

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2023 年 9 月 8 日 第 31 卷 第 17 期 (Volume 31 Number 17)



17 / 2023

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

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



述评

- 695 上消化道出血风险预测模型的研究进展
张诗怡, 朱秀琴, 陈丽红, 何园, 井阿敏
- 705 不同输注方式对特利加压素安全性及疗效的影响: 当前的争议
何勇, 柴璐, 陈茜, 祁兴顺
- 711 微量营养素在炎症性肠病中的作用
宋文轩, 于梓涵, 任祥凤, 陈济华, 陈鑫

临床研究

- 732 结直肠癌造口患者的健康信息规避与健康促进行为的研究
刘萌, 李梦飞, 王淑云, 杨富国, 陈德鑫, 刘景哲

临床实践

- 742 高危II期结肠癌不同化疗决策的成本-效用分析
张霞, 尹瑞华, 金霞云, 郑红娟, 徐锡枫, 王庆华, 傅健飞

消 息

- 710 《世界华人消化杂志》参考文献要求
731 《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》书讯
752 《世界华人消化杂志》正文要求

封面故事

本刊编委郭振, 副主任医师, 副教授, 硕士研究生导师, 外科学博士, 阿姆斯特丹大学联合培养博士, 就职于东部战区总医院普通外科. 现任中华医学会肠外肠内营养学分会胃肠病与营养协作组委员, 江苏省医师协会营养师专业委员会委员, 中国普通外科青年学者攀登计划成员等学术兼职. 主要从事炎症性肠病等复杂胃肠道疾病的临床诊治和基础研究工作. 以第一/通讯作者身份发表SCI论文19篇, 中文核心期刊论文8篇. 参与撰写专家共识一项. 主持国家自然科学基金1项, 省市级课题多项.

本期责任人

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

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2023-09-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

共同主编

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

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

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

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

田艳涛, 博士, 教授, 主任医师, 100021, 北京市, 国

家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胰胃外科

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

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

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

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

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

编辑部

王金磊, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

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

Telephone: +1-925-3991568

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

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

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

Telephone: +1-925-3991568

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

制作

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

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

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

特别声明

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

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2023 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.



EDITORIAL

- 695 Progress in research of risk prediction models for upper gastrointestinal bleeding
Zhang SY, Zhu XQ, Chen LH, He Y, Jing AM
- 705 Effect of different infusion approaches on safety and efficacy of terlipressin: Current controversies
He Y, Chai L, Chen H, Qi XS
- 711 Role of micronutrients in inflammatory bowel disease
Song WX, Yu ZH, Ren XF, Chen JH, Chen X

CLINICAL RESEARCH

- 732 Health information avoidance and health promotion behavior in colorectal cancer patients with enterostomy
Liu M, Li MF, Wang SY, Yang FG, Chen DX, Liu JZ

CLINICAL PRACTICE

- 742 Cost-effectiveness of different chemotherapy strategies for high-risk stage II colon cancer
Zhang X, Yi RH, Jin XY, Zheng HJ, Xu XF, Wang QH, Fu JF

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 31 Number 17 September 8, 2023

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Zhen Guo, Associate Chief Physician, Associate Professor, Department of General Surgery, Jinling Hospital, Affiliated Hospital of Medical School, Nanjing University, No. 305 East Zhongshan Road, Nanjing 210002, Jiangsu Province, China. guozhi0809@sina.com

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Yan-Liang Zhang*

Review Editor: *Yan-Liang Zhang*

Production Editor: *Yan-Liang Zhang*

English Language Editor: *Tian-Qi Wang*

Proof Editor: *Xiang Li*

Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date September 8, 2023

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

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

CO-EDITORS-IN-CHIEF

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

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

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

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

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

100021, China

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

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

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

EDITORIAL BOARD MEMBERS

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

EDITORIAL OFFICE

Jin-Lei Wang, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

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

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

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

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

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

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

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

SPECIAL STATEMENT

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

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

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

上消化道出血风险预测模型的研究进展

张诗怡, 朱秀琴, 陈丽红, 何园, 井阿敏

张诗怡, 朱秀琴, 陈丽红, 何园, 井阿敏, 华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科 湖北省武汉市 430030

张诗怡, 主管护师, 主要从事内科护理、护理管理等研究。

作者贡献分布: 本文由张诗怡完成; 朱秀琴指导及审校; 陈丽红、何园、井阿敏文献检索。

通讯作者: 朱秀琴, 主任护师, 430030, 湖北省武汉市硚口区解放大道1095号, 华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科。zhuxq214@126.com

收稿日期: 2023-07-31

修回日期: 2023-08-28

接受日期: 2023-09-01

在线出版日期: 2023-09-08

Progress in research of risk prediction models for upper gastrointestinal bleeding

Shi-Yi Zhang, Xiu-Qin Zhu, Li-Hong Chen, Yuan He, A-Min Jing

Shi-Yi Zhang, Xiu-Qin Zhu, Li-Hong Chen, Yuan He, A-Min Jing, Department of Gastroenterology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China

Corresponding author: Xiu-Qin Zhu, Chief Nurse, Department of Gastroenterology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, No. 1095 Jiefang Avenue, Qiaokou District, Wuhan 430030, Hubei Province, China. zhuxq214@126.com

Received: 2023-07-31

Revised: 2023-08-28

Accepted: 2023-09-01

Published online: 2023-09-08

Abstract

Upper gastrointestinal bleeding is a common gastrointestinal condition with a high incidence rate and great harm to the body. This paper reviews the rebleeding, endos-

copic intervention, and death risk prediction models for upper gastrointestinal bleeding, including the study population, research methods, related risk factors, and model performance, in order to provide reference for clinicians to conduct risk assessment as soon as possible, formulate effective prevention and management plans, and improve patient survival outcomes.

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

Key Words: Upper gastrointestinal bleeding; Rebleeding; Endoscopic intervention; Death risk; Prediction models

Citation: Zhang SY, Zhu XQ, Chen LH, He Y, Jing AM. Progress in research of risk prediction models for upper gastrointestinal bleeding. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2023; 31(17): 695-704

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i17/695.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i17.695>

摘要

上消化道出血作为临床常见的消化道疾病之一, 发病率高, 危害性强。本研究对上消化道出血的再出血、内镜干预和死亡风险预测模型进行综述, 包括研究人群、研究方法、相关风险因素及模型性能等, 以期为临床医护人员尽早开展风险评估, 制订有效预防管理方案, 改善患者生存结局提供参考。

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

关键词: 上消化道出血; 再出血; 内镜干预; 死亡风险; 预测模型

核心提要: 系统阐述了消化道出血的再出血、内镜干预和死亡最新进展的风险预测模型, 包括研究人群、研究方法、相关风险因素及模型性能, 以期国内急诊及住

院护理实践和上消化道出血风险预测模型的构建与验证提供思路。

文献来源: 张诗怡, 朱秀琴, 陈丽红, 何园, 井阿敏. 上消化道出血风险预测模型的研究进展. 世界华人消化杂志 2023; 31(17): 695-704

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i17/695.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i17.695>

0 引言

上消化道出血(upper gastrointestinal bleeding, UGIB)是指Treitz上方的消化道, 包括食管、胃、十二指肠或胰、胆等病变, 胃空肠吻合术后吻合口附近疾患引起的出血, 根据病因进一步分为非静脉曲张性上消化道出血和静脉曲张性上消化道出血。上消化道出血作为临床常见的消化道疾病之一, 全球范围内年发病率为48/10万-160/10万, 其病情反复、变化快, 易威胁患者生命安全^[1]。在中国, 急性上消化道出血成年人发病率为100/10万-150/10万, 死亡率为2%-15%^[2]。据报道过去20年, 美国上消化道出血的医疗费用从3.3万亿美元增加到6万亿美元, 占年GDP近20%。美国胃肠病学会(American College of Gastroenterology, ACG)2021版指南^[3]建议, UGIB患者进行早期风险分层以识别高危和低危患者, 指导医务人员采取快速而有效的措施, 合理分配医疗资源, 最终改善患者生存结局。目前, 国内外使用的上消化道出血风险预测工具繁多, 各种工具有效评估指标各异, 评估内容及适用人群不统一, 造成预测结果与预后存在差距。鉴于此, 本研究对目前国内外上消化道出血风险预测模型进行总结、分析, 以期为国内急诊及住院护理实践和上消化道出血风险预测模型的构建与验证提供思路。

上消化道出血患者面临各种风险, 如再出血风险、干预需求、死亡风险等。Logistic回归或Cox比例风险回归是构建模型的常用方法。近年来, 人工智能也开始应用于预测模型构建。

1 上消化道出血风险评估量表

因其便利性和可操作性, 量表被临床广泛用于预测、评估上消化道出血预后工具。根据是否需要内镜检查结果可以分为两类, 第一类需要内镜结果: (1)Forrest分级评分(表1), 分为I a、I b、II a、II b和III, 分别对应再出血率为5%-55%。指南^[4]指出内镜检查时对出血性病变应行Forrest分级, 评估出血风险; (2)Rockall出血和死亡危险性评分(表2), 简称RS, 预测消化道出血病人死亡与再出血的可能性。评分范围0-11分, 其中高危5-11分, 中危3-4分, 低危0-2分。第二类不需要内镜结果: (1)The Baylor出血积分量表(表3), 评分范围0-24分, 用于非静脉曲张性

上消化道出血(non-variceal upper gastro intestinal bleeding, NVUGIB)再出血风险预测; (2)Blatchford入院危险性积分(表4), 简称GBS。主要用于评估病人首次就诊时是否需要住院或接受止血干预措施, 如内镜干预或输血等。2019年国际共识组^[5]指南中建议, 对于NVUGIB患者应使用GBS识别再出血率或死亡率风险极低的患者; (3)Cedars-Sinai Medical Center预后指数(表5), 简称CSMCPI。预测患者住院期间的死亡风险、手术需求程度及再出血风险; (4)AIMS65评分量表(表6), 其临界值较高, 主要用来识别高危患者, 而识别低危患者的特异性较差。当AIMS65量表评分 ≥ 2 分时, 可认为患者死亡风险较高。

Stanley^[6]等的一项国际大规模多中心的研究, 对AIMS65、RS、GBS评估量表在评估上消化道出血患者中的预测准确性和临床实用性进行比较, 结果GBS评分在预测内镜治疗(ROC 0.75)方面优于AIMS65(0.62)和RS评分(0.61), AIMS65评分(0.77)在预测死亡率方面最佳, 均优于GBS评分(0.64)。AIMS65评分 ≥ 2 分, RS评分 ≥ 5 分为预测死亡率最佳截断值, 其敏感性为65.8-78.6%, 特异性为65.0%-65.3%, 三种评分均不能准确预测再出血风险。而国内学者卢学峰等^[7]同样比较三种量表, 报告称AIMS65和RS可以准确预测AUGIB患者院内死亡、再出血、需要非药物止血干预、需要输血四个预后结局的发生风险。GBS仅能有效地预测需要非药物止血干预、需要输血结局的发生风险, 无法对院内死亡及再出血的发生进行准确预估。Benedeto-Stojanov等^[8]研究结果则不同, 发现RS、CSMCPI和GBS均能够准确预测院内死亡率(AUC >0.9), 但CSMCPI优于其他两个量表, CSMCPI增加1分, 死亡率高6.3倍。由此可见, 虽然上述量表均为成熟量表, 但由于不同研究间异质性较高, 因此传统量表针对不同预后结果预测准确性不足, 尚需前瞻性多中心的大型队列研究或者Meta分析进一步探索。

2 上消化道出血再出血风险预测模型

2.1 SHEA风险评分系统 2021年奚黎婷^[9]构建SHEA风险评分系统。研究采用回顾性研究方法, 调查686例急性非静脉曲张性上消化道出血(acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding, ANVUGIB)患者临床相关资料, 构建Logistic回归分析方程: $\text{Logit } P = 2.499 - 0.032 \times \text{SBP} - 0.035 \times \text{Hb} + 1.799 \times (\text{ASA分级} > 3 \text{级}) + 1.944 \times \text{有血凝块} + 2.039 \times \text{有血管裸露} + 2.320 \times \text{有活动性出血}$ 。在建模组和验证组中, AUC值分别为0.892、0.915; H-L检验卡方值分别为0.934、0.871, 提示具有高区分度和校准度。为方便计算, 该研究将构建的回归模型转换为风险评分系统, 总分范围为0-52分。根据截断值将SHEA评分 ≥ 20 分的患者定义为高

表 1 Forrest分级

Forrest分级	溃疡病变的内镜下表现	再出血率%
I a	喷射样出血	55
I b	活动性出血	55
II a	血管显露	43
II b	附着血凝块	22
II c	黑色基底	10
III	基底洁净	5

表 2 Rockall再出血和死亡危险性评分

变量	0分	1分	2分	3分
年龄(岁)	<60	60-79	≥80	
休克状况	无休克	心动过速	低血压	
伴发病	无		心力衰竭、缺血性心脏病和其他重要伴发病	肝功能衰竭、肾衰竭和肿瘤播散
内镜诊断	无病变, Mallory-Weiss综合征	溃疡等其他病变	上消化道恶性疾病	
内镜下出血征象	无或有黑斑		上消化道血液滞留, 黏附血凝块, 血管显露或喷血	

无休克指收缩压≥100 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa), 心率<100/min; 心动过速指收缩压≥100 mmHg, 心率≥100/min; 低血压指收缩, 压<100 mmHg; 最小积分0分, 最大积分11分, 高危积分≥5分, 中危积分3分-4分, 低危积分0分-2分。

表 3 The Baylor出血积分量表

计分	胃镜前积分			胃镜积分	
	年龄(岁)	合并疾病数	合并病严重性	出血部位	出血征象
0分	<30	无			
1分	30-49	1种或2种			凝血块
2分	50-59				
3分	60-69			血管残端显露	
4分	≥70	3种或4种	慢性病	球后壁出血	
		≥5	急性病		活动性出血

慢性病指威胁生命但不致死的慢性病, 如慢性呼吸衰竭、3级-4级慢性心力衰竭、需透析的慢性肾衰竭; 急性病指威胁生命且能立即致死的急性病, 如急性心肌梗死、败血症、弥散性血管内凝血、需呼吸机的呼吸衰竭; 胃镜后积分 = 胃镜前积分+胃镜积分, 最小积分0分, 最大积分24分; 高危是胃镜前积分>5分或胃镜后积分>10分, 低危险是胃镜前积分≤5分或胃镜后积分≤10分。

危患者, 0-20分为低危. SHEA评分的AUC为0.882, 敏感度为0.862, 特异度为0.765. 该评分的优势在于选择临床上常用的客观变量首次建立ANVUGIB风险评分系统, 并且计算简便, 有利于临床医务人员风险分层并制定个性化干预措施. 但本研究为单中心回顾性研究, 且未对构建的再出血预测模型及SHEA风险评分进行外部验证. 因而, 该研究仍需进行大量多中心、前瞻性研究验证其临床实用性和有效性. 同年, 庄杨萍^[10]构建了AUGIB风险预测模型, 模型公式为Logit

$P = -1.461 + 0.13 \text{ 乳酸} + 0.81 \text{ 血浆D-二聚体} - 0.005 \text{ 血小板}$, 其AUC、截断值、灵敏度、特异度分别为0.728、0.152、0.563和0.854, 表明预测能力中等. 与奚黎婷研究相比, 庄杨萍研究适用各种病因引起上消化道出血患者, 涵盖人群更加广泛, 并且评估因素均为实验室指标, 不涉及内镜检查结果, 有利于快速评估. 但该模型灵敏度较低, 存在延误高危患者诊治的可能性. 此外, 模型仅开展横断面调查, 未进行内部和外部验证, 因此其临床使用效果如何尚需要其他研究予以确定.

表 4 Blatchford入院危险性积分

项目	分数
BUN, mmol/L	
6.5–7.9	2
8–9.9	3
10–24.5	4
≥25.0	6
血红蛋白, 男(g/L)	
120–129	1
100–119	3
<100	6
血红蛋白, 女(g/L)	
100–119	1
<100	6
收缩压, mmHg	
100–109	1
90–99	2
<90	3
其他	
脉率≥100 bpm	1
黑便	1
晕厥	2
肝脏疾病	2
心力衰竭	2
总分	23

当评分≥6分为高危组, <6分为低危组. BUN: 血尿素氮.

2.2 GAF-AP模型 该模型主要适用人群为老年人. 老年患者是消化道再出血的高危人群, 而急诊胃镜检查因其有创性、侵入性操作的特点, 对于多数老年人存在限制. 金珊珊等^[11]于2022年回顾性的分析161例老年ANVUGIB患者, 重点探讨了临床表现和实验室结果与再出血风险的关系. 模型公式为 $\text{Logit } P = 2.411 \times \text{抗血小板药物} + 0.917 \times \text{GBS评分} - 0.269 \times \text{白蛋白(ALB)} - 2.735 \times \text{纤维蛋白原(FIB)} - 3.149$. 预测模型对应的AUC为0.979, 截断值为0.912, 此时模型特异度为97.7%, 敏感度为93.5%. 使用Bootstrap自举法内部验证, C指数为0.986, 表明模型的预测效果理想. 但该模型还有待改善, 其纳入的样本量相对较少, 均来自同一研究中心, 存在选择偏倚. 其次, 模型直接用回归系数进行计算, 在临床上不易使用. 此外, 模型纳入人群为老年患者, 故其是否适用于其他人群, 值得进一步探讨.

2.3 IPU-ML机器学习模型 Wong等^[12]2019年回顾性分析了22854例患者包括人口统计学、实验室检验、相关诊断、药物等相关临床资料, 以建立消化道溃疡再出血IPU-ML机器学习模型. 在模型构建中, 机器学习可以对结构化数据(诊断代码、人口统计学等)及非结构化数据

(主诉、病例中的自由文本数据等)进行观察描述并挖掘他们之间可能的关系, 以此开发出可以辅助临床决策或患者结果的预测模型. 过拟合化是指在建模组中表现出色但在验证组中表现糟糕的情况, 为解决机器学习常见过拟合化的难题, 该研究应用Elastic Net回归, 在连续路径下同时选择变量并优化模型性能. 最终的IPU-ML模型基于六个参数: 年龄, 基线血红蛋白, 胃溃疡, 胃肠道疾病、恶性肿瘤和感染. 当我们将IPU-ML临界值设置为0.20时, 27.5%的患者被归类为再出血的高风险, 敏感度为41.4%, 特异度为74.6%, 阴性预测值为91.1%. 在验证队列中, IPU-ML确定了1年内消化道溃疡再出血患者AUROC为0.775, 总体准确率为84.3%. 与其他研究相比, 该模型应用场景包括急诊、ICU、普通病房, 直至出院的整个治疗阶段, 具有广泛适用性. 然而该队列中研究对象都存在幽门螺杆菌感染, 因此IPU-ML模型在幽门螺杆菌感染率较低的其他国家或地区, 可对“初始模型”进行再校准并进行临床验证.

综上, 国内消化道再出血风险预测模型的研究尚在起步阶段, 对模型结果进行转化和应用较少, 提示今后应更加注重模型内部、外部验证以及在临床上的转

表 5 Cedars-Sinai Medical Center预后指数

计分	胃镜	出血到住院时间	血循环	合并病数目
0分	仅溃疡, 无出血M-W撕裂、糜烂, 无异常	≥48 h	稳定	无或1种
1分	有扁平斑点或凝血块溃疡, 有SRH的糜烂、血管畸形	<48 h	不稳定	2种
2分	血管残端显露或SRH的溃疡	住院期间出血	休克	3种
3分				≥4种
4分	持续出血、静脉曲张、癌症			

血循环包括生命体征、血红蛋白、症状、鼻胃管冲吸. 合并病数目包括心、肺、肝、肾、脑、癌症、败血症、近期外科手术、年龄>60岁、病情不稳疾病. 最小积分0分, 最大积分11分. 高危险是积分≥5分, 低危险是积分≤2分, 中度危险分为3分-4分. SRH: 近期出血征象.

表 6 AIMS65评分量表

项目	分数
白蛋白	1
INR>1.5	1
精神状态改变	1
收缩压≤90 mmHg	1
年龄>65岁	1

INR: 国际标准化比率.

化、应用等方面的综合探讨. 另外国外关于再出血的模型构建较少, 仅对再出血的危险因素探究. 土耳其学者 Tatlıparmak指出^[13]癌症、血小板分布宽度和总蛋白水平是发生再出血的显著危险因素, 还有待更多学者关注此领域进行进一步研究.

3 上消化道出血干预风险预测模型

3.1 MAP(ASH)评分系统 2020年, 西班牙学者Redondo-Cerezo^[14]等通过前瞻性研究法和logistic回归法构建预测上消化道出血干预需求的评分系统, 称为MAP(ASH)评分系统. 该模型中“干预”是指复合终点包括内镜治疗(介入治疗或手术)以及输注红细胞. 该模型采集547例患者的人口统计学数据、合并症、药物、临床表现、血流动力学参数和入院实验室检查和内镜检查结果, 随访30天时间, 找出了6个显著的影响因素: 精神状态受损(GCS<15分)、脉搏>100次/分、ASA评分>2、收缩压<90 mmHg、白蛋白<2.5 g/dL和血红蛋白<10 g/dL. 根据OR值将预测结果赋值1或2分, 前3个变量分别赋值为1分, 后3个变量分别为2分, 评分范围为0-9分, 将MAP(ASH)评分系统分为低风险(0-1分)、中风险(2-5分)和高风险(≥6分). 模型在内部验证时ROC为0.83. 此外模型在美国、英国、丹麦等多个国家医疗机构的3012例患者中进行了外部验证, ROC曲线下面积为0.82, 提示该模型预测区分度高. 并且其模型预测因素无论医院规模大小都

简单易得. 2021年, 日本学者Sasaki等^[15]将该模型在日本医疗机构进行了外部验证, 其AUC为0.64, 预测性能有待提高. 因此, 在选用模型时需要进行本土化的验证, 并对模型进一步优化后应用.

3.2 人工神经网络模型 在2008年有研究探索人工神经网络在上消化道出血预测模型中的作用. 人工神经网络(artificial neural network, ANN)是机器学习算法中的一种, 它使用非线性统计分析输入变量和输出变量之间难以识别的关系, 可克服传统人工智能方法对于直觉信息处理方面的缺陷^[16]. Das等^[17]通过前瞻性研究法, 最终构建神经网络模型, 结局指标是内镜治疗. 在神经网络模型中, 使用21个输入变量来预测结果变量: 按重要性降序排列. 排名前5名的分别为: 休克, 低血压, 直立生命体征, 呕血, 便血. 选择在不同医院患者群体中对ANN模型进行外部验证, 预测AVUGIB患者内镜治疗的敏感度和特异度分别为94%和48%, ROC曲线下面积为0.78. 然而该研究纳入的建模数据为1998年的回顾性数据, 病历未进行电子化, 存在偏倚风险. 此外模型特异度低, 说明预测“阴性无病”患者能力有所欠缺, 这会导致过度浪费医疗资源, 造成患者无端的恐慌和焦虑, 因此不推荐在临床单独使用.

3.3 在线预测风险计算器 2020年, Shung等^[18]开发了一个基于机器学习算法的预测模型, 以识别消化道出血需要医院干预(包括输注红细胞、内镜治疗干预)或死亡

(30天全因死亡率)的复合终点. 通过专家组确定的9个预测因子使用逻辑回归(ridge、lasso、Elastic Net)、线性支撑向量机、神经网络、决策树模型(随机森林和极度梯度增强)7种机器学习算法, 采集1958例患者临床相关资料构建预测模型, 并基于6项性能指标比较, 选出具有最佳预测性能的模型. 研究结果显示, 极度梯度增强算法在整体表现上为最优算法, 也在验证组中表现出较好的预测性能, 纳入的风险因素为性别、合并症、ASA评分、药物、收缩压等. 美欧患者数据用于构建模型, 共1958例, 并应用十倍交叉验证进行内部验证; 亚太地区399例患者进行外部验证, 模型的AUC为0.90. 该研究结果通过网络应用开发方式转化为基于网络的在线预测风险计算器(https://dshung.shinyapps.io/UGIB_App_USA/; https://dshung.shinyapps.io/UGIB_App_INTL/), ML模型将自动识别UGIB患者, 其性能优于传统的回归模型. 然而, 该模型需要纳入的风险因素多, 全面收集资料困难, 因此目前不适合急诊预检分诊或紧急救治. 美国Kim等^[19]发表针对研究的述评, 认为基于机器学习的算法是缺乏可解释性的“黑匣子”, 仅能辅助医护人员识别出高风险患者, 而不能解释如何排除混杂因素. 因此, 在未来开发出一个解释性强的机器学习模型具有重要价值.

