [PMID: 35244771 DOI: 10.1007/s00383-022-05093-3]
- 54 National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network. Rice TW, Wheeler AP, Thompson BT, Steingrub J, Hite RD, Moss M, Morris A, Dong N, Rock P. Initial trophic vs full enteral feeding in patients with acute lung injury: the EDEN randomized trial. *JAMA* 2012; 307: 795-803 [PMID: 22307571 DOI: 10.1001/jama.2012.137]
- 55 Busch RA, Jonker MA, Pierre JF, Heneghan AF, Kudsk KA. Innate Mucosal Immune System Response of BALB/c vs C57BL/6 Mice to Injury in the Setting of Enteral and Parenteral Feeding. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2016; 40: 256-263 [PMID: 25403938 DOI: 10.1177/0148607114558489]
- 56 Fan J, Wu L, Li G, Tao S, Sheng Z, Meng Q, Li F, Yu L, Li L. Effects of enteral nutrition with parenteral glutamine supplementation on the immunological function in septic rats. *Br J Nutr* 2015; 113: 1712-1722 [PMID: 26067806 DOI: 10.1017/s0007114515001099]
- 57 Wang X, Pierre JF, Heneghan AF, Busch RA, Kudsk KA. Glutamine Improves Innate Immunity and Prevents Bacterial Enteroinvasion During Parenteral Nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2015; 39: 688-697 [PMID: 24836948 DOI: 10.1017/s0007114515001099]

10.1177/0148607114535265]

58 van Zanten AR, Sztark F, Kaisers UX, Zielmann S, Felbinger TW, Sablotzki AR, De Waele JJ, Timsit JF, Honing ML, Keh D, Vincent JL, Zazzo JF, Fijn HB, Petit L, Preiser JC, van Horssen PJ, Hofman Z. High-protein enteral nutrition enriched with immune-modulating nutrients vs standard high-protein enteral nutrition and nosocomial infections in the ICU: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 312: 514-524 [PMID: 25096691 DOI: 10.1001/jama.2014.7698]

59 Achamrah N, Déchelotte P, Coëffier M. Glutamine and the regulation of intestinal permeability: from bench to bedside. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2017; 20: 86-91 [PMID: 27749689 DOI: 10.1097/mco.0000000000000339]

60 Peng Z, Ban K, LeBlanc A, Kozar RA. Intraluminal tranexamic acid inhibits intestinal sheddases and mitigates gut and lung injury and inflammation in a rodent model of hemorrhagic shock. *J Trauma Acute Care Surg* 2016; 81: 358-365 [PMID: 27027557 DOI: 10.1097/ta.0000000000001056]

61 Diebel ME, Diebel LN, Manke CW, Liberati DM, Whittaker JR. Early tranexamic acid administration: A protective effect on gut barrier function following ischemia/reperfusion injury. *J Trauma Acute Care Surg* 2015; 79: 1015-1022 [PMID: 26317817 DOI: 10.1097/ta.0000000000000703]

62 Gao X, Hao S, Yan H, Ding W, Li K, Li J. Neutrophil extracellular traps contribute to the intestine damage in endotoxemic rats. *J Surg Res* 2015; 195: 211-218 [PMID: 25575734 DOI: 10.1016/j.jss.2014.12.019]

63 曾旭, 杨上文, 杨红琪, 陈义, 潘群婕. 培菲康联合肠内营养支持对胃癌术后患者胃肠功能及营养评估指标的影响. *世界华人消化杂志* 2020; 28: 410-416 [DOI: 10.11569/wcjd.v28.i11.410]

64 Cui QY, Tian XY, Liang X, Zhang Z, Wang R, Zhou Y, Yi HX, Gong PM, Lin K, Liu TJ, Zhang LW. Bifidobacterium bifidum relieved DSS-induced colitis in mice potentially by activating the aryl hydrocarbon receptor. *Food Funct* 2022 [PMID: 35416187 DOI: 10.1039/d1fo04219j]

65 Zaborin A, Smith D, Garfield K, Quensen J, Shakhsher B, Kade M, Tirrell M, Tiedje J, Gilbert JA, Zaborina O, Alverdy JC. Membership and behavior of ultra-low-diversity pathogen communities present in the gut of humans during prolonged critical illness. *mBio* 2014; 5: e01361-e01314 [PMID: 25249279 DOI: 10.1128/mBio.01361-14]

66 Chen H, Du G, Yan X, Ye H, Guo Q, Wang Z, Yuan Y, Yue T. Selenium-Enriched *Pediococcus acidilactici* MRS-7 Alleviates Patulin-Induced Jejunum Injuries in Mice and Its Possible Mechanisms. *J Agric Food Chem* 2022; 70: 4755-4764 [PMID: 35394776 DOI: 10.1021/acs.jafc.2c00949]

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 © 2022 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, T1/2不能写成t1/2或 $\frac{1}{2}$, Vmax不能Vmax, μ 不写为英文u。需排斜体的外文字, 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)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}, Vd, T_{1/2} CT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。



1 投稿总则

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

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

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

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

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

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

E-mail: wjgd@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: wjgd@wjgnet.com

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

<https://www.wjgnet.com>

1.8 编辑部 《世界华人消化杂志》编辑部主任王金磊, 联系地址如下:

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

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

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

<http://www.wjgnet.com>

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

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

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

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

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

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

2 手稿要求

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

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

2.3 外文字符 手稿应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射应缩写为iv, 肌肉注射为im, 腹腔注射为ip, 皮下注射为sc, 脑室注射为icv, 动脉注射为ia, 口服为po, 灌胃为ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm (应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或PH, *H. pylori*不能写成HP, T1/2不能写成t1/2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*-methylanilide (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*M*_r 30000或30 kDa (*M*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即*A*_r (*A*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u (小写正体). 计量单位在+、-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. *M*_r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸应改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸应改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm应写成10 cm × 6 cm × 4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO₂结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物用mmol/L; 胆红素、蛋白结合碘、肌酐、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸用μmol/L; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 国际代号应规范标识, 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5

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

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

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995关于出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字. 如1000-1500 kg. 3.5 mmol/L±0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密密度, 例如6347意指6000分之一的精密密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean±SD应考虑个体的变差, 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; 双名之间用半横线“-”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. wjcd@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