4 上消化道出血死亡风险预测模型

4.1 风险评分系统 临床上目前常用Child-Pugh、MELD评分判断肝硬化急性上消化道出血患者死亡风险. Child-Pugh评分1964年由Child及Turcotte提出, 包括肝性脑病、腹水、胆红素、白蛋白、凝血酶原时间五个风险因素^[20]. 其优点是计算简单、数据较容易得到. 但是Child-Pugh评分系统仍然存在局限性, 比如肝性脑病及腹水不是客观指标, 且容易受到利尿剂等治疗的影响. MELD是基于终末期肝病的患者提出的评分系统^[21], 现在广泛用于评估肝移植患者的优先次序, 后有研究证明^[22]其在肝硬化上消化道出血患者预后也较好的预测价值. MELD评分局限性在于算法复杂, 限制了其在临床中的广泛应用. 在此背景下, 针对肝硬化上消化出血死亡风险预测的评分系统被开发. 2015年Johnson等^[23]基于日本的1313名肝细胞癌患者建立ALBI模型, 该模型公式为 $0.66 \times \lg[\text{血清总胆红素}] - 0.085 \times [\text{血清白蛋白}]$, 根据公式得分将患者分为低危组(≤ -1.39 分)和高危组(> -1.39 分). Xavier^[24]研究结果显示ALBI、Child-Pugh和MELD评分ROC曲线下面积分别为0.71、0.64和0.66, 表明ALBI评分预测性能较好. ALBI所需指标简单, 可以在更短时间内对患者进行评估. 但ALBI模型也存在其局限性, 第一, 由于本研究的回顾性性质, 不应忽视患者选择偏倚和数据缺失. 第二, 无法进行长期随访. 因此, 本研究不

能评估ALBI在预测长期进展中的作用.

2019年, Bai等^[25]纳入中国八个省市的13个中心肝硬化急性上消化道出血患者, 开展多中心研究. 将患者随机分为训练组和验证组, 通过Logistic回归分析确定院内死亡独立预测因子, 并建立新预后模型CAGIB评分. 该评分系统的计算公式 = 糖尿病 $\times 1.040$ + 肝癌 $\times 0.974$ + 总胆红素 $\times 0.005$ - 白蛋白 $\times 0.091$ + 谷丙转氨酶 $\times 0.001$ + 肌酐 $\times 0.012 - 3.964$. 结果显示ROC曲线下面积为0.714, 高于Child-Pugh评分(0.693)和MELD评分(0.662). 中国学者赵艳^[22]针对GAGIB评分进行了外部验证, 研究结果显示, Child-Pugh评分、CAGIB评分、MELD评分对于肝硬化上消化道急性出血的预后评估均具有较好的价值, AUC值均大于0.7. CAGIB评分不能与上消化道出血的常规评分系统(如Rockall, GBS和AIMS65评分)进行比较, 这是其主要局限性.

4.2 移动应用程序 2021年Matsuhashi等^[26]应用回归性研究法以日本6所医院的1380例NVUGIB患者作为研究对象, 共纳入7项(即Charlson合并症指数、院内发作、白蛋白、精神状态改变、ECOG-PS评分、类固醇和再出血)危险因素. 统计学方面采用Logistic回归, 并应用SPSS及R软件构建模型. 内部与外部验证的C统计量分别为0.91和0.80, 具有出色的预测能力. 每个因素的回归系数做整数化处理, 赋予不同分值, 转换为CHAMPS-R评分, 评分范围是0-7分. 根据住院死亡率, 将患者分为低风险, 中风险和高风险类别, 以3分为截断值, 患者死亡风险较高(24.4%). 此外, 该研究开发了英文和日文版CHAMPS评分的移动应用程序, 在IOS和Android系统均能免费下载. 免费应用程序的开发实现了“互联网+医疗”的有力结合, 能够较精准、快速地预测个体住院的死亡风险, 提高了预测模型的科学性和先进性. 但该应用程序仍有待完善, 如缺乏外部验证结果, 其临床应用价值仍需要进一步研究考证.

4.3 动态预测模型 北京协和医学院博士刘霜^[27]于2021年进行前瞻性多中心大样本的研究, 纳入全国各地20所三级医院的1072例AUGIB患者, 以Logistics回归为基础构建动态模型, 预测进入急诊的AUGIB患者90 d的死亡率. 研究创建了两套模型, 分别为hibag.1(入院时评估)和hibag.2(入院48 h内评估), 并与国际现有评分比较. hibag.1风险因素为血红蛋白、INR、年龄等9项, ROC为0.77、0.78. hibag.2的风险因素为胃肠道肿瘤、未行胃镜、气管插管、入院48 h内出现肺水肿、血管升压药、静脉曲张出血等11项, ROC为0.81、0.77. 两个评分预测性能均优于RS、AIMS65评分. hibag.1评分0-25分, 与评分 ≥ 5 分(死亡率15.56%)和评分 ≥ 10 分(死亡率 $\geq 44.29\%$)的患者相比, 4分以下患者住院死亡率为4.10%; hibag.2评分为

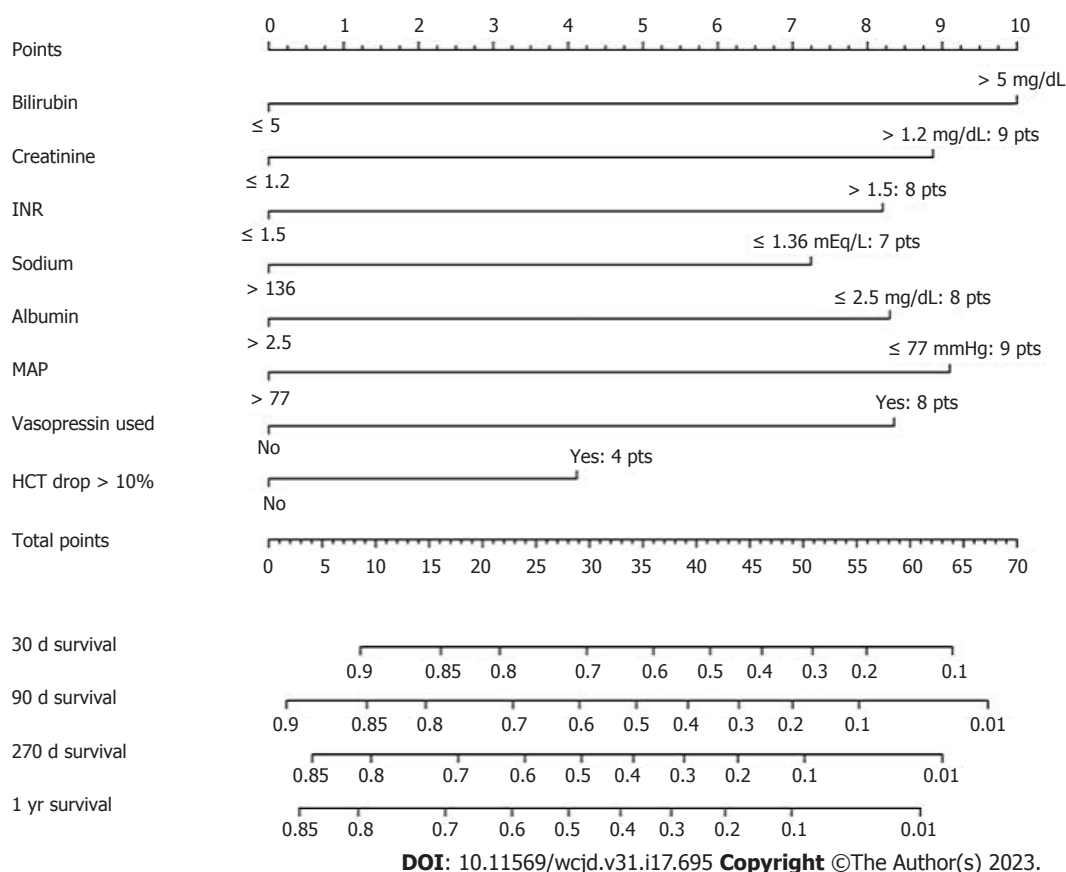


图1 UGIB-CLIF-SOFA评分列线图。Bilirubin: 总胆红素; Creatinine: 肌酐; INR: 国际标准化比率; Sodium: 钠; Albumin: 白蛋白; MAP: 平均动脉压; Vasopressin used: 使用血管加压素; HCT drop: 红细胞比容降低。

0-19分, 当评分>10分时, 死亡率为100%。通过两个时间节点的评估可以对患者的预后做出较为准确且完整的预测, 及早进行有效的医患沟通。但研究仍存在以下不足。研究表明^[28], 肝素可使上消化道出血患者的死亡风险增加三倍, 而本文中由于患者均从急诊入院, 使用抗凝药物极为罕见, 这可能会影响危险因素的纳入。另外, 研究对象均为中国患者, 其在中国其他国家和地区预测的有效性有待进一步验证。

4.4 列线图模型 列线图是现代医学决策的重要组成部分, 已被证明比预测预后的常规模型更准确。列线图顶端分值为0-10分, 各预测因素通过垂直线在列线图顶端分值得线上取对应分值。

Zhou等^[29]于2017年报告了UGIB-CLIF-SOFA评分(图1), 通过回顾性研究方法, 对540例重症肝硬化急性上消化道出血(critically ill cirrhotic acute upper gastrointestinal bleeding, CICAUGIB)患者随访至少1年, 其中252例患者死亡。采用Cox比例风险回归分析筛选风险因素共8项包括: 总胆红素、肌酐、国际标准化比率、钠、白蛋白、平均动脉压、使用加压素和红细胞比容降低。风险因素总分为64分, 若总分为27分, 其30 d、90 d、270 d和1年的生存概率分别为75%, 65%, 55%和50%。模型采用自举

采样进行内部验证, 模型C指数为0.729, 表明模型的风险预测较准确。该研究创建了首个基于临床试验研究数据的预测CICAUGIB患者死亡风险的列线图模型。根据世界卫生组织死亡率数据库, 中国人口中肝硬化的年龄标准化死亡率分别为男女每10万人中14.6人和8.3人。肝硬化急性UGIB患者的死亡率甚至更高^[30]。模型不仅为临床医护人员及患者自身早期识别、预防不良预后提供了高效、便捷的筛查工具, 还有助于医生根据远期死亡风险预测结果实时调整患者治疗护理方案。但是该建模数据库不包括再出血、腹水和内镜检查结果, 而这些因素均被证明是影响静脉曲张性消化道出血死亡的独立危险因素, 故其是否对所有CICAUGIB患者都适用, 值得进一步探究。Zhou等^[31]通过分析676例CAUGIB患者建立6 wk死亡率列线图模型, 命名为UGIB-LC评分(图2)。评分包含总胆红素、血红蛋白、C反应蛋白、凝血酶原时间和肝性脑病5个变量, 建模组AUC为0.873, 临界值为3.049, 特异度为0.866, 敏感度为0.76。该模型进行了内部验证和外部验证, AUC分别为0.837、0.875, BS评分为0.0510、0.054, 提示模型在内部和外部验证中表现均良好。但该模型仅预测6 wk死亡率, 如需预测长期预后可与Zhou等^[29]评分配合使用。

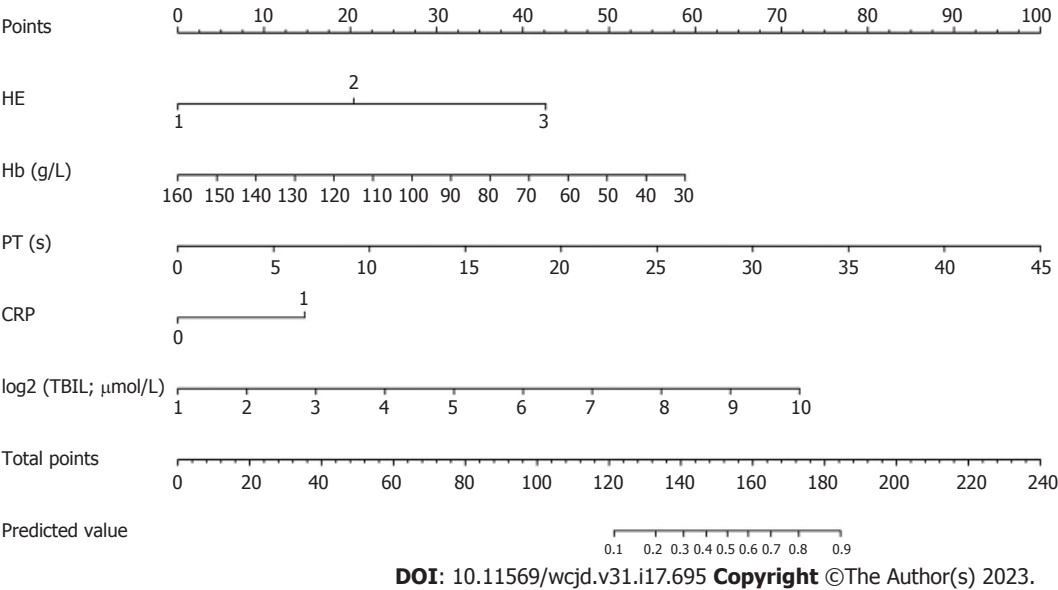


图 2 UGIB-LC评分列线图. Hb: 血红蛋白; HE: 肝性脑病; PT: 凝血酶原时间; CRP: C反应蛋白; log₂(TBIL): 经过对数变换后的总胆红素.

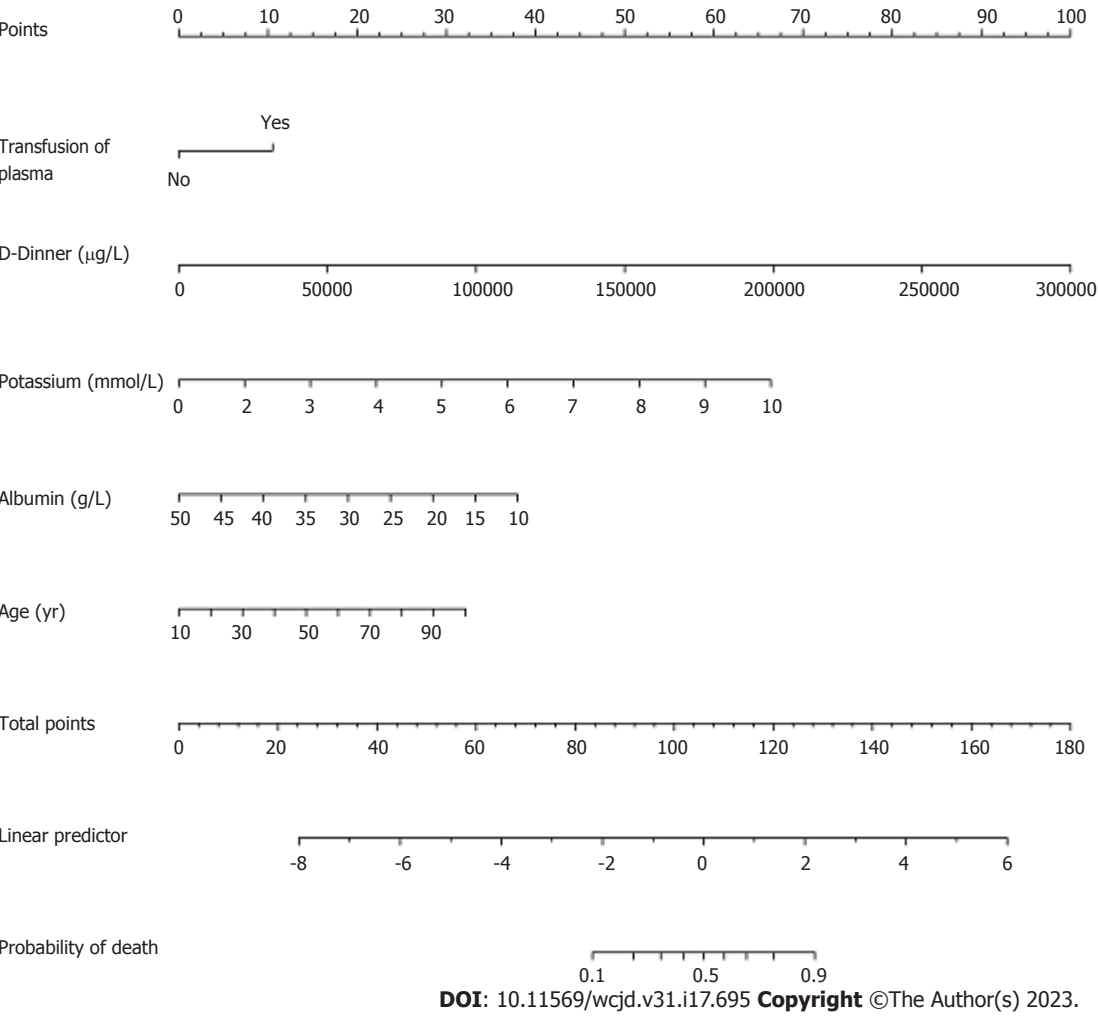


图 3 AUGIB列线图. Transfusion of plasma: 血浆输血; D-Dimer: D-二聚体; Potassium: 钾; Albumin(g/L): 白蛋白; Age: 年龄.

Chen等^[32]于2021年建立了AUGIB患者的列线图死亡预测模型(图3), 结局指标为在急诊或离开急诊24 h内死亡率。模型包含血浆输注、D-二聚体、白蛋白、钾和年龄5个预测因子。列线图总分>105分, 死亡风险>50%。该模型内部验证AUC为0.858, 提示模型预测效能高。血清钾是新出现的预后预测因素。有研究表明, 血清钾浓度与肝硬化的严重程度相关, 且高钾血症患者的死亡率也显著更高^[33]。因此, 将血清钾作为死亡模型预测因子具有合理性与必要性。由于肝硬化出血仅占UGIB患者的一部分, 对比Zhou^[29]和Zhou^[31]研究, 本模型的使用范围更广泛, 其风险因素简单, 方便快速评分, 推荐在急诊室进行推广应用。但是此研究未收集肌酐和心电图结果, 这与血钾浓度密切相关, 尚无法确定这些因素与死亡率之间的相关性。此外, 该模型是基于急诊患者即时资料构建, 是否适用于预测住院患者死亡, 需要进一步研究。

5 结论

综上所述, 国内外对消化道出血风险预测模型的相关研究开展较多, 模型预测性能较好, 但模型的预后结局指标侧重点有所不同。这是由于多种疾病可引起上消化道出血, 而每种疾病的表现和预后风险不同。传统的上消化道出血评估量表和新构建的风险模型都存在各自的侧重。本文4篇研究关注再出血风险, 3篇研究为消化道干预需求, 结局指标为消化道干预的复合终点(内镜治疗、输血和死亡率), 其余研究更关注死亡风险。因此在选择评估工具时, 研究人员应考虑应用场景不同和预测目的, 选择合适风险预测模型。此外, 研究者应多开展前瞻性多中心的大样本研究, 探究上消化道出血预后的危险因素。对不同种族、不同地区进行风险模型的临床验证, 优化预测模型, 并促进新模型与当前评分系统结合使用, 为临床医护人员提供更高效、智能化上消化道出血风险预测工具, 这有利于早期预警和提前预防, 从而改善上消化道出血患者的不良结局, 提高患者生存率和生活质量。

6 参考文献

- 赵豫鄂, 朱秀琴. 上消化道出血危险性评估量表的研究进展. 护理研究 2017; 31: 775-781 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6493.2017.07.003]
- 周荣斌, 赵晓东, 吕传柱, 于学忠, 徐军, 戴佳原, 尹路. 急性上消化道出血急诊诊治流程专家共识(2020版). 中华急诊医学杂志 2021; 30: 10 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2021.01.001]
- Laine L, Barkun AN, Saltzman JR, Martel M, Leontiadis GI. ACG Clinical Guideline: Upper Gastrointestinal and Ulcer Bleeding. *Am J Gastroenterol* 2021; 116: 899-917 [PMID: 33929377 DOI: 10.14309/ajg.0000000000001245]
- 编辑委员会中华内科杂志, 编辑委员会中华医学杂志, 编辑委员会中华消化杂志. 急性非静脉曲张性上消化道出血诊治指南(2018年, 杭州). 中华内科杂志 2019; 58: 173-180
- 杨雪菲, 朱亮, 陈幼祥. 《2019年国际共识组指南: 非静脉曲张性上消化道出血的管理》更新内容解读. 中国循证医学杂志 2020;

- 20: 1000-1003 [DOI: 10.7507/1672-2531.201912104]
- Stanley AJ, Laine L, Dalton HR, Ngu JH, Schultz M, Abazi R, Zakko L, Thornton S, Wilkinson K, Khor CJ, Murray IA, Laursen SB; International Gastrointestinal Bleeding Consortium. Comparison of risk scoring systems for patients presenting with upper gastrointestinal bleeding: international multicentre prospective study. *BMJ* 2017; 356: i6432 [PMID: 28053181 DOI: 10.1136/bmj.i6432]
- 卢学峰. AIMS65、Glasgow-Blatchford和Rockall三种评分系统在急性上消化道出血预后评估中的作用. 东南大学 2019
- Benedeto-Stojanov D, Bjelaković M, Stojanov D, Aleksovski B. Prediction of in-hospital mortality after acute upper gastrointestinal bleeding: cross-validation of several risk scoring systems. *J Int Med Res* 2022; 50: 3000605221086442 [PMID: 35301889 DOI: 10.1177/03000605221086442]
- 奚黎婷, 朱锦舟, 虞晨燕, 倪柳菁, 许春芳, 吴爱荣. 急性非静脉曲张性上消化道出血患者再出血预测模型和新评分系统的构建. 上海交通大学学报(医学版) 2021; 41: 1491-1497
- 庄杨萍. 急性上消化道出血再出血的危险因素及模型预测. 福建医科大学 2021
- 金珊珊, 张俞, 黄秋萍, 陆健. 老年患者急性上消化道再出血风险预测模型的建立. 中华危重病急救医学 2022; 34: 5 [DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20211021-01534]
- Wong GL, Ma AJ, Deng H, Ching JY, Wong VW, Tse YK, Yip TC, Lau LH, Liu HH, Leung CM, Tsang SW, Chan CW, Lau JY, Yuen PC, Chan FK. Machine learning model to predict recurrent ulcer bleeding in patients with history of idiopathic gastroduodenal ulcer bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2019; 49: 912-918 [PMID: 30761584 DOI: 10.1111/apt.15145]
- Tatlıparmak AC, Dikme Ö, Dikme Ö, Topaçoğlu H. Cancer, platelet distribution width, and total protein levels as predictors of rebleeding in upper gastrointestinal bleeding. *Peer J* 2022; 10: e14061 [PMID: 36128193 DOI: 10.7717/peerj.14061]
- Redondo-Cerezo E, Vadillo-Calles F, Stanley AJ, Laursen S, Laine L, Dalton HR, Ngu JH, Schultz M, Jiménez-Rosales R. MAP(ASH): A new scoring system for the prediction of intervention and mortality in upper gastrointestinal bleeding. *J Gastroenterol Hepatol* 2020; 35: 82-89 [PMID: 31359521 DOI: 10.1111/jgh.14811]
- Sasaki Y, Abe T, Kawamura N, Keitoku T, Shibata I, Ohno S, Ono K, Makishima M. Prediction of the need for emergency endoscopic treatment for upper gastrointestinal bleeding and new score model: a retrospective study. *BMC Gastroenterol* 2022; 22: 337 [PMID: 35820868 DOI: 10.1186/s12876-022-02413-8]
- Badillo S, Banfai B, Birzele F, Davydov II, Hutchinson L, Kam-Thong T, Siebourg-Polster J, Steiert B, Zhang JD. An Introduction to Machine Learning. *Clin Pharmacol Ther* 2020; 107: 871-885 [PMID: 32128792 DOI: 10.1002/cpt.1796]
- Das A, Ben-Menachem T, Farooq FT, Cooper GS, Chak A, Sivak MV Jr, Wong RC. Artificial neural network as a predictive instrument in patients with acute nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage. *Gastroenterology* 2008; 134: 65-74 [PMID: 18061180 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.10.037]
- Shung DL, Au B, Taylor RA, Tay JK, Laursen SB, Stanley AJ, Dalton HR, Ngu J, Schultz M, Laine L. Validation of a Machine Learning Model That Outperforms Clinical Risk Scoring Systems for Upper Gastrointestinal Bleeding. *Gastroenterology* 2020; 158: 160-167 [PMID: 31562847 DOI: 10.1053/j.gastro.2019.09.009]
- Kim HS, Peng FB, Gomez Cifuentes JD. Regarding: Shung *et al*: Validation of a Machine Learning Model That Outperforms Clinical Risk Scoring Systems for Upper Gastrointestinal Bleeding. *Gastroenterology* 2020; 158: 2308-2309 [PMID: 32201181 DOI: 10.1053/j.gastro.2020.01.055]
- 张长坤, 张龙辉, 王东. 术前肝功能Child-Pugh评分与白蛋白-胆红素评分对肝癌患者肝切除术后肝衰竭和预后的预测价值. 中华消化外科杂志 2018; 17: 9 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2018.05.011]
- Ishigami M, Honda T, Okumura A, Ishikawa T, Kobayashi M,

- Katano Y, Fujimoto Y, Kiuchi T, Goto H. Use of the Model for End-Stage Liver Disease (MELD) score to predict 1-year survival of Japanese patients with cirrhosis and to determine who will benefit from living donor liver transplantation. *J Gastroenterol* 2008; 43: 363-368 [PMID: 18592154 DOI: 10.1007/s00535-008-2168-7]
- 22 赵艳, 赵倩, 任牡丹, 卢桂芳, 卢新兰, 和水祥. 肝硬化合并急性上消化道出血的预后评分系统对比. *现代消化及介入诊疗* 2021; 26: 5 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2021.02.003]
- 23 Johnson PJ, Berhane S, Kagebayashi C, Satomura S, Teng M, Reeves HL, O'Beirne J, Fox R, Skowronska A, Palmer D, Yeo W, Mo F, Lai P, Iñarrairaegui M, Chan SL, Sangro B, Miksad R, Tada T, Kumada T, Toyoda H. Assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: a new evidence-based approach-the ALBI grade. *J Clin Oncol* 2015; 33: 550-558 [PMID: 25512453 DOI: 10.1200/JCO.2014.57.9151]
- 24 Xavier SA, Vilas-Boas R, Boal Carvalho P, Magalhães JT, Marinho CM, Cotter JB. Assessment of prognostic performance of Albumin-Bilirubin, Child-Pugh, and Model for End-stage Liver Disease scores in patients with liver cirrhosis complicated with acute upper gastrointestinal bleeding. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018; 30: 652-658 [PMID: 29438135 DOI: 10.1097/MEG.0000000000001087]
- 25 Bai Z, Li B, Lin S, Liu B, Li Y, Zhu Q, Wu Y, Yang Y, Tang S, Meng F, Chen Y, Yuan S, Shao L, Qi X. Development and Validation of CAGIB Score for Evaluating the Prognosis of Cirrhosis with Acute Gastrointestinal Bleeding: A Retrospective Multicenter Study. *Adv Ther* 2019; 36: 3211-3220 [PMID: 31512140 DOI: 10.1007/s12325-019-01083-5]
- 26 Matsushashi T, Hatta W, Hikichi T, Fukuda S, Mikami T, Tatsuta T, Nakamura J, Abe Y, Onozato Y, Ogata Y, Masamune A, Ohyauchi M, Ito H, Hanabata N, Araki Y, Yanagita T, Imamura H, Tsuji T, Sugawara K, Horikawa Y, Ohara S, Kondo Y, Dohmen T, Kakuta Y, Nakamura T, Iijima K. A simple prediction score for in-hospital mortality in patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *J Gastroenterol* 2021; 56: 758-768 [PMID: 34143312 DOI: 10.1007/s00535-021-01797-w]
- 27 刘霜. 中国急性上消化道出血病情实时评估及预后的临床预测模型构建. 2021
- 28 Marmo R, Koch M, Cipolletta L, Capurso L, Grossi E, Cestari R, Bianco MA, Pandolfo N, Dezi A, Casetti T, Lorenzini I, Germani U, Imperiali G, Stroppa I, Barberani F, Boschetto S, Gigliozzi A, Gatto G, Peri V, Buzzi A, Della Casa D, Di Cicco M, Proietti M, Aragona G, Giangregorio F, Allegretta L, Tronci S, Michetti P, Romagnoli P, Piubello W, Ferri B, Fornari F, Del Piano M, Pagliarulo M, Di Mitri R, Trallori G, Bagnoli S, Frosini G, Macchiarelli R, Sorrentini I, Pietrini L, De Stefano S, Ceglia T, Chiozzini G, Salvagnini M, Di Muzio D, Rotondano G; Italian registry on upper gastrointestinal bleeding (Progetto Nazionale Emorragie Digestive--PNED 2). Predicting mortality in non-variceal upper gastrointestinal bleeders: validation of the Italian PNED Score and Prospective Comparison with the Rockall Score. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1284-1291 [PMID: 20051943 DOI: 10.1038/ajg.2009.687]
- 29 Zhou YJ, Zheng JN, Zhou YF, Han YJ, Zou TT, Liu WY, Braddock M, Shi KQ, Wang XD, Zheng MH. Development of a prognostic nomogram for cirrhotic patients with upper gastrointestinal bleeding. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017; 29: 1166-1173 [PMID: 28746121 DOI: 10.1097/MEG.0000000000000943]
- 30 World Health Organization. Liver cirrhosis, age-standardized death rates (15+), per 100, 000 population. Available from: [https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/liver-cirrhosis-age-standardized-death-rates-\(15\)-per-100-000-population](https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/liver-cirrhosis-age-standardized-death-rates-(15)-per-100-000-population)
- 31 Zhou YF, Xu Y, Ding YF, Yu XJ, Wu YL, Chen P, Zou DW. Novel nomogram model for predicting 6-week mortality in liver cirrhosis patients with acute upper gastrointestinal bleeding. *J Dig Dis* 2022; 23: 516-526 [PMID: 36208036 DOI: 10.1111/1751-2980.13137]
- 32 Chen L, Zheng H, Wang S. Prediction model of emergency mortality risk in patients with acute upper gastrointestinal bleeding: a retrospective study. *Peer J* 2021; 9: e11656 [PMID: 34221734 DOI: 10.7717/peerj.11656]
- 33 Maiwall R, Kumar S, Sharma MK, Wani Z, Ozukum M, Sarin SK. Prevalence and prognostic significance of hyperkalemia in hospitalized patients with cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2016; 31: 988-994 [PMID: 26598065 DOI: 10.1111/jgh.13243]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



不同输注方式对特利加压素安全性及疗效的影响: 当前的争议

何勇, 柴璐, 陈茵, 祁兴顺

何勇, 柴璐, 祁兴顺, 北部战区总医院消化内科 辽宁省沈阳市 110840

何勇, 柴璐, 沈阳药科大学研究生院 辽宁省沈阳市 110016

陈茵, 北部战区总医院药剂科 辽宁省沈阳市 110840

何勇, 硕士, 主要从事消化系统疾病方面的研究.

作者贡献分布: 本文由何勇查阅文献及撰写; 柴璐、陈茵校正文章书写及格式; 祁兴顺审核.

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

收稿日期: 2023-08-08

修回日期: 2023-08-30

接受日期: 2023-09-01

在线出版日期: 2023-09-08

Effect of different infusion approaches on safety and efficacy of terlipressin: Current controversies

Yong He, Lu Chai, Han Chen, Xing-Shun Qi

Yong He, Lu Chai, Xing-Shun Qi, Department of Gastroenterology, General Hospital of Northern Theater Command, Shenyang 110840, Liaoning Province, China

Yong He, Lu Chai, Graduate School of Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, Liaoning Province, China

Han Chen, Department of Pharmacy, General Hospital of Northern Theater Command, Shenyang 110840, Liaoning Province, China

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

Received: 2023-08-08

Revised: 2023-08-30

Accepted: 2023-09-01

Published online: 2023-09-08

Abstract

Terlipressin, a synthetic analog of vasopressin, has been widely used to treat acute variceal bleeding, hepatorenal syndrome, and other complications of cirrhosis. However, among different infusion approaches of terlipressin, its safety and efficacy are also heterogeneous. Previous studies have demonstrated that continuous infusion of terlipressin is more effective with a lower incidence of adverse events than intermittent intravenous infusion. This paper aims to review the relevant literature and summarize the data regarding the safety and effectiveness of different infusion approaches of terlipressin to guide clinical practice.

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

Key Words: Terlipressin; Intravenous infusion; Cirrhosis; Acute variceal bleeding; Hepatorenal syndrome; Refractory ascites; Septic shock

Citation: He Y, Chai L, Chen H, Qi XS. Effect of different infusion approaches on safety and efficacy of terlipressin: Current controversies. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2023; 31(17): 705-710

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i17/705.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i17.705>

摘要

特利加压素是血管加压素的一种人工合成类似物, 已被广泛用于治疗急性静脉曲张破裂出血及肝肾综合征等肝硬化并发症. 然而, 特利加压素的不同输注方式可能会造成其疗效和安全性有所差异. 既往研究证明持续输注特利加压素比间歇静脉推注更有效且不

良事件发生率更低. 本文着重回顾相关文献并总结特利加压素不同输注方式之间疗效和安全性的差异, 以指导临床实践.

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

关键词: 特利加压素; 静脉输注; 肝硬化; 急性静脉曲张破裂出血; 肝肾综合征; 难治性腹水; 感染性休克

核心提要: 特利加压素已被广泛用于治疗急性静脉曲张破裂出血及肝肾综合征等肝硬化并发症, 但其最佳输注方式及剂量当前仍存有争议. 本文着重回顾文献并总结特利加压素不同输注方式之间的疗效和安全性的差异, 以指导临床实践.

文献来源: 何勇, 柴璐, 陈蕊, 祁兴顺. 不同输注方式对特利加压素安全性及疗效的影响: 当前的争议. 世界华人消化杂志 2023; 31(17): 705-710

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i17/705.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i17.705>

0 引言

肝硬化是全球肝病死亡的主要病因, 影响着全球1.2亿多人, 常见的危险因素包括酒精滥用、病毒性肝炎和非酒精性脂肪肝等^[1]. 肝硬化患者常存在门静脉高压及高动力循环且伴有全身性炎症, 这进一步扩张内脏血管, 减少了有效循环容量. 当缺乏有效干预措施时, 肝硬化将由代偿期进展至失代偿期, 最终导致腹水、肝肾综合征(hepatorenal syndrome, HRS)、食管胃静脉曲张破裂出血以及肝性脑病等并发症^[2,3].

特利加压素是一种人内源性血管加压素的人工合成类似物, 以赖氨酸替代内源性加压素肽链中第8位精氨酸, 同时也在半胱氨酸处增添了由3个甘氨酸组成的氨基酸支链^[4], 能非选择性激动V₁(内脏动脉血管平滑肌)和V₂(肾小管集合管)受体, 但与V₁受体的亲和力是V₂的6倍^[5]. 当作用于V₁受体时, 可收缩内脏及外周血管, 减少内脏血流, 从而降低门静脉压(portal venous pressure, PVP), 升高平均动脉压(mean arterial pressure, MAP); 另外, 还可以增加肾血流量及尿量, 进而改善肾功能^[6]. 特利加压素分布半衰期为8 min, 静脉给药后约10 min达到峰值浓度, 主要通过代谢物赖氨酸血管加压素(lysine-vasopressin, LVP)发挥作用^[5]; 作为一种前药, 肽链外切酶的代谢使其持续释放LVP, 进而延长作用时间. LVP的活性在60 min-120 min时达到峰值, 并在180 min-240 min内保持代谢活性^[7]. 特利加压素消除半衰期为50 min, 且药物的清除率随着血药浓度的增加而增加, 这可能导致间歇推注后疗效迅速减弱, 不能长时间维持疗效, 特利加

压素血药浓度的急剧增加也可能会引发严重不良事件^[8]. 尽管特利加压素目前已被广泛用于治疗急性静脉曲张破裂出血(acute variceal bleeding, AVB)及HRS等肝硬化并发症. 但其最佳输注方式及剂量仍存有争议. 本文主要通过回顾相关文献并总结特利加压素不同输注方式治疗AVB、1型HRS(HRS-1)、难治性腹水及感染性休克的疗效和安全性差异.

1 特利加压素输注方式对AVB治疗的影响

AVB是肝硬化患者常见且致命的并发症, 短期死亡率高达20%-30%^[9]. 肝硬化患者发生急性上消化道出血时, 需怀疑AVB^[10]. AVB患者应尽早使用特利加压素、生长抑素或奥曲肽^[11]. 特利加压素主要作用于内脏循环动脉平滑肌V₁受体, 降低内脏循环容量和门静脉压力, 进而控制AVB^[10]. 一项纳入了30项随机对照试验的荟萃分析发现, 与无血管活性药物治疗相比, 特利加压素能显著降低院内死亡率(OR = 0.31, $P = 0.008$); 然而, 特利加压素与垂体后叶素、生长抑素和奥曲肽在控制出血方面无统计学差异^[12]. 2019年, 一项网状荟萃分析发现, 与奥曲肽、生长抑素和血管加压素等血管活性药物相比, 特利加压素能显著降低输血率及再出血风险^[13]. 亚太肝病学会推荐AVB患者首选特利加压素, 以2 mg/4 h的剂量治疗2 d-5 d^[14]. 欧洲肝病学会推荐特利加压素以2 mg/4 h的剂量输注48 h, 随后改为1 mg/4 h^[11]. 然而, 大剂量间歇推注特利加压素不足以长期维持疗效, 且可能增加严重不良事件发生风险.

2013年, Ding等^[8]将接受经颈静脉肝内门体分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)的患者随机分配为间歇静脉推注组(首剂静脉推注2 mg, 随后每6 h推注1 mg; $n = 10$)和持续泵注组(首剂静脉推注1 mg, 随后每24 h微泵注射4 mg; $n = 10$), 两组患者均在TIPS术后注射特利加压素并通过门静脉导管直接测量PVP, 持续泵注特利加压素可稳定降低PVP且无严重不良反应, 而间歇静脉推注组降低PVP数小时后会反弹; 输注1 h后, 两组均能降低心率、升高MAP, 但间歇静脉推注组的心率及MAP波动更大; 持续泵注特利加压素对PVP的影响更大. 2018年, 基于上述研究结果, Jha等^[15]将86例门静脉高压并发食管静脉曲张出血(esophagogastric variceal bleeding, EVB)的患者随机分为持续输注组(首剂静脉推注1 mg, 随后每天持续输注4 mg; $n = 43$)和间歇静脉推注组(首剂推注2 mg, 随后每6 h推注1 mg; $n = 43$), 两组均持续治疗5 d, 两组6 wk内死亡率无统计学差异(18.6% vs 9.3%, $P > 0.05$); 但间歇静脉推注组有20.7%的患者治疗失败, 显著高于持续输注组(20.7 vs 4.7%, $P = 0.02$). 然而, 由于患者及医疗环境的限制, 这两项研究并未测量肝静脉

压力梯度(hepatic venous pressure gradient, HVPG).

HVPG>5 mmHg提示门静脉高压症^[16]; 在病毒和酒精性肝硬化患者中, HVPG>10 mmHg是静脉曲张等失代偿事件的危险因素, HVPG>12 mmHg是静脉曲张出血的危险因素^[17], HVPG>20 mmHg会使再出血等不良预后的风险增加5.21倍^[18]. 早在1997年, 有研究发现间歇推注特利加压素并不能降低HVPG^[19]. 基于此, Arora等^[20]进行了一项单中心随机双盲对照试验, 将110例EV患者随机分为间歇静脉推注组(2 mg/4 h)和持续输注组(4 mg/24 h), 初始止血后患者行内镜下静脉曲张套扎术并静脉推注2 mg特利加压素, 导管留置24 h, 分别在12 h及24 h后再次测量HVPG, 间歇静脉推注和持续输注特利加压素均能显著降低HVPG, 但持续输注组HVPG应答者更多(85.4% vs 58.2%, $P=0.002$), 所需平均输注剂量也更低(4.25 mg/dL $\pm$ 1.26 mg/dL vs 7.42 mg/dL $\pm$ 1.42 mg/dL); 特利加压素可能会导致腹泻、腹痛、心房颤动、发绀、胸痛、室性早搏和高血压等不良事件, 其中间歇推注组因不良反应需要减少剂量或停药的患者比率显著高于持续输注组(56.4% vs 36.3%, $P=0.03$).

目前指南推荐间歇静脉推注特利加压素治疗AVB^[11,14], 但间歇推注并不能保证24 h内稳定降低PVP, 且MAP频繁波动, 故不利于控制AVB并预防早期再出血. 此外, 大多数患者不能耐受这种高剂量的输注方式, 特别是肝硬化晚期并发静脉曲张出血的患者. 相反, 低剂量持续输注或泵注能有效降低肝硬化患者的HVPG, 进而可能减少不良事件. 因此, 持续输注特利加压素可能更适合治疗AVB.

2 特利加压素输注方式对HRS治疗的影响

HRS是失代偿期肝硬化常见的严重并发症之一, 5年内发病率约为40%, 确诊后生存率仅为5%-20%^[21]. 2015年, 国际腹水学会重新修订了AKI(acute kidney injury, AKI)及HRS的定义, 并将HRS-1更名为HRS-AKI^[22]. 肝硬化患者会出现内脏血管扩张, 进而降低有效循环容量、全身血管阻力和MAP, 这会激活神经体液系统, 收缩肾血管, 降低肾血流量及肾小球滤过率(GFR), 最终导致扩容无效的肾前性肾损伤(即HRS-AKI)^[23].

美国和欧洲指南均建议特利加压素作为HRS-1的一线治疗药物^[23]. 特利加压素可作用于V₁和V₂受体, 诱导神经体液系统失活, 进而增加有效循环容量、改善肾脏灌注^[13]. Boyer等^[24]比较了在白蛋白的基础上加用特利加压素与安慰剂对肝硬化患者肾功能的影响, 特利加压素组(1 mg/6 h)的患者血清肌酐(Scr)降低了1.1 mg/dL; 而安慰剂组的患者Scr仅降低了0.6 mg/dL($P<0.001$); 特利加压素能更有效地改善肝硬化患者的肾功能. 2018年, 一项

纳入了16项随机对照试验的网状荟萃分析发现, 特利加压素联合白蛋白可有效逆转HRS-1, 改善HRS-1患者的短期生存率^[25]. 2021年, Wong等^[26]将300例HRS-1患者随机分为白蛋白联合特利加压素组和单用白蛋白组(每5.5 h-6.5 h静脉输注1 mg特利加压素, 治疗持续14 d), 与安慰剂相比, 特利加压素联合白蛋白能更有效地逆转HRS-1(32% vs 17%, $P=0.006$). 基于此, 美国食品药品监督管理局批准了特利加压素用于治疗HRS.

欧洲肝病学会推荐特利加压素治疗HRS-1的初始剂量为0.5-1 mg/4-6 h, 若Scr较基线减少<25%, 则逐步增至2 mg/4-6 h^[11]. 美国胃肠病学会推荐特利加压素治疗HRS-1的起始剂量为1 mg/4-6 h, 若3 d内Scr较基线降低 $\leq$ 25%, 则剂量增至2 mg/4-6 h; 特利加压素除间歇静脉推注外, 也可以2 mg/d的起始剂量持续静脉输注, 每24-48 h逐渐增加剂量, 增至最大剂量12 mg/d或HRS逆转. 两种输注方式的疗效相似, 但持续输注组的累积日剂量较低, 这可能会减少不良反应发生的风险^[27]. 2009年, Gerbes等^[28]发现在白蛋白的基础上持续输注特利加压素可以使42%的患者实现HRS逆转, 仅有9%的患者出现心律失常; 相比于既往间歇推注的研究, 逆转率更高且心血管不良事件发生率更低^[29,30]. 2016年, Cavallin等^[31]将71例肝硬化并发HRS-1的患者随机分为持续静脉泵注组(2 mg/d; $n=34$)和间歇静脉推注组(0.5 mg/4 h; $n=37$), 两组治疗应答率及90 d无移植生存期无统计学差异; 但持续泵注组不良事件发生率(35.29% vs 62.16%, $P<0.025$)低于间歇静脉推注组, 其中, 严重不良事件发生率(21% vs 43%, $P<0.05$)更低; 完全缓解(55.88% vs 45.95%)和部分缓解率(20.59% vs 18.9%)均高于间歇静脉推注组; 持续泵注组逆转HRS所需的剂量更低(2.23 mg/d $\pm$ 0.65 mg/d vs 3.51 mg/d $\pm$ 1.77 mg/d, $P<0.05$), 且能更持久地降低PVP.

CONFIRM研究发现39.5%的患者在应用特利加压素治疗后发生了急性呼吸衰竭、呼吸困难、缺氧、胸腔积液和肺水肿等呼吸系统不良事件, 而安慰剂组仅有25.3%; 更重要的是, 特利加压素组有22例患者(11%)90 d内死于呼吸系统疾病; 相比之下, 安慰剂组仅有2(2%)例患者^[26]. 值得注意的是, 该研究采用间歇静脉推注, 且剂量较大. 相比之下, 持续输注或泵注引起的呼吸系统不良事件很罕见. Arora等^[32]将120例慢加急性肝衰竭患者随机分为持续输注特利加压素(2-12 mg/d; $n=60$)或去甲肾上腺素(0.5-3.0 mg/h; $n=60$)组, 两组均未发生呼吸系统不良事件.

综上, 持续输注或泵注特利加压素治疗HRS-1的疗效与间歇静脉推注相近, 而持续输注所需剂量及不良事件发生率更低, 故未来可考虑持续输注特利加压素治疗HRS-1.

3 特利加压素输注方式对难治性腹水治疗的影响

腹水是失代偿期肝硬化患者最常见的并发症^[33]。肝硬化合并腹水的患者中约5%-10%为难治性腹水, 难治性腹水患者6 mo生存率仅为50%。目前治疗措施包括大容量腹腔穿刺联合人血白蛋白、TIPS、肝移植、血管收缩剂和自动低流量腹水泵^[34]。难治性腹水患者常伴有HRS, 特利加压素可显著改善GFR、Scr、肾血流量和尿量, 故可用于辅助治疗^[35]。中国肝硬化腹水及相关并发症的诊疗指南推荐特利加压素用于治疗肝硬化顽固型腹水, 每12 h静脉缓慢推注(至少15 min)或持续静脉点滴1 mg-2 mg, 有应答者持续应用5 d-7 d; 无应答者, 可每6 h静脉缓慢推注或持续静脉点滴1 mg-2 mg。停药后病情反复, 可再重复应用^[36]。但目前尚无研究比较特利加压素不同输注方式治疗难治性腹水的疗效及安全性差异, 未来仍需高质量研究加以证明。

4 特利加压素输注方式对感染性休克治疗的影响

脓毒症引起的感染性休克每年影响着数百万人^[37], 其死亡率高达40%-50%^[38]。感染性休克患者会出现有效循环容量下降和组织灌注不足, 故液体复苏至关重要^[39]。然而, 许多患者经充分液体复苏后仍存在持续性低血压, 需应用血管活性药物以维持MAP^[40]。去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)为治疗感染性休克的一线血管活性药物^[41]。然而, 感染性休克患者对儿茶酚胺类药物的敏感性会随时间逐渐降低^[6], 从而需要更高剂量的NE来维持稳定的MAP, 这可能会增加不良事件的发生率^[42]。指南推荐, 应用NE后仍存在低血压的感染性休克患者可考虑加用血管加压素^[37], 但血管加压素不具有选择特异性, 其激活V₁受体时, 也会激活其他受体, 从而导致血小板减少、低钠血症及高胆红素血症等不良反应^[43]。与血管加压素不同, 特利加压素对V₁受体亲和力显著高于其他受体。因此, 当感染性休克患者应用NE后仍存在低血压时, 加用特利加压素可能更合适。近期一项随机对照试验将84例肝硬化合并感染性休克的随机分为NE单药治疗组和NE联合特利加压素组。联合组有93%的患者MAP能维持在65 mmHg以上, 而单药组仅有69%; 与单药组相比, 联合组的不良事件发生率更高, 主要是手指缺血^[44]。值得注意的是, 该试验采用间歇静脉推注特利加压素, 长时间大剂量间歇静脉推注可能导致血管过度收缩, 进而减少全身血流量和氧转运输量^[45]。既往动物试验发现, 与间歇推注特利加压素(1 mg/6 h)相比, 持续输注(2 mg/d)能更有效地逆转低血压并改善心肌、肾和肝功能^[46,47]。尚无临床研究探讨持续输注特利加压素对感染性休克患者的疗效和安全性, 未来需要更多大型、高质量研究加以分析。

5 结论

特利加压素已被推荐作为肝硬化伴AVB或HRS-1的一线治疗药物。与间歇静脉推注相比, 持续输注特利加压素能持久、稳定地降低PVP。此外, 持续输注所需的药物剂量更小, 不良事件发生率更低且患者耐受性也更好, 故未来可考虑持续输注特利加压素治疗AVB及HRS-1。然而, 持续输注特利加压素治疗难治性腹水和感染性休克疗效和安全仍未知, 需高质量研究进一步探讨。

6 参考文献

- GBD 2017 Cirrhosis Collaborators. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5: 245-266 [PMID: 31981519 DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30349-8]
- Lee S, Saffo S. Evolution of care in cirrhosis: Preventing hepatic decompensation through pharmacotherapy. *World J Gastroenterol* 2023; 29: 61-74 [PMID: 36683719 DOI: 10.3748/wjg.v29.i1.61]
- Simonetto DA, Gines P, Kamath PS. Hepatorenal syndrome: pathophysiology, diagnosis, and management. *BMJ* 2020; 370: m2687 [PMID: 32928750 DOI: 10.1136/bmj.m2687]
- Qi X, Bai Z, Zhu Q, Cheng G, Chen Y, Dang X, Ding H, Han J, Han L, He Y, Ji F, Jin H, Li B, Li H, Li Y, Li Z, Liu B, Liu F, Liu L, Lin S, Ma D, Meng F, Qi R, Ren T, Shao L, Tang S, Tang Y, Teng Y, Wang C, Wang R, Wu Y, Xu X, Yang L, Yuan J, Yuan S, Yang Y, Zhao Q, Zhang W, Yang Y, Guo X, Xie W. Practice guidance for the use of terlipressin for liver cirrhosis-related complications. *Therap Adv Gastroenterol* 2022; 15: 17562848221098253 [PMID: 35601800 DOI: 10.1177/17562848221098253]
- Jamil K, Pappas SC, Devarakonda KR. In vitro binding and receptor-mediated activity of terlipressin at vasopressin receptors V(1) and V(2). *J Exp Pharmacol* 2018; 10: 1-7 [PMID: 29302194 DOI: 10.2147/jep.S146034]
- Kulkarni AV, Arab JP, Premkumar M, Benítez C, Tirumalige Ravikumar S, Kumar P, Sharma M, Reddy DN, Simonetto DA, Rao PN. Terlipressin has stood the test of time: Clinical overview in 2020 and future perspectives. *Liver Int* 2020; 40: 2888-2905 [PMID: 33065772 DOI: 10.1111/liv.14703]
- Belcher JM, Parada XV, Simonetto DA, Juncos LA, Karakala N, Wadei HM, Sharma P, Regner KR, Nadim MK, Garcia-Tsao G, Velez JCQ, Parikh SM, Chung RT, Allegretti AS; HRS-HARMONY Study Investigators. Terlipressin and the Treatment of Hepatorenal Syndrome: How the CONFIRM Trial Moves the Story Forward. *Am J Kidney Dis* 2022; 79: 737-745 [PMID: 34606933 DOI: 10.1053/j.ajkd.2021.08.016]
- Ding C, Wu X, Fan X, He C, Li J. Hemodynamic effects of continuous versus bolus infusion of terlipressin for portal hypertension: a randomized comparison. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 1242-1246 [PMID: 23489113 DOI: 10.1111/jgh.12195]
- Nicoară-Farcău O, Han G, Rudler M, Angrisani D, Monescillo A, Torres F, Casanovas G, Bosch J, Lv Y, Thabut D, Fan D, Hernández-Gea V, García-Pagán JC; Preemptive TIPS Individual Data Metanalysis, International Variceal Bleeding Study and Baveno Cooperation Study groups. Effects of Early Placement of Transjugular Portosystemic Shunts in Patients With High-Risk Acute Variceal Bleeding: a Meta-analysis of Individual Patient Data. *Gastroenterology* 2021; 160: 193-205.e10 [PMID: 32980344 DOI: 10.1053/j.gastro.2020.09.026]
- Cabrera L, Tandon P, Abalde JG. An update on the management of acute esophageal variceal bleeding. *Gastroenterol Hepatol* 2017; 40: 34-40 [PMID: 26948179 DOI: 10.1016/j.gastrohep.2015.11.012]

- 11 European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2018; 69: 406-460 [PMID: 29653741 DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.024]
- 12 Zhou X, Tripathi D, Song T, Shao L, Han B, Zhu J, Han D, Liu F, Qi X. Terlipressin for the treatment of acute variceal bleeding: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97: e13437 [PMID: 30508958 DOI: 10.1097/MD.00000000000013437]
- 13 Sridharan K, Sivaramakrishnan G. Vasoactive Agents for the Management of Variceal Bleeding: A Mixed Treatment Comparison Network Meta-analysis and Trial Sequential Analysis of Randomized Clinical Trials. *Drug Res (Stuttg)* 2019; 69: 487-495 [PMID: 30776840 DOI: 10.1055/a-0846-3071]
- 14 Sarin SK, Kumar A, Angus PW, Bajjal SS, Baik SK, Bayraktar Y, Chawla YK, Choudhuri G, Chung JW, de Franchis R, de Silva HJ, Garg H, Garg PK, Helmy A, Hou MC, Jafri W, Jia JD, Lau GK, Li CZ, Lui HF, Maruyama H, Pandey CM, Puri AS, Rerknimitr R, Sahni P, Saraya A, Sharma BC, Sharma P, Shiha G, Sollano JD, Wu J, Xu RY, Yachha SK, Zhang C; Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) Working Party on Portal Hypertension. Diagnosis and management of acute variceal bleeding: Asian Pacific Association for Study of the Liver recommendations. *Hepatol Int* 2011; 5: 607-624 [PMID: 21484145 DOI: 10.1007/s12072-010-9236-9]
- 15 Jha SK, Mishra M, Jha A, Dayal VM. Comparison of continuous versus intermittent infusions of terlipressin for the control of acute variceal bleeding in patients with portal hypertension: An open-label randomized controlled trial. *Indian J Gastroenterol* 2018; 37: 313-320 [PMID: 30132224 DOI: 10.1007/s12664-018-0871-8]
- 16 de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C; Baveno VII Faculty. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol* 2022; 76: 959-974 [PMID: 35120736 DOI: 10.1016/j.jhep.2021.12.022]
- 17 Diaz-Soto MP, Garcia-Tsao G. Management of varices and variceal hemorrhage in liver cirrhosis: a recent update. *Therap Adv Gastroenterol* 2022; 15: 17562848221101712 [PMID: 35757384 DOI: 10.1177/17562848221101712]
- 18 Jindal A, Bhardwaj A, Kumar G, Sarin SK. Clinical Decompensation and Outcomes in Patients With Compensated Cirrhosis and a Hepatic Venous Pressure Gradient ≥ 20 mm Hg. *Am J Gastroenterol* 2020; 115: 1624-1633 [PMID: 32453061 DOI: 10.14309/ajg.0000000000000653]
- 19 Escorsell A, Bandi JC, Moitinho E, Feu F, García-Pagan JC, Bosch J, Rodés J. Time profile of the haemodynamic effects of terlipressin in portal hypertension. *J Hepatol* 1997; 26: 621-627 [PMID: 9075670 DOI: 10.1016/s0168-8278(97)80428-x]
- 20 Arora V, Choudhary SP, Maiwall R, Vijayaraghavan R, Jindal A, Kumar G, Sarin SK. Low-dose continuous terlipressin infusion is effective and safer than intravenous bolus injections in reducing portal pressure and control of acute variceal bleeding. *Hepatol Int* 2023; 17: 131-138 [PMID: 36542261 DOI: 10.1007/s12072-022-10416-6]
- 21 Divens LL, Rivera SL. Hepatorenal Syndrome: From the Beginning to Now. *Crit Care Nurs Clin North Am* 2022; 34: 321-329 [PMID: 36049851 DOI: 10.1016/j.cnc.2022.04.010]
- 22 Angeli P, Gines P, Wong F, Bernardi M, Boyer TD, Gerbes A, Moreau R, Jalan R, Sarin SK, Piano S, Moore K, Lee SS, Durand F, Salerno F, Caraceni P, Kim WR, Arroyo V, Garcia-Tsao G; International Club of Ascites. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *Gut* 2015; 64: 531-537 [PMID: 25631669 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308874]
- 23 Nadim MK, Garcia-Tsao G. Acute Kidney Injury in Patients with Cirrhosis. *N Engl J Med* 2023; 388: 733-745 [PMID: 36812435 DOI: 10.1056/NEJMra2215289]
- 24 Boyer TD, Sanyal AJ, Wong F, Frederick RT, Lake JR, O'Leary JG, Ganger D, Jamil K, Pappas SC; REVERSE Study Investigators. Terlipressin Plus Albumin Is More Effective Than Albumin Alone in Improving Renal Function in Patients With Cirrhosis and Hepatorenal Syndrome Type 1. *Gastroenterology* 2016; 150: 1579-1589.e2 [PMID: 26896734 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.026]
- 25 Sridharan K, Sivaramakrishnan G. Vasoactive Agents for Hepatorenal Syndrome: A Mixed Treatment Comparison Network Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis of Randomized Clinical Trials. *J Gen Intern Med* 2018; 33: 97-102 [PMID: 28924736 DOI: 10.1007/s11606-017-4178-8]
- 26 Wong F, Pappas SC, Curry MP, Reddy KR, Rubin RA, Porayko MK, Gonzalez SA, Mumtaz K, Lim N, Simonetto DA, Sharma P, Sanyal AJ, Mayo MJ, Frederick RT, Escalante S, Jamil K; CONFIRM Study Investigators. Terlipressin plus Albumin for the Treatment of Type 1 Hepatorenal Syndrome. *N Engl J Med* 2021; 384: 818-828 [PMID: 33657294 DOI: 10.1056/NEJMoa2008290]
- 27 Flamm SL, Wong F, Ahn J, Kamath PS. AGA Clinical Practice Update on the Evaluation and Management of Acute Kidney Injury in Patients With Cirrhosis: Expert Review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022; 20: 2707-2716 [PMID: 36075500 DOI: 10.1016/j.cgh.2022.08.033]
- 28 Gerbes AL, Huber E, Güllberg V. Terlipressin for hepatorenal syndrome: continuous infusion as an alternative to i.v. bolus administration. *Gastroenterology* 2009; 137: 1179; author reply 1179-1179; author reply 1181 [PMID: 19631603 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.03.064]
- 29 Martín-Llahí M, Pépin MN, Guevara M, Díaz F, Torre A, Monescillo A, Soriano G, Terra C, Fábrega E, Arroyo V, Rodés J, Ginès P; TAhRS Investigators. Terlipressin and albumin vs albumin in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome: a randomized study. *Gastroenterology* 2008; 134: 1352-1359 [PMID: 18471512 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.02.024]
- 30 Sanyal AJ, Boyer T, Garcia-Tsao G, Regenstein F, Rossaro L, Appenrodt B, Blei A, Güllberg V, Sigal S, Teuber P; Terlipressin Study Group. A randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled trial of terlipressin for type 1 hepatorenal syndrome. *Gastroenterology* 2008; 134: 1360-1368 [PMID: 18471513 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.02.014]
- 31 Cavallin M, Piano S, Romano A, Fasolato S, Frigo AC, Benetti G, Gola E, Morando F, Stanco M, Rosi S, Sticca A, Cillo U, Angeli P. Terlipressin given by continuous intravenous infusion versus intravenous boluses in the treatment of hepatorenal syndrome: A randomized controlled study. *Hepatology* 2016; 63: 983-992 [PMID: 26659927 DOI: 10.1002/hep.28396]
- 32 Arora V, Maiwall R, Rajan V, Jindal A, Muralikrishna Shasthry S, Kumar G, Jain P, Sarin SK. Terlipressin Is Superior to Noradrenaline in the Management of Acute Kidney Injury in Acute on Chronic Liver Failure. *Hepatology* 2020; 71: 600-610 [PMID: 30076614 DOI: 10.1002/hep.30208]
- 33 Wong F. Management of refractory ascites. *Clin Mol Hepatol* 2023; 29: 16-32 [PMID: 35676862 DOI: 10.3350/cmh.2022.0104]
- 34 Piano S, Tonon M, Angeli P. Management of ascites and hepatorenal syndrome. *Hepatol Int* 2018; 12: 122-134 [PMID: 28836115 DOI: 10.1007/s12072-017-9815-0]
- 35 Bai Z, An Y, Guo X, Teschke R, Méndez-Sánchez N, Li H, Qi X. Role of Terlipressin in Cirrhotic Patients with Ascites and without Hepatorenal Syndrome: A Systematic Review of Current Evidence. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2020; 2020: 5106958 [PMID: 32676484 DOI: 10.1155/2020/5106958]
- 36 Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association, Xu X, Duan Z, Ding H, Li W, Jia J, Wei L, Linghu E, Zhuang H. Chinese guidelines on the management of ascites and its related

- complications in cirrhosis. *Hepatol Int* 2019; 13: 1-21 [PMID: 30656520 DOI: 10.1007/s12072-018-09923-2]
- 37 Alhazzani W, Möller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, Oczkowski S, Levy MM, Derde L, Dziera A, Du B, Aboodi M, Wunsch H, Cecconi M, Koh Y, Chertow DS, Maitland K, Alshamsi F, Belley-Cote E, Greco M, Laundry M, Morgan JS, Kesecioglu J, McGeer A, Mermel L, Mammen MJ, Alexander PE, Arrington A, Centofanti JE, Citerio G, Baw B, Memish ZA, Hammond N, Hayden FG, Evans L, Rhodes A. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Crit Care Med* 2020; 48: e440-e469 [PMID: 32224769 DOI: 10.1097/ccm.0000000000004363]
- 38 Saner FH, Canbay A, Gerken G, Broelsch CE. Pharmacology, clinical efficacy and safety of terlipressin in esophageal varices bleeding, septic shock and hepatorenal syndrome. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2007; 1: 207-217 [PMID: 19072411 DOI: 10.1586/17474124.1.2.207]
- 39 Pesaturo AB, Jennings HR, Voils SA. Terlipressin: vasopressin analog and novel drug for septic shock. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 2170-2177 [PMID: 17148649 DOI: 10.1345/aph.1H373]
- 40 Meresse Z, Medam S, Mathieu C, Duclos G, Vincent JL, Leone M. Vasopressors to treat refractory septic shock. *Minerva Anestesiol* 2020; 86: 537-545 [PMID: 31994366 DOI: 10.23736/S0375-9393.20.13826-4]
- 41 Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315: 801-810 [PMID: 26903338 DOI: 10.1001/jama.2016.0287]
- 42 Liu ZM, Chen J, Kou Q, Lin Q, Huang X, Tang Z, Kang Y, Li K, Zhou L, Song Q, Sun T, Zhao L, Wang X, He X, Wang C, Wu B, Lin J, Yuan S, Gu Q, Qian K, Shi X, Feng Y, Lin A, He X; Study Group of investigators, Guan XD. Terlipressin versus norepinephrine as infusion in patients with septic shock: a multicentre, randomised, double-blinded trial. *Intensive Care Med* 2018; 44: 1816-1825 [PMID: 29971593 DOI: 10.1007/s00134-018-5267-9]
- 43 Zhu Y, Huang H, Xi X, Du B. Terlipressin for septic shock patients: a meta-analysis of randomized controlled study. *J Intensive Care* 2019; 7: 16 [PMID: 30923620 DOI: 10.1186/s40560-019-0369-1]
- 44 Choudhury A, Kedarisetty CK, Vashishtha C, Saini D, Kumar S, Maiwall R, Sharma MK, Bhadoria AS, Kumar G, Joshi YK, Sarin SK. A randomized trial comparing terlipressin and noradrenaline in patients with cirrhosis and septic shock. *Liver Int* 2017; 37: 552-561 [PMID: 27633962 DOI: 10.1111/liv.13252]
- 45 Lange M, Morelli A, Ertmer C, Bröking K, Rehberg S, Van Aken H, Traber DL, Westphal M. Role of adenosine triphosphate-sensitive potassium channel inhibition in shock states: physiology and clinical implications. *Shock* 2007; 28: 394-400 [PMID: 17577137 DOI: 10.1097/shk.0b013e318050c836]
- 46 Lange M, Ertmer C, Rehberg S, Morelli A, Köhler G, Kampmeier TG, Van Aken H, Westphal M. Effects of two different dosing regimens of terlipressin on organ functions in ovine endotoxemia. *Inflamm Res* 2011; 60: 429-437 [PMID: 21190124 DOI: 10.1007/s00011-010-0299-9]
- 47 Lange M, Morelli A, Ertmer C, Koehler G, Bröking K, Hucklenbruch C, Bone HG, Van Aken H, Traber DL, Westphal M. Continuous versus bolus infusion of terlipressin in ovine endotoxemia. *Shock* 2007; 28: 623-629 [PMID: 17589382 DOI: 10.1097/shk.0b013e318050c78d]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

微量营养素在炎症性肠病中的作用

宋文轩, 于梓涵, 任祥凤, 陈济华, 陈鑫

宋文轩, 于梓涵, 任祥凤, 陈济华, 陈鑫, 天津医科大学总医院消化内科 天津市 300052

宋文轩, 天津医科大学在读硕士研究生, 主要研究炎症性肠病、贲门失弛缓症方向。

基金项目: 国家重点研发计划, No. 2019YFB1311505.

作者贡献分布: 此综述写作部分由宋文轩完成; 相关文献支持及理论分析由于梓涵、任祥凤、陈济华完成; 审校及修改由陈鑫完成。

通讯作者: 陈鑫, 教授, 主任医师, 博士生导师, 300052, 天津市和平区鞍山道154号, 天津医科大学总医院消化内科. chenxindoc@163.com

收稿日期: 2023-08-09

修回日期: 2023-08-28

接受日期: 2023-09-01

在线出版日期: 2023-09-08

Role of micronutrients in inflammatory bowel disease

Wen-Xuan Song, Zi-Han Yu, Xiang-Feng Ren, Ji-Hua Chen, Xin Chen

Wen-Xuan Song, Zi-Han Yu, Xiang-Feng Ren, Ji-Hua Chen, Xin Chen, Department of Gastroenterology and Hepatology, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China

Supported by: National Key R&D Program of China, No. 2019YFB1311505.

Corresponding author: Xin Chen, MD, PhD, Associate Professor, Department of Gastroenterology and Hepatology, Tianjin Medical University General Hospital, No. 154 Anshan Road, Heping District, Tianjin 300052, China. chenxindoc@163.com

Received: 2023-08-09

Revised: 2023-08-28

Accepted: 2023-09-01

Published online: 2023-09-08

Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD) is an autoimmune

intestinal disease that includes ulcerative colitis, Crohn's disease, and indeterminate colitis. Patients with IBD are often at risk for malnutrition, including micronutrient deficiencies, due to dietary restrictions and poor intestinal absorption. Micronutrients, including vitamins and minerals, play an important role in the human body's metabolism and maintenance of tissue functions. This article reviews the role of micronutrients in IBD. Micronutrients can affect the occurrence and progression of IBD by regulating immunity, intestinal flora, oxidative stress, intestinal barrier function, and other aspects. Monitoring and timely supplementation of micronutrients are important to delay progression and improve clinical symptoms in IBD patients.

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

Key Words: Micronutrient; Vitamin; Mineral; Inflammatory bowel disease; Malnutrition

Citation: Song WX, Yu ZH, Ren XF, Chen JH, Chen X. Role of micronutrients in inflammatory bowel disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(17): 711-731

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i17/711.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i17.711>

摘要

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种自身免疫性肠道疾病, 分为克罗恩病(Crohn's disease, CD)、溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和病理学不能确定的未定型结肠炎。由于饮食限制和肠道吸收不良, IBD患者常面临营养不良的风险, 如微量营养素缺乏。微量营养素包括维生素和矿物质, 在人体新陈代谢和维持组织功能方面起着重要作用。本文综述了微量营养素在IBD中的作用, 发现微量营养素可以通过调节免疫、肠道菌群、氧化应激、肠道屏障功能等

多方面影响IBD的疾病病程. 监测IBD患者的微量营养素水平并及时补充对延缓疾病进展、改善临床症状至关重要.

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

关键词: 微量营养素; 维生素; 矿物质; 炎症性肠病; 营养不良

核心提要: 微量营养素通过调节免疫反应、减少氧化应激、改善肠道微生物群和维持肠道屏障功能影响炎症性肠病的疾病病程. 监测炎症性肠病患者的微量营养素水平并及时补充对延缓炎症性肠病的疾病进展、改善临床症状至关重要.

文献来源: 宋文轩, 于梓涵, 任祥凤, 陈济华, 陈鑫. 微量营养素在炎症性肠病中的作用. 世界华人消化杂志 2023; 31(17): 711-731

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i17/711.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i17.711>

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种病因尚未明确的慢性、进行性、反复复发性的自身免疫性肠道疾病, 包括克罗恩病(Crohn's disease, CD)、溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和病理学不能确定的未定型结肠炎^[1]. IBD的典型症状是腹痛、腹泻、黏液脓血便和体重下降^[2]. 营养不良是IBD的常见并发症, 其全球患病率为20%-85%^[3]. 约65%-75%的CD患者和18%-62%的UC患者存在营养不良^[4]. 小肠是人体消化和吸收营养的主要部位. 由于CD病变好发于小肠, UC病变多见于结肠, 因此CD患者伴有营养不良的情况较UC多见^[3,5]. 但也有作者报道这两种疾病的营养不良患病率几乎没有差别^[6]. IBD患者的营养不良与住院时间延长、围手术期并发症增加和感染率、死亡率升高有关^[7]. 另一方面, 伴有营养不良的IBD患者较营养良好的患者住院花费多34%, 对医疗保健系统造成了沉重的负担^[8].

营养不良表现为能量失衡或营养摄入不足, 包括蛋白质-能量营养不良、疾病相关营养不良、肌肉减少症和微量营养素缺乏^[9]. CD患者微量营养素缺乏患病率为82.5%, UC患者为11.3%^[10]. 许多病程较短的IBD患者往往面临较高的微量营养素缺乏风险^[11].

微量营养素, 包括维生素和矿物质^[12]. 维生素是有机化合物, 分为水溶性和脂溶性. 水溶性维生素包括硫胺素(B1)、核黄素(B2)、烟酸(B3)、吡哆醇(B6)、钴胺素(B12)、生物素、泛酸、叶酸和维生素C(抗坏血酸). 脂溶性维生素包括维生素A、D、E和K^[13]. 膳食矿物质

分为宏量元素和微量元素. 宏量元素是重要的组织成分, 可作为辅助因子和催化剂维持细胞结构和参与酶促反应过程, 如钙、钾和镁等. 微量元素是体内酶反应所必需的, 包括锌、铜和硒等^[13,14]. 正常情况下, 食物中95%的维生素和矿物质在小肠近端被吸收. 唯一的例外是维生素B12, 它与内因子结合后在回肠末端被吸收. 此外, 远端回肠吸收的胆汁酸对脂溶性维生素的吸收至关重要^[13]. IBD患者常伴有微量营养素缺乏. 微量营养素缺乏会导致IBD患者出现不良反应, 如增加疾病的内镜和组织学活动风险、加重肠道炎症、增加疲劳负担和降低健康相关的生活质量等^[15-19]. 综上, 探讨微量营养素在IBD中的作用进而找到行之有效的方法预防微量营养素缺乏是非常重要的.

本文的目的是探索微量营养素在IBD中的可能作用, 阐明微量营养素缺乏对IBD的影响, 从而指导IBD的临床实践(表1).

1 维生素

1.1 维生素A 维生素A(vitamin A, VA)及其活性成分视黄酸(retinoic acid, RA)、全反式维甲酸(all-trans retinoic acid, *at-RA*)在广泛的生理过程中发挥了重要作用, 如视力、免疫调节、细胞增生和分化、细胞间通讯和再生等^[20,21]. 人体必须从膳食或补充剂中获取VA. 动物食品可以提供VA的制备原料, 而水果蔬菜则是类胡萝卜素的重要来源^[21]. VA的吸收主要发生在近端小肠, 可通过肠道上皮细胞直接转化为RA^[22]. VA摄入不充分导致维生素A缺乏(vitamin A deficiency, VAD)^[21]. VAD会导致夜盲症和免疫力下降^[21]. IBD患者面临VAD的风险. 一项涉及323例CD患者和114例UC患者的Meta分析显示, CD和UC患者的血清VA水平低于健康对照组^[23]. 除此之外, VA水平似乎与炎症的严重程度相关. VA水平较低的CD患者伴有更高的C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平^[23].

1.1.1 调节免疫应答: 全反式维甲酸可以调节B细胞、T细胞和树突状细胞(dendritic cells, Dc), 通过其核受体视黄酸受体(retinoic acid receptor, RAR)抑制白介素6(interleukin-6, IL-6)驱动的促炎辅助性T细胞17(T helper cell 17, Th17)分化, 促进抗炎调节性T细胞(regulatory cells, Treg)分化^[24]. 在肠道中, Dc产生RA. RA促进叉头蛋白3(forkhead box protein 3, FOXP3)表达. FOXP3是Treg的关键转录因子, 通过抑制干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)、白介素4(interleukin-4, IL-4)、白介素17(interleukin-17, IL-17)的产生从而调节Th17和Treg分化之间的平衡^[25]. 在动物模型中, RA在体外抑制了UC的结肠炎症反应, 直接调节FOXP3、IL-17

表 1 生理水平下微量营养素对IBD的影响

微量营养素	免疫调节	氧化应激	肠道菌群	肠道屏障	其他
维生素A	调节Th17和Treg分化之间的平衡 ^[25]	—	—	增加紧密连接蛋白的表达 ^[29]	增加DRA的表达 ^[31]
维生素B3	减少促炎细胞因子的分泌 ^[51]	—	—	抑制结肠上皮细胞的血管渗漏和凋亡 ^[51]	—
维生素B7	—	—	—	缺乏导致机会性微生物的增生和黏液滞留微生物的减少 ^[58]	阻止NF- κ B通路的激活 ^[63]
维生素B12和叶酸	抑制Hcy和IL-23诱导的CD4+T细胞向Th-17细胞分化 ^[75]	—	通过DNA甲基化调节肠道上皮细胞和肠道菌群 ^[72]	—	—
维生素C	抑制IL-8和MCP-1的产生 ^[81]	捕获自由基, 降低MPO活性, 提高SOD、CAT和GPx活性 ^[89]	—	—	抑制NF- κ B通路活化并降低NOS和COX-2的表达 ^[89]
维生素D	调节T细胞分化之间的平衡 ^[97-102] , 促进巨噬细胞向M2亚群极化 ^[92]	—	增加有益细菌的丰度 ^[117]	抑制坏死囊泡的形成 ^[106] , 降低Claudin-2水平 ^[113]	抑制结肠局部RAS的激活 ^[125]
维生素E	抑制IL-6的升高 ^[135]	—	减少结肠炎引起的Roseburia的消耗 ^[135]	减弱TNF- α /IFN- γ 诱导的人肠上皮Caco-2细胞单层TEER ^[135]	减少结肠纤维化 ^[139]
维生素K	抑制人巨噬细胞THP-1中IL-6的产生 ^[144]	—	—	—	—
钙	减少炎症细胞浸润 ^[163]	—	减少肠道细菌或细菌抗原移位 ^[158-160]	与刺激性物质结合减少其对结肠上皮的损伤 ^[157]	—
铁	减少CD4+T细胞浸润 ^[169]	—	—	增强肠道屏障功能 ^[169]	缺乏将会导致贫血 ^[169]
锌	抑制Th17成熟和减弱Th17相关炎症反应 ^[200]	诱导MT合成, 抑制NADPH氧化酶活性, 激活Nrf2通路 ^[208]	参与肠道微生物的生长和繁殖 ^[213]	促进Caco-2细胞分化及紧密连接蛋白ZO-1的表达 ^[211]	抑制NF- κ B信号通路 ^[71]
硒	调节巨噬细胞的花生四烯酸通路 ^[222]	降低ROS和MDA活性, 提高SOD和GPx活性 ^[228]	增加肠道微生物群的多样性 ^[229]	促进紧密连接蛋白ZO-1和Occludin的表达 ^[229]	缺乏促进炎症肿瘤的发生 ^[223]
镁	抑制免疫细胞浸润和IL-1 β 、IL-6、IL-17、IFN- γ 和TNF- α 的产生 ^[242]	—	提高参与肠道健康和代谢稳态的细菌丰度 ^[240]	修复上皮的炎症损伤 ^[243]	减少结肠纤维化 ^[242]
铜	—	作为SOD的成分减少氧化应激 ^[208]	—	—	—
锰	—	—	—	—	—

IBD: 炎症性肠病; CAT: 过氧化氢酶; Claudin-2: 跨膜蛋白-2; COX-2: 环氧合酶-2; DNA: 脱氧核糖核酸; DRA: 腺瘤下调因子; GPx: 谷胱甘肽过氧化物酶; Hcy: 同型半胱氨酸; IFN- γ : 干扰素- γ ; IL: 白介素; iNOS: 诱导型一氧化氮合酶; MCP-1: 单核细胞趋化蛋白-1; MDA: 丙二醛; MPO: 髓过氧化物酶; MTs: 金属硫蛋白; NADPH: 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸; NF- κ B: 核因子 κ -B; Nrf2: 核因子红系2相关因子2; Occludin: 闭塞蛋白; RAS: 肾素-血管紧张素系统; ROS: 活性氧; Roseburia: 罗氏菌属; SOD: 超氧化物歧化酶; TEER: 跨上皮电阻; TJ: 紧密连接蛋白; —: 未提及; TNF- α : 肿瘤坏死因子- α ; ZO-1: 闭塞小带-1.

和/或RAR γ t基因的表达进而改善2,4,6-三硝基苯磺酸(2,4,6-trinitrobenzenesulfonic acid, TNBS)诱导的小鼠急性结肠炎, 而RAR拮抗剂LE135加重了实验性结肠炎的异常辅助性T细胞应答^[26](图1).

1.1.2 保护肠道屏障: 维生素A可以改善肠上皮细胞的迁移和增殖, 并防止艰难梭菌毒素A刺激引起的跨上皮耐药性的降低^[27]. 跨上皮耐药性与肠上皮完整性成正比^[27]. 此外, VA可以通过RAR β 信号通路上调肠上

皮Toll样受体4的表达水平和促进闭塞小带-2(zonula occludens-2, ZO-2)表达, 从而改善结肠屏障功能^[28]. He等^[29]的研究表明, VA能够通过增强闭塞小带-1(zonula occludens-1, ZO-1)、闭塞蛋白和跨膜蛋白1的表达, 改善肠道屏障功能, 逆转肠道菌群诱导的肠道屏障损伤. 相反, Amit-Romach等^[30]发现VAD通过改变肠道菌群和先天免疫相关基因表达来破坏胃肠道黏膜屏障的完整性.

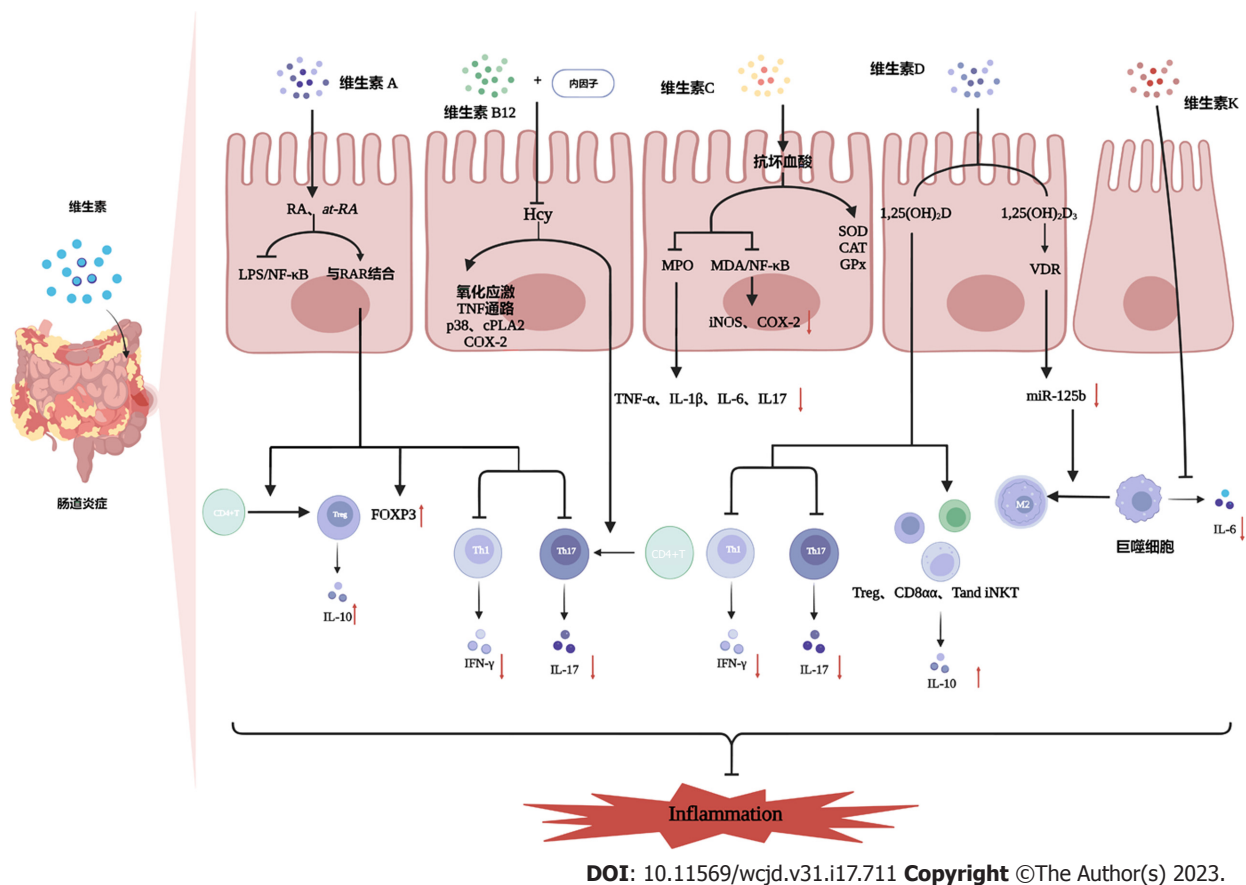


图 1 维生素在IBD中的免疫调节作用. 维生素A可以抑制IL-6驱动的促炎Th17的分化, 并通过RAR促进抗炎Treg的分化, 抑制IFN- γ 和IL-17的产生, 促进FOXP3的表达. *at-RA*可以抑制LPS诱导的NF- κ B信号通路激活. 维生素B抑制同型半胱氨酸诱导的CD4⁺T细胞中Th17的分化, 抑制氧化应激和相关的促炎机制[包括TNF通路、p38、cPLA2和COX-2]以抑制肠道炎症. 维生素C可以显著降低结肠中MPO活性和TNF- α 、IL-1 β 、IL-6和IL-17的产生, 增加SOD活性. 维生素C还可以通过抑制MDA和NF- κ B途径以及减少促炎蛋白iNOS和COX-2的表达来改善结肠炎的炎症. 维生素D直接抑制产生IL-17和IFN- γ 的T细胞以及诱导IL-10产生的调节细胞[Tregs、CD8 $\alpha\alpha$ 和Tand-iNKT细胞]的生成. 维生素D还能通过下调miR-125b的表达促进巨噬细胞向M2亚群的极化. 维生素K可以抑制人体巨噬细胞中IL-6的产生. *at-RA*: 全反式维甲酸; CAT: 过氧化氢酶; COX-2: 环氧合酶-2; cPLA2: 细胞质磷脂酶A2; FOXP3: 叉头盒蛋白3; GPx: 谷胱甘肽过氧化物酶; IFN- γ : 干扰素- γ ; IL: 白介素; iNOS: 诱导型一氧化氮合酶; Inflammation: 炎症; LPS: 脂多糖; MDA: 丙二醛; MPO: 髓过氧化物酶; NF- κ B: 核因子kappa-B; RA: 视黄酸; RAR: 视黄酸受体; SOD: 超氧化物歧化酶; TGF- β : 转化生长因子- β ; TNF: 肿瘤坏死因子; TNF- α : 肿瘤坏死因子; VDR: 维生素D受体.

1.1.3 降低腹泻的发病率: 全反式维甲酸能刺激肠上皮细胞中腺瘤下调因子(downregulated in adenoma, DRA)的表达^[31]. 腹泻是IBD的一种重要症状, 与DRA功能和/或表达紊乱有关. DRA基因突变可能导致先天性氯中毒性腹泻^[32]. DRA敲除小鼠表现出腹泻表型^[33], 补充VA可降低与腹泻相关的婴儿死亡率、腹泻患病率和发作严重程度^[34]. 在此基础上, Priyamvada等^[31]提出*at-RA*可以通过RAR- β 刺激DRA启动子活性, 诱导转录并增加DRA信息和蛋白质表达. 在肠道炎症模型中, *at-RA*通过阻断IFN- γ 诱导的信号通路上调右旋糖酐硫酸钠(dextran sodium sulphate, DSS)诱导的小鼠结肠炎中DRA的表达对腹泻表型产生抑制^[35].

总之, VAD可能导致IBD患者肠道免疫失衡、肠道屏障功能受损和肠道菌群失调. 这可能在早期加速IBD

的发生, 也可能在活动期促进疾病复发或恶化. 鉴于此, 患有VAD的IBD患者需要补充VA. 然而, 补充VA对CD患者没有益处^[36,37]. Crockett等^[38]和Shale等^[39]提出类视黄醇治疗会增加人类患IBD的风险. Oehlers等^[40]发现RA会加重实验性小肠结肠炎. 最近的一项大规模全球研究指出, 缺乏VA不会增加UC的风险, 但可能与UC风险的轻微和短暂增加有关^[41]. 因此, 需要进一步的研究来确定补充VA是否能使IBD患者受益.

1.2 维生素B 维生素B(vitamin B, VB)是B族维生素的总称, 是人类和植物健康必需的一组水溶性微量营养素. 每种维生素B(B1、硫胺素, B2、核黄素, B3、烟酸, B5、泛酸, B6、吡哆醇, B7、生物素, B9、叶酸和B12、钴胺素)都是一个调节人体各种代谢过程的化合物家族^[42,43]. VB的多样性体现了其对细胞功能和稳态

的重要性^[43]。近年来, 人们也越来越关注VB在IBD中的作用。然而, 目前没有研究关注维生素B1、维生素B2和维生素B5在IBD中的作用。因此, 我们在以下部分仅讨论维生素B3、维生素B6、维生素B7、维生素B12和叶酸。

1.2.1 维生素B3: 维生素B3(也称为烟酸)及其水溶性形式烟酰胺, 是所有活细胞必不可少的一种微量营养素^[44]。它在动植物性食物中含量丰富, 主要在人体的胃或肠中被吸收^[45], 参与人体细胞能量代谢。维生素B3在临床上被广泛用于治疗高脂血症和皮肤病^[46,47], 其缺乏会导致疲劳、皮炎和厌食症^[48]。关于维生素B3在IBD中的作用的研究并不多。Kyme等^[49]首次发现高剂量烟酰胺可以增强中性粒细胞的抗菌活性, 并通过增强中性粒细胞特异性抗菌清除率来改善结肠炎的病程^[50]。Li等^[51]研究发现烟酸通过激活D前列腺素受体1对DSS/TNBS诱导的小鼠结肠炎具有多种保护作用, 包括抑制血管渗漏和结肠上皮细胞凋亡、减少促炎细胞因子的分泌。同时, 含烟酸的保留灌肠治疗可有效促进中度活动期UC患者的临床缓解和黏膜愈合。上述研究结果表明, 补充维生素B3可能有助于缓解结肠炎, 但还需要更多的研究来探索其在人类IBD中的临床潜力。

1.2.2 维生素B6: 维生素B6(vitamin B6, VB6)是一种参与氨基酸、碳水化合物、神经递质和脂质代谢等酶促反应的重要辅助因子^[52]。人体可以从多种食物中获得VB6, 包括肉类、乳制品、豆类、坚果、土豆和水果等。VB6在小肠中被人体吸收^[53]。严重的VB6缺乏症是一种罕见的疾病, 通常继发于严重营养不良、酗酒或异烟肼治疗, 其最显著的表现是周围神经病变^[54]。VB6在IBD中的作用尚未得到广泛研究。一项为期一年的前瞻性随访研究发现, 30%的IBD患者缺乏VB6^[55]。IBD患者的血浆维生素B6水平与急性期反应物水平之间存在统计学上的显著负相关^[54]。有趣的是, Benight等^[56]报道, VB6不足可以减轻炎症。他们发现, 与喂食充足的VB6(0.007 g/kg)的小鼠相比, 缺乏VB6的饮食(0.0 g/kg)可以降低DSS诱导的急性和严重结肠炎小鼠的死亡风险、疾病活动评分以及诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和白介素10(interleukin-10, IL-10)的黏膜表达水平, 缓解体重减轻。同样, Selhub等^[57]发现, 在IBD的IL10^{-/-}小鼠模型中, 轻度VB6缺乏(0.5 mg/kg)可显著减弱结肠炎的组织学和分子特征。这似乎表明VB6不足的抗炎作用。然而, Selhub等^[57]也指出, 适度补充VB6(6 mg/kg)可以显著降低该模型的炎症表型。因

此, 补充VB6对IBD患者和啮齿动物模型疾病严重程度的影响及其具体机制仍有待进一步探索。

1.2.3 维生素B7: 维生素B7(生物素)作为羧化酶的辅酶, 在各种代谢途径以及细胞应激反应、基因调节和免疫反应^[58]中发挥着重要作用。它可以从蛋黄、牛奶、坚果、谷物、补充剂等食物中获得, 也可由肠道细菌合成^[59]。肠道对生物素的吸收是通过载体介导实现的, 该过程涉及钠依赖性多种维生素转运蛋白^[60]。小肠和大肠都有该转运蛋白。膳食生物素主要在小肠被吸收, 而共生细菌产生的生物素在大肠被吸收^[61]。IBD患者的维生素B7缺乏情况尚未被报道。小鼠的维生素B7缺乏, 无论是通过肠道特异性生物素转运蛋白缺失建模^[62]还是通过生物素缺乏饮食建模, 都会导致与IBD表型一致的肠道炎症, 而生物素可以通过抑制核因子- κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)途径的活化来改善小鼠结肠炎^[63]。最近, Yang等^[58]报道了生物素缺乏可诱发肠道微生态失调。他们在上述两种生物素缺乏模型中收集了粪便和肠道样本, 发现机会性微生物(包括克雷伯菌、肠杆菌和幽门螺杆菌)的增生和黏液常驻微生物(包括阿克曼菌)的减少, 这可能会促进肠道炎症的发生。未来, 仍需要大量研究来阐明生物素缺乏相关微生物失调在炎症中的作用。

1.2.4 维生素B12和叶酸: 维生素B12(vitamin B12, VB12)和叶酸是单碳代谢的关键调节因子, 在细胞增殖和存活中发挥重要作用^[64]。在人体中, VB12需要与内因子结合形成初级复合物, 才能在小肠近端被吸收, 也有少量VB12通过被动运输在整个小肠被吸收^[13]。叶酸存在于动物和植物性食物中, 并在十二指肠和空肠近端被吸收^[65]。IBD患者通常伴有VB12和叶酸缺乏^[15,66], CD患者的血清VB12和叶酸缺乏比UC患者更常见^[65,67]。IBD中VB12和叶酸缺乏的主要原因有回肠疾病或切除、瘘管、小肠细菌过度生长、摄入量减少、生理需求增加、蛋白质丢失性肠病和肝功能障碍等^[68]。此外, 在IBD治疗中使用甲氨蝶呤或劳拉西泮会导致叶酸缺乏^[69]。

维生素B12主要在各种生物化学反应中发挥辅酶作用, 如脱氧核糖核酸(deoxyribonucleic acid, DNA)合成和叶酸代谢^[70]。目前尚没有研究证实VB12与免疫调节之间存在直接联系^[71]。叶酸参与DNA甲基化并产生表观遗传学变化, 影响肠道菌群和系统免疫反应之间的相互作用, 进而影响IBD的发展^[72]。Chen等^[73]研究了甲基缺乏饮食对DSS诱导的大鼠结肠炎的影响。结果表明, 甲基缺乏饮食诱导的大鼠甲基供体缺乏(叶酸和/或VB12缺乏症)通过促进氧化应激、减少细胞凋亡和激活相关的促炎机

制[包括TNF途径、p38、细胞质磷脂酶A2和环氧合酶2(cyclooxygenase-2, COX-2)], 提高了组织中同型半胱氨酸的水平, 进而加重了实验性结肠炎。

如上所述, VB12和叶酸缺乏可导致高同型半胱氨酸血症^[70]。在结肠炎动物模型中, 高同型半胱氨酸血症会加重肠道炎症^[74], 而叶酸会抑制CD4⁺T细胞中同型半胱氨酸和白介素23诱导的Th17分化, 以抑制肠道炎症^[75]。同样, 叶酸缺乏导致肠道中Treg减少^[76], 这可能会增加肠道炎症的风险。此外, 叶酸和VB12缺乏可能导致大细胞贫血^[77]。一些研究已经确定, 补充VB12和/或叶酸可能是IBD治疗的潜在靶点^[69,75], 因此未来需要更多的研究来确定其在IBD中的抗炎和免疫调节机制, 以指导临床实践。

1.3 维生素C 维生素C(vitamin C, VC)是一种必须从饮食中获得的必需维生素, 主要在空肠和回肠被吸收^[78]。它是生物系统中的一种强效的抗氧化剂^[79], 通过捕获自由基来防止活性氧(reactive oxygen species, ROS)引起的细胞膜氧化和损伤^[80]。VC作为一种抗炎剂, 可抑制白介素8和单核细胞趋化蛋白1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)的产生, 有效抑制炎症反应^[81]。VC水平降低与炎症、器官衰竭和死亡率增加有关^[82], 而VC水平升高与降钙素原等炎症标志物水平降低有关^[83]。活动期IBD患者的VC摄入量显著低于健康人群^[84], 一些非活动期IBD患者尽管总体营养状况正常, 没有显著的临床表现, 但常伴有VC缺乏^[15,85]。SLC23A1是肠道中一个主要的抗坏血酸(也就是VC)转运体, 其遗传变异与严重减少的抗坏血酸转运和较低的全身浓度有关^[86]。Amir Shaghghi等^[87]报道在SLC23A1的抗坏血酸转运蛋白位点上发现了一种遗传变异(rs10063949-G), 这与加拿大白人IBD队列中CD风险增加有关。由基因决定的饮食VC或抗氧化剂转运的局部失调加速了IBD的发展^[88]。

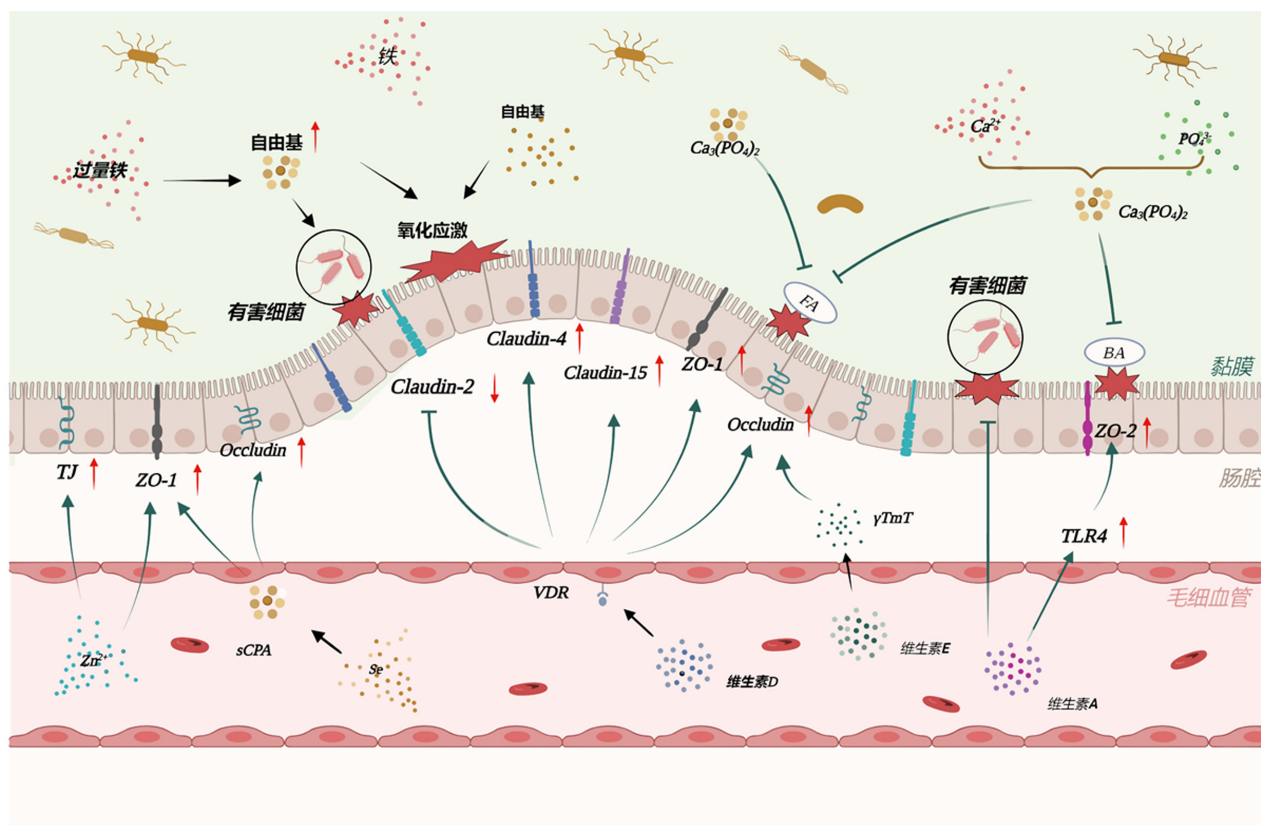
Yan等^[89]发现抗坏血酸可以显著降低结肠中髓过氧化物酶的活性, 抑制TNF- α 、IL-1 β 、IL-6和IL-17的产生, 提高超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶和谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GPx)的活性, 并显著改善DSS诱导的小鼠结肠炎。简而言之, 抗坏血酸通过加强酶防御系统减轻DSS诱导的结肠炎的严重程度。此外, 该研究发现抗坏血酸通过抑制NF- κ B通路的激活和减少促炎蛋白iNOS、COX-2的表达来改善结肠炎的炎症。Jo等^[90]最近在Gulo^{-/-}小鼠中研究了VC对IBD发生和进展的影响。Gulo^{-/-}小鼠由于L-古洛糖酸- γ -内酯氧化酶(一种VC产生的必需酶)的表达缺陷而表现出VC缺乏表型。结果表明, VC缺乏会导致白介素22和黏蛋白的产生减少, IL-6的产生增加, 从而引起更

严重的结肠炎。综上所述, VC通过在肠道中发挥的抗氧化和抗炎作用影响肠道炎症。然而, 目前还没有人体研究显示补充VC对IBD患者的益处。IBD患者补充VC的安全性和有效性仍有待探索。

1.4 维生素D 维生素D(vitamin D, VD)是一种具有多种代谢和免疫调节特性的脂溶性维生素^[91], 主要由皮肤中的7-脱氢胆固醇在阳光照射下合成, 也可作为膳食补充剂摄入^[92]。在IBD等免疫性疾病的发病机制中, 维生素D被认为是最重要的元素^[93]。维生素D缺乏(<20 ng/mL)与IBD的患病率和严重程度相关^[94]。低VD状态与疾病活动性和黏膜炎症增加、生活质量评分低和未来临床复发有关^[19]。VD缺乏可能既是IBD疾病进展的决定因素(甚至是风险因素), 又是IBD本身的结果^[95]。因此我们有必要进一步探讨VD在IBD中的可能作用。

1.4.1 免疫调节: 众所周知, VD通过调节上皮细胞、固有免疫细胞和获得性免疫细胞来控制胃肠道的稳态^[96]。VD调节IBD的机制包括直接抑制产生IL-17和IFN- γ 的T细胞分化, 以及诱导产生IL-10的调节细胞(Tregs、CD8 $\alpha\alpha$ 和Tand-iNKT细胞)分化^[97-101]。1,25-二羟基维生素D3(1,25(OH)₂D₃)是VD的活性形式, 通过与VD受体(vitamin D receptor, VDR)结合发挥作用。Zhu等^[92]发现在DSS诱导的结肠炎发展过程中, 巨噬细胞亚型失衡^[102]破坏了产生大量促炎因子的M1巨噬细胞和抑制炎症^[103]的M2巨噬细胞之间的平衡。但1,25(OH)₂D₃预处理通过下调miR-125b表达促进巨噬细胞向M2亚群的极化来改善结肠炎^[92]。

1.4.2 保护肠道屏障: 维生素D状态和VDR表达是肠上皮屏障的重要调节因子^[104]。小鼠VDR敲低破坏了黏膜屏障, 增加了黏膜对损伤的易感性^[105]。Shi等^[106]使用肠道特异性VDR转基因小鼠模型证明抗坏死是VD信号通路改善结肠炎的一种新机制, 即VDR过表达上调了半胱氨酸蛋白酶8的表达, 导致受体相互作用蛋白激酶1和受体相互作用蛋白激酶3的表达减少, 抑制了坏死小体的形成。紧密连接蛋白可以维持肠道屏障, 如跨膜蛋白、闭塞蛋白、连接黏附分子和胞质蛋白(如ZO-1)。它们的失调是IBD患者肠上皮通透性增加的重要病理机制。在体外实验中, VD治疗上调了肠上皮细胞中ZO-1和闭塞蛋白的表达^[107,108]。跨膜蛋白2在肠上皮中形成水通道, 使水能通过上皮细胞间的孔隙^[109]。跨膜蛋白2的增加会使肠上皮细胞更易渗漏、通透性增强, 引发炎症^[110]。活动性IBD患者通常伴有跨膜蛋白2的高表达^[111]。Zhang等^[112]证明在感染和肠道炎症中缺乏肠道VDR可能导致跨膜蛋白2功能亢进, 出现更严重的肠道渗漏和肠道炎症。并且这种在实验性结肠炎模型中观



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i17.711 Copyright ©The Author(s) 2023.

图2 微量营养素在IBD中调节肠道屏障功能. 维生素A上调肠上皮TLR4的表达水平并促进ZO-2的表达以改善结肠屏障功能并逆转肠道菌群诱导的肠道屏障损伤. 维生素D与VDR联合上调肠上皮细胞中ZO-1、Occludin、Claudin-4和Claudin-15的表达, 并降低Claudin-2的水平. 维生素E可以减轻DSS引起的Occludin的减少. 肠腔内的钙和磷酸盐形成不溶性磷酸钙, 与肠腔内的胆汁酸和脂肪酸结合, 减少对结肠上皮细胞的损伤. 锌能增强ZO-1的表达. 硒化的 α -D-1,6-提取物可促进紧密连接蛋白ZO-1和Occludin的表达. 肠腔中过量的铁会刺激自由基的产生, 加剧有害细菌和氧化应激对肠上皮的损伤. BA: 胆汁酸; Ca^{2+} : 钙离子; $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$: 磷酸钙; Claudin: 跨膜蛋白; FA: 脂肪酸; Occludin: 闭塞蛋白; PO_4^{3-} : 磷酸盐离子; sCPA: 硒化的 α -D-1,6-提取物; TLR4: Toll样受体4; VA: 维生素A; VD: 维生素D; VDR: 维生素D受体; VE: 维生素E; Zn^{2+} : 锌离子; Se: 硒; ZO-1: 闭塞小带-1; ZO-2: 闭塞小带-2; α T: α -生育酚; γ TmT: 富含 γ T的混合生育酚.

察到的结果与跨膜蛋白2大幅增加的人类肠道炎症中VDR的失调是一致的. 维生素D治疗能够通过抑制白介素13介导的信号传导及转录激活蛋白6的磷酸化来降低跨膜蛋白2水平^[113]. 此外, 在活动性IBD中表达下调的跨膜蛋白4^[113]和跨膜蛋白15^[114]等蛋白质可以通过VD/VDR信号通路实现表达上调, 从而预防结肠炎的发生(图2).

1.4.3 改善肠道菌群: 有研究指出结肠炎症和细菌移位的显著增加与丁酸盐产生物种的减少有关, VD可以逆转这种影响. 用丁酸盐处理肠上皮细胞增加了VDR蛋白的表达^[115]. 敲除潘氏细胞VDR的小鼠肠道菌群中有益细菌(如乳酸菌)的相对丰度和抗菌肽释放减少, 使其更容易感染沙门氏菌和发生DSS诱导的结肠炎^[116]. Schäffler等^[117]报道, 补充维生素D3(4周后总计300000 IU)会改变CD缓解期患者肠道菌群的组成, 即有益细菌的丰度增加. 另一项队列研究评估了血清VD水平的季节性与微生物组变化之间的可能关

联. 结果表明, 在夏季和秋季, 当VD主要循环形式25-羟基维生素D(25(OH)D)浓度较高时, 与炎症相关的细菌属的相对丰度较低, 如迟缓埃格特菌(*Eggerthella lenta*)、梭杆菌属(*Fusobacterium* spp.)、幽门螺杆菌属(*Helicobacter* spp.)和普拉梭菌属(*Faecalibacterium prausnitzii*)^[118]. 考虑到原核生物中不存在VDR^[119], VD对细菌的直接影响似乎不太可能. 相反, 细菌可能会影响VD的代谢和功能^[115]. VDR的下调或不能产生活性形式的VD与肠道菌群中乳酸菌的减少和曲霉属的增加有关^[120].

此外, VD是肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)的抑制剂^[121,122]. 目前已知晓的是RAS可以促进结肠炎的发展^[123,124]. Wei等^[125]在TNBS诱导的实验性结肠炎模型中证明VD缺乏可激活结肠局部RAS并加重结肠炎症. 因此我们推测VD可能通过抑制结肠中局部RAS的激活抑制了结肠炎的发展.

鉴于VD的多种功能, IBD患者可能需要预防性或

治疗性VD补充. 口服VD补充剂是安全且耐受性良好的, 患者血清 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 水平的正常化有利于IBD的预后^[126]. 预防维生素D缺乏所需的VD补充剂量是一个有争议的问题. 欧洲食品安全局^[127]建议成人每日补充维生素D 4000 IU, 内分泌学会^[128]建议成人每天摄入维生素D 1500 IU-2000 IU. 然而, 目前尚不清楚预防和/或治疗IBD的最佳 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 循环水平是多少. 最近的一项综述表明^[129], IBD患者可能需要每天1800 IU-10000 IU的剂量. 在如此宽泛的剂量范围内, 很难确定可能最有效的剂量, 这可能是未来VD补充和临床影响研究的重要考虑因素.

1.5 维生素E 维生素E(vitamin E, VE)是一种存在于细胞膜中可以保护质膜的磷脂双分子层免受自由基氧化, 同时还具有显著抗炎作用的脂溶性抗氧化剂. 其天然形式包括 α -生育酚(alpha-tocopherol, αT)、 γ -生育酚(gamma-tocopherol, γT)和 δ -生育酚^[130], 并通过不同的生物化学途径发挥作用. 人体不能合成VE, 必须从饮食中获得. 所有VE亚型都存在于不同的食物中, 如植物油、种子、坚果、谷物、水果和蔬菜^[131]. VE在人体内的吸收率从20%到80%不等, 具体取决于食物基质^[131]. 当饮食受限时, 容易出现VE缺乏症. VE缺乏在IBD中很常见, 尤其是青少年和儿童^[132].

由于VE具有强大的抗氧化和抗炎特性, 研究人员已经开始关注VE在IBD中的作用. Isozaki等^[133]率先报道VE及其衍生物可以有效治疗TNBS诱导的大鼠结肠炎. Jiang等^[134]证实, γT 可缓解中度结肠炎, 并促进肿瘤发生, 但其机制尚不清楚.

Liu等^[135]进一步研究了 αT 和富含 γT 的混合生育酚(mixed tocopherols enriched with γT , γTmT)对IBD的影响. 结果表明, αT 和 γTmT 除了可以减少DSS诱导的小鼠大便出血、减轻腹泻、提高IL-6水平外, 还减轻了TNF- α /IFN- γ 诱导的人肠上皮Caco-2细胞单层跨上皮电阻, 减弱了DSS引起的紧密连接蛋白闭塞蛋白的减少, 并抑制了循环脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)结合蛋白的升高, 这是肠道屏障功能障碍的替代标志物. 在肠道菌群方面, γTmT 减少了结肠炎引起的罗氏菌属的消耗, 其中含有丁酸盐. 丁酸盐已被证明在IBD患者的粪便中减少^[136], 并与IBD遗传风险评分呈负相关^[137].

此外, VE具有抗纤维化特性, 并已被证明可改善肝纤维化^[138]. 肠纤维化也是IBD常见且严重的并发症. Lee等^[139]评估了己酮可可碱和VE联合治疗对人原发性肠肌成纤维细胞(human primary intestinal myofibroblasts, HIMF)的抗纤维化特性, 以及联合治疗小鼠IBD模型的潜力. 结果表明, 己酮可可碱和VE的联合治疗在HIMFs和IBD体内模型中都具有显著的抗纤维化作用, 并且在

体内IBD模型中, 这种联合治疗比单独使用己酮可可碱更能减轻结肠纤维化程度. 综上所述, VE可能有助于提高IBD患者的肠道抗炎能力、增强肠道屏障、调节肠道菌群、保持肠道的灵活性, 但未来还需要进一步的临床研究来评估VE治疗的疗效和安全性.

1.6 维生素K 维生素(vitamin K, VK)也是一种脂溶性维生素, 其基本功能是作为VK依赖性羧化酶的辅酶调节凝血因子的产生并维持骨密度^[140]. 人体中的VK有两个来源, 一个是饮食摄入, 另一个是由肠道共生细菌产生, 然后在小肠中被吸收^[141]. 维生素K缺乏和骨密度降低在炎症性肠病患者特别是CD患者中非常常见. 血清羧化不足骨钙素(undercarboxylated osteocalcin, ucOC)是骨骼维生素K缺乏的敏感标志^[142]. 研究表明^[143], CD患者ucOC水平显著高于UC患者, 提示CD患者骨骼维生素K不足. 另外, ucOC水平与CD的临床活动指数显著相关.

维生素K参与抑制免疫介导的炎症和调节疾病活动. Ohsaki等^[144]证实, VK通过抑制人类巨噬细胞THP-1中IL-6的产生来抑制LPS诱导的大鼠炎症过程. 同样, Shiraishi等^[145]指出, VK缺乏会加剧DSS诱导的小鼠结肠炎, 这与IL-6表达增加有关, 补充VK具有保护作用. 除了实验研究外, 一项基于社区的流行病学研究表明VK水平高与循环炎症标志物(如IL-6)浓度较低有关^[146]. 鉴于VK在调节凝血因子产生、维持骨密度和抗炎方面的作用, IBD患者补充VK可能具有多种治疗效果, 如降低出血和骨折的风险、改善肠道炎症. 然而, 目前没有临床试验证据证实VK的这种有益作用. 未来的工作仍需探索VK在人类肠道炎症中的作用, 并阐明VK治疗是否有助于改善IBD的症状.

2 矿物质

2.1 钙 钙(Ca^{2+})在机体和细胞的生理生化功能中起着重要作用. 除了与VD一起维持骨骼稳态^[147]外, Ca^{2+} 还作为信号分子或第二信使调节先天性和适应性免疫反应^[148]. 例如, 干扰 Ca^{2+} 信号可以通过 Ca^{2+} 释放激活的 Ca^{2+} (Ca^{2+} release-activated Ca^{2+} , CRAC)通道控制T细胞过度激活^[149]. 在低 Ca^{2+} 浓度时, 淋巴细胞会处于静息状态^[150]. Ca^{2+} 反应失调与一些自身免疫性和炎症性疾病有关, 包括系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、银屑病和IBD等^[151]. IBD住院患者常伴有缺钙, 钙缺乏的患者比钙水平正常的患者住院时间更长. 钙含量低表明生活质量差^[10]. Wang等^[152]发现细胞内 Ca^{2+} 储存异常会促进UC结肠运动障碍的发展并加重肠道炎症. Letizia等^[153]报道, CRAC通道抑制剂可以减少人类结肠T细胞和先天淋巴细胞产生的促炎细胞因子, 包括白介素2(interleukin-2, IL-2)、IL-4、

IL-6、IL-17A、TNF和IFN- γ , 减少B细胞产生的IL-6和髓系细胞产生的IFN- γ . 它的全身应用有效地减少了小鼠IBD模型中的肠道炎症. 但CRAC通道抑制剂对肠上皮细胞的活力、分化和功能没有影响. 这表明在IBD中靶向CRAC通道治疗可以在不影响健康肠道上皮细胞的情况下特异性地减少炎症. 这为IBD治疗开辟了一种新的策略.

此外, 饮食中的钙对IBD的严重程度有独立影响^[154]. 低钙饮食会导致VD缺乏小鼠出现更严重的IBD^[155]. 膳食钙可改善人白细胞抗原B27转基因大鼠结肠炎的严重程度. 饮食中的钙有效地防止了炎症性肠病患者肠道通透性的增加, 减轻了腹泻^[156]. 钙对IBD的影响可能是由于膳食钙进入小肠后与小肠上端的磷酸盐结合形成不溶性的磷酸钙. 磷酸钙再与管腔中的胆汁酸和脂肪酸结合, 从而限制这些刺激性物质的溶解度, 减少其对结肠上皮细胞的损伤, 加强黏膜屏障^[157]. 还有研究表明膳食钙可以减少大鼠和人类肠道细菌或细菌抗原的移位, 预防食源性细菌病原体引起的肠道感染^[158-160].

钙敏感受体(calcium-sensing receptor, CaSR)是一种在钙稳态中发挥核心作用的G蛋白偶联受体^[161]. 肠道特异性敲低CaSR使小鼠更容易患DSS诱导的结肠炎^[162], 这似乎表明CaSR在肠道炎症中具有保护作用. 然而, Elajna等^[163]的研究发现了CaSR激动剂在小鼠结肠炎中的促炎作用. 其表现为血浆中黏液蛋白的减少和促炎细胞因子的增加. CaSR拮抗剂则能显著降低炎症评分, 减少炎症细胞浸润. 这些结果突出了CaSR在肠道炎症中前所未有的作用, 值得进一步研究探讨. 尽管如此, 膳食钙对IBD的有益作用在动物模型中已经得到证实^[156,163], 未来需要探索IBD中钙信号通路的变化, 为临床治疗和预防提供指导.

2.2 铁 铁作为人体必需的微量元素, 参与人体的许多生理过程, 包括氧气运输、能量产生和免疫调节等^[164]. 膳食铁有三种形式: 无机铁、血红蛋白和铁蛋白. 所有形式的铁吸收都发生在十二指肠和空肠上部^[165]. 缺铁(iron deficiency, ID)是世界上最常见的营养缺乏^[166], 也是IBD常见的肠外表现^[164]. IBD期间ID的发生是由于黏膜病变中反复肠出血导致的铁损失和炎症诱导的铁调素上调引起的铁吸收障碍^[167,168]. ID引起的缺铁性贫血(iron deficiency anemia, IDA)也是IBD的常见并发症^[169], 其患病率从门诊患者的16%到住院患者的68%不等^[71]. IDA是ID的一种相对较晚的表现, 会导致疲劳、头痛、眩晕、心动过速和劳力性呼吸困难等症状^[169]. 最近有研究强调了IBD患者中不伴有贫血的铁缺乏的高患病率^[18,166]. 不伴有贫血的IBD患者的ID与健康相关的生活质量非正常

化之间存在显著相关性. 在多因素分析中, ID是与健康相关生活质量非正常化相关的独立因素^[166]. 此外, 患有IBD的ID患者更有可能经历抑郁和疲劳, 但这些症状与炎症无关^[170]. 考虑到ID伴或不伴贫血引起的这些表现, ESPEN指南强烈建议将ID治疗加入IBD患者的临床营养治疗中^[12].

口服补铁是治疗缺铁的常用方法. 然而, 口服铁替代疗法耐受性差, 经常会引起胃肠道的不良反应, 包括恶心、胀气、腹泻、胃糜烂和肠道铁离子沉积等^[171]. 有研究指出, 从标准的200 ppm增加或减少口服铁浓度均会加重DSS诱导的小鼠结肠炎的临床和组织学严重程度^[172]. 在小鼠中, 低铁饮食改变了普雷沃氏菌科和卟啉单胞菌科^[173]家族的丰度. 未被吸收的铁在结肠中产生自由基^[174], 刺激一些细菌的生长, 并导致宿主被大肠杆菌等关键肠道病原体感染^[175-177]. 因此, 管腔内铁的低水平和高水平似乎都可能影响微生物群, 导致胃肠道副作用并加剧肠道炎症^[178]. Chen等^[179]研究了铁摄入量和血清铁水平与成人IBD和慢性腹泻症状的关系. 结果显示, 男性铁摄入量与慢性腹泻症状呈正相关, 而女性则不然. 铁摄入量或血清铁水平与IBD风险之间不存在显著关联. 铁摄入量与腹泻呈正相关的确切机制尚不清楚. 可能有以下几个方面: (1)补充铁可能增加革兰氏阴性菌的致病潜力, 并改变肠上皮界面的微生物群落^[180]; (2)铁可能通过形成攻击细胞膜、蛋白质和DNA的羟基自由基来产生氧化应激^[181]; (3)过量摄入铁可能通过超氧化物过量产生的破坏作用诱发肠道炎症, 即铁死亡^[181,182]. 铁死亡可能参与IBD的发病机制. Xu等^[183]于2020年首次报道了UC患者和UC小鼠模型发生铁死亡. Xu等^[184]随后报道, TNBS诱导的小鼠CD样结肠炎同样发生了铁死亡. 同时, 铁死亡特异性抑制剂Ferrostatin-1改善了TNBS诱导的小鼠结肠炎. 在DSS诱导的小鼠结肠炎中, 铁死亡抑制剂治疗降低了疾病活动评分并改善了结肠长度缩短, 这提示抑制铁死亡的有益作用^[183,185,186]. 尽管已经观察到各种铁死亡抑制剂在减轻结肠炎相关的组织损伤方面具有积极作用, 但其潜在的分子机制仍然难以捉摸, 进一步的分子机制研究对于鉴定更具选择性的铁死亡调节剂非常重要. 相比之下, 静脉注射铁疗法提供了一种有效的替代治疗选择. 因为它不会产生副作用, 而且更能有效的恢复患者的铁状态^[187], 但疾病活动性的变化与铁治疗方式无关^[188]. 此外, 最近的一项研究调查了腹腔内补铁对结肠炎的影响, 并表明腹腔内补铁可通过增强肠道屏障功能、减少CD4⁺T细胞浸润和抑制炎症反应来抑制DSS诱导的小鼠结肠炎的发展^[189]. 这一发现为我们提

供了一种治疗炎症性肠病ID的新方法, 但其安全性和有效性还需要进一步测试。

2.3 锌 锌是人体中含量第二丰富的微量元素, 主要在十二指肠远端和空肠近端的小肠中被吸收^[190]。锌对各种生理功能至关重要, 如生长、发育、抗氧化和免疫调节等^[191,192]。据报道, 世界上大约30%的人口患有锌缺乏症^[193]。锌缺乏会导致皮炎、食欲不振、伤口愈合障碍、血氨增加和性腺功能下降等疾病^[194]。同样, 缺锌在IBD患者中很常见, 其患病率在15%-40%之间^[195]。一项大型单中心队列研究发现与锌水平正常的个体相比, 伴有锌缺乏症的IBD患者的住院率、外科干预率和疾病相关并发症都有所增加^[196]。CD患者的血清锌水平与临床活动性指标Harvey-Bradshaw指数呈负相关^[197]。缺锌加重了TNBS/DSS诱导的实验性结肠炎^[198,199]。关于锌在IBD中的作用可能有几个方面。

首先, 锌可以减少促炎细胞的数量和促炎细胞因子的产生。锌通过影响STAT3信号通路抑制Th17的发育^[200], 并通过增强IL-1受体相关激酶4的磷酸化削弱与Th17相关的炎症反应^[201]。锌缺乏通过诱导巨噬细胞中白介素23p19的表达和激活Th17而加剧结肠炎^[198]。锌似乎也可以通过增加iTreg的数量参与调控效应T细胞的活性和免疫耐受^[202]。锌缺乏似乎会减少M2巨噬细胞的数量^[203]。因此, 锌似乎通过增加iTreg和M2巨噬细胞的数量来减弱IBD的炎症过程。Iwaya等^[199]报道, 饮食诱导的锌缺乏通过调节离体肠系膜白细胞中TNF- α 和肿瘤坏死因子受体1的表达, 加剧DSS诱导的大鼠实验性结肠炎。锌还能通过抑制NF- κ B信号通路下调促炎细胞因子(即IL-6和TNF- α)的表达^[71]。先前的研究表明, 健康志愿者的低锌饮食可能导致Th1细胞因子、IFN- γ 和IL-2的减少, 以及自然杀伤细胞的溶解活性降低^[204]。此外, 锌缺乏导致淋巴组织发育不良、自然杀伤细胞活性降低、B细胞和T细胞凋亡增加, 从而影响先天免疫、体液免疫和细胞免疫过程^[205], 增加炎症风险。

研究表明, 锌缺乏可能导致不同细胞和组织出现氧化应激。补充锌有助于预防氧化损伤^[206]。作为细胞抗氧化防御系统的一员, 锌通过诱导金属硫蛋白的合成、抑制烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶的活性和激活核因子红系2相关因子2通路, 在IBD中发挥抗氧化保护作用^[207]。同时, 锌可以降低活化巨噬细胞中诱导型一氧化氮合成酶的活性, 从而防止活性氧和镍离子的产生和预防细胞损伤^[208]。

此外, 缺锌还会破坏肠道黏膜屏障。一项研究表明^[209], 缺锌会破坏细胞间连接, 增加肠道通透性, 而补充锌则通过增强Caco-2细胞的分化和紧密连接蛋白ZO-1的表达来改善肠道屏障功能^[210]。锌缺乏还影响杯

状细胞的合成和黏液蛋白的分泌进而影响肠道黏液层的稳定性^[211]。肠道微生物群的生长和繁殖需要锌的参与。锌缺乏导致肠道微生物群多样性降低, 最终导致肠道微生态紊乱^[212]。简而言之, 缺锌增加了肠道屏障受损的风险, 使外源性抗原更容易直接接触肠道上皮细胞, 增加肠道感染的风险。同时, 锌缺乏引起肠道菌群失调和机体免疫失衡, 最终引起肠道炎症, 促进CD或UC的发生和发展。鉴于此, 提供足够水平的锌可能有助于更有效地治疗这种慢性疾病。锌缺乏症患者最初建议食用富含锌的食物, 如牡蛎、扇贝和肝脏等。当饮食治疗不足时, 日本实用指南建议对缺锌患者补锌, 剂量为成人50-100 mg/d, 儿童1-3 mg/kg/d。治疗期间需要监测不良反应和血清锌水平^[213]。

2.4 硒 硒是一种可作为催化剂和抗氧化剂的重要非金属微量元素^[214]。它通常以含硒蛋白的硒半胱氨酸形式存在于人体内^[215]。硒的主要膳食来源是面包和谷物、肉、鱼、蛋和牛奶/乳制品^[216], 也通常包含在各种维生素/矿物质补充剂中^[217,218]。据报道, IBD患者硒缺乏的患病率为30.9%^[219]。CD患者血清中的硒蛋白P水平显著降低^[220], 低硒水平也导致硒依赖性红细胞GPx活性下降^[221]。在IBD患者中, 异常低的硒水平与前列腺素E₂、IL-6和TNF- α 等促炎介质水平升高有关^[222]。硒缺乏加重了DSS诱导的小鼠结肠炎。与其他微量营养素不同, 硒缺乏可能在炎症性癌变中促进肿瘤的发展^[223]。补充硒还可以通过自噬和细胞凋亡途径减少肠道损伤的影响^[224,225]。有研究证明^[222], 硒通过与硒蛋白结合调节巨噬细胞中的花生四烯酸途径减少TNF- α 和前列腺素E₂的产生进而抑制炎症。在IBD中, 氧化应激可导致NF- κ B活化。LPS刺激巨噬细胞后补充硒可抑制NF- κ B的激活, 这可能得益于硒的抗氧化功能^[226,227]。Shi等^[228]证明, 两种含硒氨基酸—硒半胱氨酸和硒胱氨酸—通过降低小鼠体内ROS和丙二醛活性以及增加SOD和GPx活性, 显著改善DSS诱导的氧化应激减少肠黏膜损伤并通过降低促炎细胞因子(IL-1、MCP-1、IL-6和TNF- α)水平改善结肠炎症。

硒会影响肠道菌群。不同硒水平的饮食会影响大鼠的微生物组成^[229], 饮食硒会增加肠道微生物群的多样性。最近, 研究人员发现, 硒化的 α -D-1,6-提取物是一种有机硒化合物, 可以修复DSS改变的结肠炎小鼠的肠道菌群组成, 尤其是拟杆菌门、厚壁菌门、变形菌门和放线菌门。此外, 硒化的 α -D-1,6-提取物通过促进紧密连接蛋白ZO-1和闭塞蛋白的表达来保护结肠黏膜屏障^[230]。基于此, 在IBD患者膳食中补充硒似乎是一种有效的治疗方法, 但目前相关的临床研究尚处于初步阶段, 因此需要进一步的随机临床试验来评估硒缺乏对活动期和静

止期IBD的短期和长期影响。

2.5 镁 镁对人体健康至关重要, 它参与了人体的多种生理过程, 包括酶促过程、磷酸化、蛋白质合成等。人体中的镁主要来自饮食摄入^[231]。它在肠道中通过两种不同的方式被吸收: 一种是在小肠中, 由电化学梯度驱动; 另一种是盲肠和结肠中的跨细胞转运[如瞬时受体电位通道6(transient receptor potential melastatin 6, TRPM6)]^[231]。镁缺乏似乎与多种炎症驱动的慢性疾病的发展和维持有关, 如糖尿病、代谢综合征、心血管疾病和癌症^[232]。镁摄入量不足(<250 Mg/d)导致血清镁浓度降低[≤0.75 mM]和血清CRP升高^[232]。相反, 补充镁会降低炎症个体的CRP水平^[233]。IBD患者镁缺乏的患病率在13%-88%之间^[13]。Trapani等^[234]报道了IBD患者严重的镁缺乏, 且血清镁水平与疾病活动性呈负相关。早发性IBD儿童最常见的微量营养素缺乏症从高到低是镁、血清铁、VD、锌和钙^[235]。然而, 有人认为血清镁水平并不一定代表全身镁状况^[236]。毛发沉积可以反映更准确的全身镁状况, 从而更好地检测缺镁人群^[237]。最近, 一项大型单中心前瞻性队列研究通过测量头发中的镁浓度评估IBD患者的镁水平。结果显示, 与健康对照组相比, IBD组的头发镁浓度显著降低^[238]。研究发现, 在结肠炎小鼠模型中, DSS处理通过TNF- α 在信使核糖核酸和蛋白质水平上显著降低TRPM6的表达^[234]。TRPM6在肠道中是维持系统镁稳态所必需的, 其功能不能被其他离子通道取代^[239]。DSS结肠炎中TRPM6的下调严重影响肠道镁的吸收并加剧肠道炎症。补充镁减弱了TNF- α 对TRPM6表达的影响, 这可以解释肠道炎症中镁缺乏的现象^[234]。

膳食镁还通过调节肠道菌群来减轻实验性小鼠结肠炎, 因为补充镁会增加参与肠道健康和代谢稳态的细菌丰度^[240]。异甘草酸镁是甘草酸的镁衍生物, 临床上常用于治疗肝病^[241]。它被发现可显著抑制免疫细胞(CD45⁺、CD4⁺、F4/80⁺)的浸润和促炎细胞因子(IL-1 β 、IL-6、IL-17、IFN- γ 和TNF- α)的产生, 以缓解DSS诱导的急/慢性结肠炎, 还可以显著减轻结肠纤维化和降低ROS水平, 以减少肠道屏障的破坏^[242]。此外, 镁还可以修复上皮的炎症损伤^[243]。上述动物实验表明, 补充镁可能是一种安全可行的减少炎症和恢复正常肠道黏膜功能的策略。未来还需要更多的临床研究来探索镁在IBD中的具体作用, 并为临床实践提供指导。

2.6 铜 铜是酶和电子转运蛋白的基本辅助因子。这些酶和电子转运蛋白是抗氧化剂、神经递质、组胺代谢、氧化磷酸化和铁转运所必需的^[244]。由于铜大量储存在肝脏、肌肉和骨骼中, 其缺乏症非常罕见^[13]。各种研究报告了IBD患者和健康人血清铜浓度的差异。挪威的一

项病例对照研究发现, IBD患者的血清铜水平高于对照组^[245]。另一项来自伊朗的研究发现, IBD患者和对照组之间的铜浓度没有差异^[208]。最近的一项病例对照研究报告称, IBD患者在诊断时血清铜水平低于对照组^[246]。这些差异可能是由不同程度的疾病严重程度引起的, 但具体原因仍有待探索。据报道, 在急性期反应期间, 血清铜浓度增加^[247]。炎症可能会增加铜水平, 全身炎症与血清中高铜水平之间存在相关性。高CRP是高铜水平的预测因子^[15,248]。血清铜浓度升高也会导致结肠黏膜中自由基的产生, 导致IBD炎症的持续循环^[249,250]。此外, 铜作为SOD的一种成分, 可能有助于降低IBD的氧化应激^[208]。IBD患者血清铜水平的变化与发病机制之间的关系尚不清楚, 但其与炎症反应标志物的关系可能使其成为IBD患者炎症过程的潜在标志物。

2.7 锰 锰是正常细胞功能和生理过程所需的必需微量营养素, 在新陈代谢、骨骼生长、酶活性和免疫反应中发挥重要作用^[251]。当供应水平超过生理需求时, 锰可能是有毒的。在饮食中添加过量的锰可能导致自由基的产生、抗氧化酶的失活、免疫反应的损伤以及出现影响其他微量元素生物利用度的拮抗作用^[252]。锰缺乏会加重DSS诱导的小鼠结肠炎。即使没有DSS处理, 单独的膳食锰缺乏也会破坏肠道紧密连接, 从而增加肠道通透性^[253]。这提示锰在维持肠道屏障方面的作用。然而, 锰在肠道稳态中的进一步作用仍然未知, 其对IBD的贡献仍有待探索。

2.8 其他 除了上述矿物质外, 人体必需的常量或微量元素还有钾、碘、钼、钴、铬等。但目前关于这些元素和IBD的研究很少。已知钼具有良好的ROS清除能力, 可通过降低小鼠的ROS水平来抑制NF- κ B信号通路, 从而缓解小鼠结肠炎^[254]。铬是NF- κ B抑制剂家族的一员。补充铬改善了实验性结肠炎的组织学表现, 提高IL-10水平的同时降低了TNF- α 和IFN- γ 的水平^[248]。未来仍需要大量的动物和临床研究来探索这些元素在IBD中的作用, 为临床治疗提供更多指导。

3 结论和未来展望

近年来, 微量营养素因其对人体的广泛生理作用而日益受到关注。有人认为, 微量营养素在多种疾病中发挥着重要作用, 如IBD、肝硬化等。然而, 微量营养素在IBD中的作用及其具体机制尚不清楚, 因此需要全面研究。本文首先介绍了不同种类微量营养素的基本知识, 包括它们的定义、组成、来源、生理功能和活性形式。接下来, 我们系统全面地阐明了这些微量营养素在IBD基础实验和临床实践中的作用。我们还讨论了微量营养素缺乏对IBD患者的不良影响。就一些广泛研究的微量营养素而

言, 我们强调了这些元素在IBD中发挥作用的具体机制, 包括调节免疫反应、减少氧化应激、改善肠道微生物群和维持肠道屏障功能。总之, 我们得出的结论是, 有必要监测IBD患者的微量营养素状况, 并根据缺乏情况及时补充。

尽管已有大量研究证明微量营养素在IBD中的重要作用, 但仍存在一些疑问。首先, 基础研究与临床实践之间存在巨大差距, 这可能是因为缺乏足够的研究来探索微量营养素在IBD中的作用。其次, 一些微量营养素如VB12、叶酸、VD、铁和钙的作用已经得到了很好的证明^[69,75,156,163], 但其他微量营养素的类似研究很少, 仅限于小规模研究。此外, 关于这些微量营养素治疗的安全性 and 有效性的研究没有得到充分的讨论和探索, 阻碍了其在IBD甚至其他相关疾病中的应用。

总之, 我们有必要充分认识到不同微量营养素在IBD中的重要作用, 并进一步进行充分的研究, 以探究其背后的深层机制。此外, 未来仍需要进行大规模的循证临床研究, 以揭示微量营养素缺乏对不同人群的不良影响和预后, 并确定在IBD中补充这些元素的适当剂量。

4 参考文献

- 1 Inflammatory Bowel Disease Group, Chinese Society of Gastroenterology, Chinese Medical Association. Chinese consensus on diagnosis and treatment in inflammatory bowel disease (2018, Beijing). *J Dig Dis* 2021; 22: 298-317 [PMID: 33905603 DOI: 10.1111/1751-2980.12994]
- 2 Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. *Lancet* 2017; 389: 1756-1770 [PMID: 27914657 DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32126-2]
- 3 Goh J, O'Morain CA. Review article: nutrition and adult inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 307-320 [PMID: 12562443 DOI: 10.1046/j.1365-2036.2003.01482.x]
- 4 Scaldaferrri F, Pizzoferrato M, Lopetuso LR, Musca T, Ingravalle F, Sicignano LL, Mentella M, Miggiano G, Mele MC, Gaetani E, Graziani C, Petito V, Cammarota G, Marzetti E, Martone A, Landi F, Gasbarrini A. Nutrition and IBD: Malnutrition and/or Sarcopenia? A Practical Guide. *Gastroenterol Res Pract* 2017; 2017: 8646495 [PMID: 28127306 DOI: 10.1155/2017/8646495]
- 5 Donnellan CF, Yann LH, Lal S. Nutritional management of Crohn's disease. *Therap Adv Gastroenterol* 2013; 6: 231-242 [PMID: 23634187 DOI: 10.1177/1756283X13477715]
- 6 Singh A, Midha V, Mahajan R, Verma S, Kakkar C, Grover J, Singh D, Kaur R, Masih A, Bansal N, Wall C, Sood A. Evaluation of Nutritional Characteristics Reveals Similar Prevalence of Malnutrition in Patients with Ulcerative Colitis and Crohn's Disease. *Dig Dis Sci* 2023; 68: 580-595 [PMID: 36064826 DOI: 10.1007/s10620-022-07652-z]
- 7 O'Sullivan M. Symposium on 'The challenge of translating nutrition research into public health nutrition'. Session 3: Joint Nutrition Society and Irish Nutrition and Dietetic Institute Symposium on 'Nutrition and autoimmune disease'. *Nutrition in Crohn's disease. Proc Nutr Soc* 2009; 68: 127-134 [PMID: 19208269 DOI: 10.1017/S0029665109001025]
- 8 Curtis LJ, Bernier P, Jeejeebhoy K, Allard J, Duerksen D, Gramlich L, Laporte M, Keller HH. Costs of hospital malnutrition. *Clin Nutr* 2017; 36: 1391-1396 [PMID: 27765524 DOI: 10.1016/j.clnu.2016.09.009]
- 9 Jensen GL, Cederholm T, Correia MITD, Gonzalez MC, Fukushima R, Higashiguchi T, de Baptista GA, Barazzoni R, Blaauw R, Coats AJ, Crivelli A, Evans DC, Gramlich L, Fuchs-Tarlovsky V, Keller H, Llido L, Malone A, Mogensen KM, Morley JE, Muscaritoli M, Nyulasi I, Pirlich M, Pisprasert V, de van der Schueren M, Siltharm S, Singer P, Tappenden KA, Velasco N, Waitzberg DL, Yamwong P, Yu J, Compher C, Van Gossum A. GLIM Criteria for the Diagnosis of Malnutrition: A Consensus Report From the Global Clinical Nutrition Community. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2019; 43: 32-40 [PMID: 30175461 DOI: 10.1002/jpen.1440]
- 10 Park YE, Park SJ, Park JJ, Cheon JH, Kim T, Kim WH. Incidence and risk factors of micronutrient deficiency in patients with IBD and intestinal Behçet's disease: folate, vitamin B12, 25-OH-vitamin D, and ferritin. *BMC Gastroenterol* 2021; 21: 32 [PMID: 33478396 DOI: 10.1186/s12876-021-01609-8]
- 11 Li X, Hu Y, Shi X, Zhu X, Liu F. Prevalence and relevant factors of micronutrient deficiencies in hospitalized patients with inflammatory bowel disease. *Nutrition* 2022; 99-100: 111671 [PMID: 35551017 DOI: 10.1016/j.nut.2022.111671]
- 12 Forbes A, Escher J, Hébuterne X, Kłęk S, Krznaric Z, Schneider S, Shamir R, Stadelova K, Wierdsma N, Wiskin AE, Bischoff SC. ESPEN guideline: Clinical nutrition in inflammatory bowel disease. *Clin Nutr* 2017; 36: 321-347 [PMID: 28131521 DOI: 10.1016/j.clnu.2016.12.027]
- 13 Hwang C, Ross V, Mahadevan U. Micronutrient deficiencies in inflammatory bowel disease: from A to zinc. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 1961-1981 [PMID: 22488830 DOI: 10.1002/ibd.22906]
- 14 Massironi S, Rossi RE, Cavalcoli FA, Della Valle S, Fraquelli M, Conte D. Nutritional deficiencies in inflammatory bowel disease: therapeutic approaches. *Clin Nutr* 2013; 32: 904-910 [PMID: 23602613 DOI: 10.1016/j.clnu.2013.03.020]
- 15 MacMaster MJ, Damianopoulou S, Thomson C, Talwar D, Stefanowicz F, Catchpole A, Gerasimidis K, Gaya DR. A prospective analysis of micronutrient status in quiescent inflammatory bowel disease. *Clin Nutr* 2021; 40: 327-331 [PMID: 32517876 DOI: 10.1016/j.clnu.2020.05.010]
- 16 Borren NZ, van der Woude CJ, Ananthakrishnan AN. Fatigue in IBD: epidemiology, pathophysiology and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019; 16: 247-259 [PMID: 30531816 DOI: 10.1038/s41575-018-0091-9]
- 17 Valvano M, Magistroni M, Mancusi A, D'Ascenzo D, Longo S, Stefanelli G, Vernia F, Viscido A, Necozione S, Latella G. The Usefulness of Serum Vitamin D Levels in the Assessment of IBD Activity and Response to Biologics. *Nutrients* 2021; 13 [PMID: 33499406 DOI: 10.3390/nu13020323]
- 18 González Alayón C, Pedrajas Crespo C, Marín Pedrosa S, Benítez JM, Iglesias Flores E, Salgueiro Rodríguez I, Medina Medina R, García-Sánchez V. Prevalence of iron deficiency without anaemia in inflammatory bowel disease and impact on health-related quality of life. *Gastroenterol Hepatol* 2018; 41: 22-29 [PMID: 28899570 DOI: 10.1016/j.gastrohep.2017.07.011]
- 19 Gubatan J, Chou ND, Nielsen OH, Moss AC. Systematic review with meta-analysis: association of vitamin D status with clinical outcomes in adult patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2019; 50: 1146-1158 [PMID: 31647134 DOI: 10.1111/apt.15506]
- 20 Honarbakhsh M, Malta K, Ericsson A, Holloway C, Kim YK, Hammerling U, Quadro L. β -carotene improves fecal dysbiosis and intestinal dysfunctions in a mouse model of vitamin A deficiency. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids* 2022; 1867: 159122 [PMID: 35158041 DOI: 10.1016/j.bbalip.2022.159122]
- 21 Debelo H, Novotny JA, Ferruzzi MG. Vitamin A. *Adv Nutr* 2017; 8: 992-994 [PMID: 29141980 DOI: 10.3945/an.116.014720]

- 22 Reboul E. Absorption of vitamin A and carotenoids by the enterocyte: focus on transport proteins. *Nutrients* 2013; 5: 3563-3581 [PMID: 24036530 DOI: 10.3390/nu5093563]
- 23 Fabisiak N, Fabisiak A, Watala C, Fichna J. Fat-soluble Vitamin Deficiencies and Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Gastroenterol* 2017; 51: 878-889 [PMID: 28858940 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000911]
- 24 Mucida D, Park Y, Kim G, Turovskaya O, Scott I, Kronenberg M, Cheroutre H. Reciprocal TH17 and regulatory T cell differentiation mediated by retinoic acid. *Science* 2007; 317: 256-260 [PMID: 17569825 DOI: 10.1126/science.1145697]
- 25 Elias KM, Laurence A, Davidson TS, Stephens G, Kanno Y, Shevach EM, O'Shea JJ. Retinoic acid inhibits Th17 polarization and enhances FoxP3 expression through a Stat-3/Stat-5 independent signaling pathway. *Blood* 2008; 111: 1013-1020 [PMID: 17951529 DOI: 10.1182/blood-2007-06-096438]
- 26 Bai A, Lu N, Guo Y, Liu Z, Chen J, Peng Z. All-trans retinoic acid down-regulates inflammatory responses by shifting the Treg/Th17 profile in human ulcerative and murine colitis. *J Leukoc Biol* 2009; 86: 959-969 [PMID: 19477911 DOI: 10.1189/jlb.0109006]
- 27 Maciel AA, Oriá RB, Braga-Neto MB, Braga AB, Carvalho EB, Lucena HB, Brito GA, Guerrant RL, Lima AA. Role of retinol in protecting epithelial cell damage induced by *Clostridium difficile* toxin A. *Toxicon* 2007; 50: 1027-1040 [PMID: 17825865 DOI: 10.1016/j.toxicon.2007.07.010]
- 28 Li Y, Gao Y, Cui T, Yang T, Liu L, Li T, Chen J. Retinoic Acid Facilitates Toll-Like Receptor 4 Expression to Improve Intestinal Barrier Function through Retinoic Acid Receptor Beta. *Cell Physiol Biochem* 2017; 42: 1390-1406 [PMID: 28715808 DOI: 10.1159/000479203]
- 29 He C, Deng J, Hu X, Zhou S, Wu J, Xiao D, Darko KO, Huang Y, Tao T, Peng M, Wang Z, Yang X. Vitamin A inhibits the action of LPS on the intestinal epithelial barrier function and tight junction proteins. *Food Funct* 2019; 10: 1235-1242 [PMID: 30747184 DOI: 10.1039/c8fo01123k]
- 30 Amit-Romach E, Uni Z, Cheled S, Berkovich Z, Reifen R. Bacterial population and innate immunity-related genes in rat gastrointestinal tract are altered by vitamin A-deficient diet. *J Nutr Biochem* 2009; 20: 70-77 [PMID: 18495461 DOI: 10.1016/j.jnutbio.2008.01.002]
- 31 Priyamvada S, Anbazhagan AN, Gujral T, Borthakur A, Saksena S, Gill RK, Alrefai WA, Dudeja PK. All-trans-retinoic Acid Increases SLC26A3 DRA (Down-regulated in Adenoma) Expression in Intestinal Epithelial Cells via HNF-1 β . *J Biol Chem* 2015; 290: 15066-15077 [PMID: 25887398 DOI: 10.1074/jbc.M114.566356]
- 32 Höglund P, Haila S, Socha J, Tomaszewski L, Saarialho-Kere U, Karjalainen-Lindsberg ML, Airola K, Holmberg C, de la Chapelle A, Kere J. Mutations of the Down-regulated in adenoma (DRA) gene cause congenital chloride diarrhoea. *Nat Genet* 1996; 14: 316-319 [PMID: 8896562 DOI: 10.1038/ng1196-316]
- 33 Wedenoja S, Pekansaari E, Höglund P, Mäkelä S, Holmberg C, Kere J. Update on SLC26A3 mutations in congenital chloride diarrhea. *Hum Mutat* 2011; 32: 715-722 [PMID: 21394828 DOI: 10.1002/humu.21498]
- 34 Fischer Walker CL, Black RE. Micronutrients and diarrheal disease. *Clin Infect Dis* 2007; 45 Suppl 1: S73-S77 [PMID: 17582575 DOI: 10.1086/518152]
- 35 Priyamvada S, Anbazhagan AN, Kumar A, Chatterjee I, Borthakur A, Saksena S, Gill RK, Alrefai WA, Dudeja PK. All-trans Retinoic Acid Counteracts Diarrhea and Inhibition of Downregulated in Adenoma Expression in Gut Inflammation. *Inflamm Bowel Dis* 2020; 26: 534-545 [PMID: 31634391 DOI: 10.1093/ibd/izz249]
- 36 Wright JP, Mee AS, Parfitt A, Marks IN, Burns DG, Sherman M, Tigler-Wybrandt N, Isaacs S. Vitamin A therapy in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1985; 88: 512-514 [PMID: 3965341 DOI: 10.1016/0016-5085(85)90514-1]
- 37 Norrby S, Sjö Dahl R, Tagesson C. Ineffectiveness of vitamin A therapy in severe Crohn's disease. *Acta Chir Scand* 1985; 151: 465-468 [PMID: 3901639]
- 38 Crockett SD, Gulati A, Sandler RS, Kappelman MD. A causal association between isotretinoin and inflammatory bowel disease has yet to be established. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2387-2393 [PMID: 19806085 DOI: 10.1038/ajg.2009.334]
- 39 Shale M, Kaplan GG, Panaccione R, Ghosh S. Isotretinoin and intestinal inflammation: what gastroenterologists need to know. *Gut* 2009; 58: 737-741 [PMID: 19433589 DOI: 10.1136/gut.2008.170530]
- 40 Oehlers SH, Flores MV, Hall CJ, Crosier KE, Crosier PS. Retinoic acid suppresses intestinal mucus production and exacerbates experimental enterocolitis. *Dis Model Mech* 2012; 5: 457-467 [PMID: 22563081 DOI: 10.1242/dmm.009365]
- 41 Kridin K, Ludwig RJ. Isotretinoin and the risk of inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome: A large-scale global study. *J Am Acad Dermatol* 2023; 88: 824-830 [PMID: 36529376 DOI: 10.1016/j.jaad.2022.12.015]
- 42 Liu Z, Farkas P, Wang K, Kohli MO, Fitzpatrick TB. B vitamin supply in plants and humans: the importance of vitamin homeostasis. *Plant J* 2022; 111: 662-682 [PMID: 35673947 DOI: 10.1111/tjp.15859]
- 43 Peterson CT, Rodionov DA, Osterman AL, Peterson SN. B Vitamins and Their Role in Immune Regulation and Cancer. *Nutrients* 2020; 12 [PMID: 33158037 DOI: 10.3390/nu12113380]
- 44 Sauve AA. NAD⁺ and vitamin B3: from metabolism to therapies. *J Pharmacol Exp Ther* 2008; 324: 883-893 [PMID: 18165311 DOI: 10.1124/jpet.107.120758]
- 45 Nikas IP, Paschou SA, Ryu HS. The Role of Nicotinamide in Cancer Chemoprevention and Therapy. *Biomolecules* 2020; 10 [PMID: 32245130 DOI: 10.3390/biom10030477]
- 46 Song WL, FitzGerald GA. Niacin, an old drug with a new twist. *J Lipid Res* 2013; 54: 2586-2594 [PMID: 23948546 DOI: 10.1194/jlr.R040592]
- 47 Forbat E, Al-Niaimi F, Ali FR. Use of nicotinamide in dermatology. *Clin Exp Dermatol* 2017; 42: 137-144 [PMID: 28052374 DOI: 10.1111/ced.13021]
- 48 Maiese K, Chong ZZ, Hou J, Shang YC. The vitamin nicotinamide: translating nutrition into clinical care. *Molecules* 2009; 14: 3446-3485 [PMID: 19783937 DOI: 10.3390/molecules14093446]
- 49 Kyme P, Thoennissen NH, Tseng CW, Thoennissen GB, Wolf AJ, Shimada K, Krug UO, Lee K, Müller-Tidow C, Berdel WE, Hardy WD, Gombart AF, Koeffler HP, Liu GY. C/EBP ϵ mediates nicotinamide-enhanced clearance of *Staphylococcus aureus* in mice. *J Clin Invest* 2012; 122: 3316-3329 [PMID: 22922257 DOI: 10.1172/JCI62070]
- 50 Bettenworth D, Nowacki TM, Ross M, Kyme P, Schwambach D, Kerstiens L, Thoennissen GB, Bokemeyer C, Hengst K, Berdel WE, Heidemann J, Thoennissen NH. Nicotinamide treatment ameliorates the course of experimental colitis mediated by enhanced neutrophil-specific antibacterial clearance. *Mol Nutr Food Res* 2014; 58: 1474-1490 [PMID: 24764203 DOI: 10.1002/mnfr.201300818]
- 51 Li J, Kong D, Wang Q, Wu W, Tang Y, Bai T, Guo L, Wei L, Zhang Q, Yu Y, Qian Y, Zuo S, Liu G, Liu Q, Wu S, Zang Y, Zhu Q, Jia D, Wang Y, Yao W, Ji Y, Yin H, Nakamura M, Lazarus M, Breyer RM, Wang L, Yu Y. Niacin ameliorates ulcerative colitis via prostaglandin D(2)-mediated D prostanoid receptor 1 activation. *EMBO Mol Med* 2017; 9: 571-588 [PMID: 28341703 DOI: 10.15252/emmm.201606987]

- 52 Bender DA. Novel functions of vitamin B6. *Proc Nutr Soc* 1994; 53: 625-630 [PMID: 7886061 DOI: 10.1079/pns19940071]
- 53 Ueland PM, McCann A, Midttun Ø, Ulvik A. Inflammation, vitamin B6 and related pathways. *Mol Aspects Med* 2017; 53: 10-27 [PMID: 27593095 DOI: 10.1016/j.mam.2016.08.001]
- 54 Saibeni S, Cattaneo M, Vecchi M, Zighetti ML, Lecchi A, Lombardi R, Meucci G, Spina L, de Franchis R. Low vitamin B(6) plasma levels, a risk factor for thrombosis, in inflammatory bowel disease: role of inflammation and correlation with acute phase reactants. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 112-117 [PMID: 12526945 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2003.07160.x]
- 55 Vagianos K, Bernstein CN. Homocysteinemia and B vitamin status among adult patients with inflammatory bowel disease: a one-year prospective follow-up study. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 718-724 [PMID: 21604334 DOI: 10.1002/ibd.21785]
- 56 Benight NM, Stoll B, Chacko S, da Silva VR, Marini JC, Gregory JF 3rd, Stabler SP, Burrin DG. B-vitamin deficiency is protective against DSS-induced colitis in mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2011; 301: G249-G259 [PMID: 21596995 DOI: 10.1152/ajpgi.00076.2011]
- 57 Selhub J, Byun A, Liu Z, Mason JB, Bronson RT, Crott JW. Dietary vitamin B6 intake modulates colonic inflammation in the IL10^{-/-} model of inflammatory bowel disease. *J Nutr Biochem* 2013; 24: 2138-2143 [PMID: 24183308 DOI: 10.1016/j.jnutbio.2013.08.005]
- 58 Yang JC, Jacobs JP, Hwang M, Sabui S, Liang F, Said HM, Skupsky J. Biotin Deficiency Induces Intestinal Dysbiosis Associated with an Inflammatory Bowel Disease-like Phenotype. *Nutrients* 2023; 15 [PMID: 36678135 DOI: 10.3390/nu15020264]
- 59 Lipner SR. Rethinking biotin therapy for hair, nail, and skin disorders. *J Am Acad Dermatol* 2018; 78: 1236-1238 [PMID: 29438761 DOI: 10.1016/j.jaad.2018.02.018]
- 60 Said HM. Water-soluble vitamins. *World Rev Nutr Diet* 2015; 111: 30-37 [PMID: 25418386 DOI: 10.1159/000362294]
- 61 Bowman BB, Rosenberg IH. Biotin absorption by distal rat intestine. *J Nutr* 1987; 117: 2121-2126 [PMID: 3694289 DOI: 10.1093/jn/117.12.2121]
- 62 Sabui S, Skupsky J, Kapadia R, Cogburn K, Lambrecht NW, Agrawal A, Said HM. Tamoxifen-induced, intestinal-specific deletion of Slc5a6 in adult mice leads to spontaneous inflammation: involvement of NF-κB, NLRP3, and gut microbiota. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2019; 317: G518-G530 [PMID: 31369292 DOI: 10.1152/ajpgi.00172.2019]
- 63 Skupsky J, Sabui S, Hwang M, Nakasaki M, Cahalan MD, Said HM. Biotin Supplementation Ameliorates Murine Colitis by Preventing NF-κB Activation. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2020; 9: 557-567 [PMID: 31786364 DOI: 10.1016/j.jcmgh.2019.11.011]
- 64 Lyon P, Strippoli V, Fang B, Cimmino L. B Vitamins and One-Carbon Metabolism: Implications in Human Health and Disease. *Nutrients* 2020; 12 [PMID: 32961717 DOI: 10.3390/nu12092867]
- 65 Huang S, Ma J, Zhu M, Ran Z. Status of serum vitamin B(12) and folate in patients with inflammatory bowel disease in China. *Intest Res* 2017; 15: 103-108 [PMID: 28239320 DOI: 10.5217/ir.2017.15.1.103]
- 66 Rempel J, Grover K, El-Matary W. Micronutrient Deficiencies and Anemia in Children with Inflammatory Bowel Disease. *Nutrients* 2021; 13 [PMID: 33467587 DOI: 10.3390/nu13010236]
- 67 Yakut M, Ustün Y, Kabaçam G, Soykan I. Serum vitamin B12 and folate status in patients with inflammatory bowel diseases. *Eur J Intern Med* 2010; 21: 320-323 [PMID: 20603044 DOI: 10.1016/j.ejim.2010.05.007]
- 68 Battat R, Kopylov U, Szilagyi A, Saxena A, Rosenblatt DS, Warner M, Bessissow T, Seidman E, Bitton A. Vitamin B12 deficiency in inflammatory bowel disease: prevalence, risk factors, evaluation, and management. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 1120-1128 [PMID: 24739632 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000024]
- 69 Ratajczak AE, Szymczak-Tomczak A, Rychter AM, Zawada A, Dobrowolska A, Krela-Kaźmierczak I. Does Folic Acid Protect Patients with Inflammatory Bowel Disease from Complications? *Nutrients* 2021; 13 [PMID: 34836291 DOI: 10.3390/nu13114036]
- 70 Pan Y, Liu Y, Guo H, Jabir MS, Liu X, Cui W, Li D. Associations between Folate and Vitamin B12 Levels and Inflammatory Bowel Disease: A Meta-Analysis. *Nutrients* 2017; 9 [PMID: 28406440 DOI: 10.3390/nu9040382]
- 71 Kilby K, Mathias H, Boisvenue L, Heisler C, Jones JL. Micronutrient Absorption and Related Outcomes in People with Inflammatory Bowel Disease: A Review. *Nutrients* 2019; 11 [PMID: 31226828 DOI: 10.3390/nu11061388]
- 72 Leddin D, Tamim H, Levy AR. Is folate involved in the pathogenesis of inflammatory bowel disease? *Med Hypotheses* 2013; 81: 940-941 [PMID: 24045091 DOI: 10.1016/j.mehy.2013.08.025]
- 73 Chen M, Peyrin-Biroulet L, George A, Coste F, Bressenot A, Bossenmeyer-Pourie C, Alberto JM, Xia B, Namour B, Guéant JL. Methyl deficient diet aggravates experimental colitis in rats. *J Cell Mol Med* 2011; 15: 2486-2497 [PMID: 21199330 DOI: 10.1111/j.1582-4934.2010.01252.x]
- 74 Zhu S, Li J, Bing Y, Yan W, Zhu Y, Xia B, Chen M. Diet-Induced Hyperhomocysteinaemia Increases Intestinal Inflammation in an Animal Model of Colitis. *J Crohns Colitis* 2015; 9: 708-719 [PMID: 26071411 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjv094]
- 75 Gao X, Li J, Chen M. Effect of Homocysteine on the Differentiation of CD4(+) T Cells into Th17 Cells. *Dig Dis Sci* 2018; 63: 3339-3347 [PMID: 29974377 DOI: 10.1007/s10620-018-5177-2]
- 76 Yamaguchi T, Hirota K, Nagahama K, Ohkawa K, Takahashi T, Nomura T, Sakaguchi S. Control of immune responses by antigen-specific regulatory T cells expressing the folate receptor. *Immunity* 2007; 27: 145-159 [PMID: 17613255 DOI: 10.1016/j.immuni.2007.04.017]
- 77 Martín-Masot R, Nestares MT, Diaz-Castro J, López-Aliaga I, Alférez MJM, Moreno-Fernandez J, Maldonado J. Multifactorial Etiology of Anemia in Celiac Disease and Effect of Gluten-Free Diet: A Comprehensive Review. *Nutrients* 2019; 11 [PMID: 31652803 DOI: 10.3390/nu11112557]
- 78 Said HM. Intestinal absorption of water-soluble vitamins in health and disease. *Biochem J* 2011; 437: 357-372 [PMID: 21749321 DOI: 10.1042/BJ20110326]
- 79 Sorice A, Guerriero E, Capone F, Colonna G, Castello G, Costantini S. Ascorbic acid: its role in immune system and chronic inflammation diseases. *Mini Rev Med Chem* 2014; 14: 444-452 [PMID: 24766384 DOI: 10.2174/1389557514666140428112602]
- 80 Gallie DR. The role of L-ascorbic acid recycling in responding to environmental stress and in promoting plant growth. *J Exp Bot* 2013; 64: 433-443 [PMID: 23162122 DOI: 10.1093/jxb/ers330]
- 81 Kang JS, Kim HN, Jung DJ, Kim JE, Mun GH, Kim YS, Cho D, Shin DH, Hwang YI, Lee WJ. Regulation of UVB-induced IL-8 and MCP-1 production in skin keratinocytes by increasing vitamin C uptake via the redistribution of SVCT-1 from the cytosol to the membrane. *J Invest Dermatol* 2007; 127: 698-706 [PMID: 17008880 DOI: 10.1038/sj.jid.5700572]
- 82 Koekkoek WA, van Zanten AR. Antioxidant Vitamins and Trace Elements in Critical Illness. *Nutr Clin Pract* 2016; 31: 457-474 [PMID: 27312081 DOI: 10.1177/0884533616653832]

- 83 Fowler AA 3rd, Syed AA, Knowlson S, Sculthorpe R, Farthing D, DeWilde C, Farthing CA, Larus TL, Martin E, Brophy DF, Gupta S; Medical Respiratory Intensive Care Unit Nursing, Fisher BJ, Natarajan R. Phase I safety trial of intravenous ascorbic acid in patients with severe sepsis. *J Transl Med* 2014; 12: 32 [PMID: 24484547 DOI: 10.1186/1479-5876-12-32]
- 84 Cox SR, Clarke H, O'Keeffe M, Dubois P, Irving PM, Lindsay JO, Whelan K. Nutrient, Fibre, and FODMAP Intakes and Food-related Quality of Life in Patients with Inflammatory Bowel Disease, and Their Relationship with Gastrointestinal Symptoms of Differing Aetiologies. *J Crohns Colitis* 2021; 15: 2041-2053 [PMID: 34216206 DOI: 10.1093/ecco-jcc/ijab116]
- 85 Hengstlermann S, Valentini L, Schaper L, Buning C, Koernicke T, Maritschnegg M, Buhner S, Tillinger W, Regano N, Guglielmi F, Winklhofer-Roob BM, Lochs H. Altered status of antioxidant vitamins and fatty acids in patients with inactive inflammatory bowel disease. *Clin Nutr* 2008; 27: 571-578 [PMID: 18316141 DOI: 10.1016/j.clnu.2008.01.007]
- 86 Corpe CP, Tu H, Eck P, Wang J, Faulhaber-Walter R, Schnerrmann J, Margolis S, Padayatty S, Sun H, Wang Y, Nussbaum RL, Espey MG, Levine M. Vitamin C transporter Slc23a1 links renal reabsorption, vitamin C tissue accumulation, and perinatal survival in mice. *J Clin Invest* 2010; 120: 1069-1083 [PMID: 20200446 DOI: 10.1172/JCI39191]
- 87 Amir Shaghaghi M, Bernstein CN, Serrano León A, El-Gabalawy H, Eck P. Polymorphisms in the sodium-dependent ascorbate transporter gene SLC23A1 are associated with susceptibility to Crohn disease. *Am J Clin Nutr* 2014; 99: 378-383 [PMID: 24284447 DOI: 10.3945/ajcn.113.068015]
- 88 Amir Shaghaghi M, Zhouyao H, Tu H, El-Gabalawy H, Crow GH, Levine M, Bernstein CN, Eck P. The SLC2A14 gene, encoding the novel glucose/dehydroascorbate transporter GLUT14, is associated with inflammatory bowel disease. *Am J Clin Nutr* 2017; 106: 1508-1513 [PMID: 28971850 DOI: 10.3945/ajcn.116.147603]
- 89 Yan H, Wang H, Zhang X, Li X, Yu J. Ascorbic acid ameliorates oxidative stress and inflammation in dextran sulfate sodium-induced ulcerative colitis in mice. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 20245-20253 [PMID: 26884937]
- 90 Jo H, Lee D, Go C, Jang Y, Chu N, Bae S, Kang D, Im JP, Kim Y, Kang JS. Preventive Effect of Vitamin C on Dextran Sulfate Sodium (DSS)-Induced Colitis via the Regulation of IL-22 and IL-6 Production in Gulo(-/-) Mice. *Int J Mol Sci* 2022; 23 [PMID: 36142515 DOI: 10.3390/ijms231810612]
- 91 Gubatan J, Moss AC. Vitamin D in inflammatory bowel disease: more than just a supplement. *Curr Opin Gastroenterol* 2018; 34: 217-225 [PMID: 29762159 DOI: 10.1097/MOG.0000000000000449]
- 92 Zhu X, Zhu Y, Li C, Yu J, Ren D, Qiu S, Nie Y, Yu X, Xu X, Zhu W. 1,25-Dihydroxyvitamin D regulates macrophage polarization and ameliorates experimental inflammatory bowel disease by suppressing miR-125b. *Int Immunopharmacol* 2019; 67: 106-118 [PMID: 30540970 DOI: 10.1016/j.intimp.2018.12.015]
- 93 Limketkai BN, Mullin GE, Limsui D, Parian AM. Role of Vitamin D in Inflammatory Bowel Disease. *Nutr Clin Pract* 2017; 32: 337-345 [PMID: 28537516 DOI: 10.1177/0884533616674492]
- 94 Ulitsky A, Ananthakrishnan AN, Naik A, Skaros S, Zadornova Y, Binion DG, Issa M. Vitamin D deficiency in patients with inflammatory bowel disease: association with disease activity and quality of life. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2011; 35: 308-316 [PMID: 21527593 DOI: 10.1177/0148607110381267]
- 95 Mentella MC, Scaldaferri F, Pizzoferrato M, Gasbarrini A, Miggiano GAD. The Association of Disease Activity, BMI and Phase Angle with Vitamin D Deficiency in Patients with IBD. *Nutrients* 2019; 11 [PMID: 31717788 DOI: 10.3390/nu1112583]
- 96 Cantorna MT, Rogers CJ, Arora J. Aligning the Paradoxical Role of Vitamin D in Gastrointestinal Immunity. *Trends Endocrinol Metab* 2019; 30: 459-466 [PMID: 31122825 DOI: 10.1016/j.tem.2019.04.005]
- 97 Cantorna MT, Snyder L, Lin YD, Yang L. Vitamin D and 1,25(OH)₂D regulation of T cells. *Nutrients* 2015; 7: 3011-3021 [PMID: 25912039 DOI: 10.3390/nu7043011]
- 98 Baeke F, Takiishi T, Korf H, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D: modulator of the immune system. *Curr Opin Pharmacol* 2010; 10: 482-496 [PMID: 20427238 DOI: 10.1016/j.coph.2010.04.001]
- 99 Cantorna MT, McDaniel K, Bora S, Chen J, James J. Vitamin D, immune regulation, the microbiota, and inflammatory bowel disease. *Exp Biol Med (Maywood)* 2014; 239: 1524-1530 [PMID: 24668555 DOI: 10.1177/1535370214523890]
- 100 Waddell A, Zhao J, Cantorna MT. NKT cells can help mediate the protective effects of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in experimental autoimmune encephalomyelitis in mice. *Int Immunol* 2015; 27: 237-244 [PMID: 25574039 DOI: 10.1093/intimm/idx147]
- 101 Bruce D, Cantorna MT. Intrinsic requirement for the vitamin D receptor in the development of CD8α-expressing T cells. *J Immunol* 2011; 186: 2819-2825 [PMID: 21270396 DOI: 10.4049/jimmunol.1003444]
- 102 Zhu W, Yu J, Nie Y, Shi X, Liu Y, Li F, Zhang XL. Disequilibrium of M1 and M2 macrophages correlates with the development of experimental inflammatory bowel diseases. *Immunol Invest* 2014; 43: 638-652 [PMID: 24921428 DOI: 10.3109/08820139.2014.909456]
- 103 Mosser DM, Edwards JP. Exploring the full spectrum of macrophage activation. *Nat Rev Immunol* 2008; 8: 958-969 [PMID: 19029990 DOI: 10.1038/nri2448]
- 104 He L, Liu T, Shi Y, Tian F, Hu H, Deb DK, Chen Y, Bissonnette M, Li YC. Gut Epithelial Vitamin D Receptor Regulates Microbiota-Dependent Mucosal Inflammation by Suppressing Intestinal Epithelial Cell Apoptosis. *Endocrinology* 2018; 159: 967-979 [PMID: 29228157 DOI: 10.1210/en.2017-00748]
- 105 Gu Z, Duan M, Sun Y, Leng T, Xu T, Gu Y, Gu Z, Lin Z, Yang L, Ji M. Effects of Vitamin D₃ on Intestinal Flora in a Mouse Model of Inflammatory Bowel Disease Treated with Rifaximin. *Med Sci Monit* 2020; 26: e925068 [PMID: 33177483 DOI: 10.12659/MSM.925068]
- 106 Shi Y, Cui X, Sun Y, Zhao Q, Liu T. Intestinal vitamin D receptor signaling ameliorates dextran sulfate sodium-induced colitis by suppressing necroptosis of intestinal epithelial cells. *FASEB J* 2020; 34: 13494-13506 [PMID: 32779265 DOI: 10.1096/fj.202000143RRR]
- 107 Fujita H, Sugimoto K, Inatomi S, Maeda T, Osanai M, Uchiyama Y, Yamamoto Y, Wada T, Kojima T, Yokozaki H, Yamashita T, Kato S, Sawada N, Chiba H. Tight junction proteins claudin-2 and -12 are critical for vitamin D-dependent Ca²⁺ absorption between enterocytes. *Mol Biol Cell* 2008; 19: 1912-1921 [PMID: 18287530 DOI: 10.1091/mbc.e07-09-0973]
- 108 Kong J, Zhang Z, Musch MW, Ning G, Sun J, Hart J, Bissonnette M, Li YC. Novel role of the vitamin D receptor in maintaining the integrity of the intestinal mucosal barrier. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008; 294: G208-G216 [PMID: 17962355 DOI: 10.1152/ajpgi.00398.2007]
- 109 Escaffit F, Boudreau F, Beaulieu JF. Differential expression of claudin-2 along the human intestine: Implication of GATA-4 in the maintenance of claudin-2 in differentiating cells. *J Cell Physiol* 2005; 203: 15-26 [PMID: 15389642 DOI: 10.1002/jcp.20189]
- 110 Weber CR, Nalle SC, Tretiakova M, Rubin DT, Turner JR. Claudin-1 and claudin-2 expression is elevated in inflammatory bowel disease and may contribute to early neoplastic transformation.

- Lab Invest* 2008; 88: 1110-1120 [PMID: 18711353 DOI: 10.1038/labinvest.2008.78]
- 111 Hooper LV. Epithelial cell contributions to intestinal immunity. *Adv Immunol* 2015; 126: 129-172 [PMID: 25727289 DOI: 10.1016/bs.ai.2014.11.003]
- 112 Zhang YG, Lu R, Xia Y, Zhou D, Petrof E, Claud EC, Sun J. Lack of Vitamin D Receptor Leads to Hyperfunction of Claudin-2 in Intestinal Inflammatory Responses. *Inflamm Bowel Dis* 2019; 25: 97-110 [PMID: 30289450 DOI: 10.1093/ibd/izy292]
- 113 Domazetovic V, Iantomasi T, Bonanomi AG, Stio M. Vitamin D regulates claudin-2 and claudin-4 expression in active ulcerative colitis by p-Stat-6 and Smad-7 signaling. *Int J Colorectal Dis* 2020; 35: 1231-1242 [PMID: 32314188 DOI: 10.1007/s00384-020-03576-0]
- 114 Chatterjee I, Zhang Y, Zhang J, Lu R, Xia Y, Sun J. Overexpression of Vitamin D Receptor in Intestinal Epithelia Protects Against Colitis via Upregulating Tight Junction Protein Claudin 15. *J Crohns Colitis* 2021; 15: 1720-1736 [PMID: 33690841 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjab044]
- 115 Fakhoury HMA, Kviety PR, AlKattan W, Anouti FA, Elahi MA, Karras SN, Grant WB. Vitamin D and intestinal homeostasis: Barrier, microbiota, and immune modulation. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2020; 200: 105663 [PMID: 32194242 DOI: 10.1016/j.jsbmb.2020.105663]
- 116 Lu R, Zhang YG, Xia Y, Zhang J, Kaser A, Blumberg R, Sun J. Paneth Cell Alertness to Pathogens Maintained by Vitamin D Receptors. *Gastroenterology* 2021; 160: 1269-1283 [PMID: 33217447 DOI: 10.1053/j.gastro.2020.11.015]
- 117 Schäffler H, Herlemann DP, Klinitzke P, Berlin P, Kreikemeyer B, Jaster R, Lamprecht G. Vitamin D administration leads to a shift of the intestinal bacterial composition in Crohn's disease patients, but not in healthy controls. *J Dig Dis* 2018; 19: 225-234 [PMID: 29573237 DOI: 10.1111/1751-2980.12591]
- 118 Soltys K, Stuchlikova M, Hlavaty T, Gaalova B, Budis J, Gazdarica J, Krajcovicova A, Zelinkova Z, Szemes T, Kuba D, Drahovska H, Turna J, Stuchlik S. Seasonal changes of circulating 25-hydroxyvitamin D correlate with the lower gut microbiome composition in inflammatory bowel disease patients. *Sci Rep* 2020; 10: 6024 [PMID: 32265456 DOI: 10.1038/s41598-020-62811-4]
- 119 Cantorna MT, Snyder L, Arora J. Vitamin A and vitamin D regulate the microbial complexity, barrier function, and the mucosal immune responses to ensure intestinal homeostasis. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 2019; 54: 184-192 [PMID: 31084433 DOI: 10.1080/10409238.2019.1611734]
- 120 Battistini C, Ballan R, Herkenhoff ME, Saad SMI, Sun J. Vitamin D Modulates Intestinal Microbiota in Inflammatory Bowel Diseases. *Int J Mol Sci* 2020; 22 [PMID: 33396382 DOI: 10.3390/ijms22010362]
- 121 Li YC, Kong J, Wei M, Chen ZF, Liu SQ, Cao LP. 1,25-Dihydroxy-vitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 2002; 110: 229-238 [PMID: 12122115 DOI: 10.1172/JCI15219]
- 122 Li YC, Qiao G, Uskokovic M, Xiang W, Zheng W, Kong J. Vitamin D: a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system and blood pressure. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004; 89-90: 387-392 [PMID: 15225806 DOI: 10.1016/j.jsbmb.2004.03.004]
- 123 Inokuchi Y, Morohashi T, Kawana I, Nagashima Y, Kihara M, Umemura S. Amelioration of 2,4,6-trinitrobenzene sulphonic acid induced colitis in angiotensinogen gene knockout mice. *Gut* 2005; 54: 349-356 [PMID: 15710982 DOI: 10.1136/gut.2003.036343]
- 124 Katada K, Yoshida N, Suzuki T, Okuda T, Mizushima K, Takagi T, Ichikawa H, Naito Y, Cepinskas G, Yoshikawa T. Dextran sulfate sodium-induced acute colonic inflammation in angiotensin II type 1a receptor deficient mice. *Inflamm Res* 2008; 57: 84-91 [PMID: 18288458 DOI: 10.1007/s00011-007-7098-y]
- 125 Wei X, Li X, Du J, Ge X, Sun Y, Li X, Xun Z, Liu W, Wang ZY, Li YC. Vitamin D Deficiency Exacerbates Colonic Inflammation Due to Activation of the Local Renin-Angiotensin System in the Colon. *Dig Dis Sci* 2021; 66: 3813-3821 [PMID: 33433800 DOI: 10.1007/s10620-020-06713-5]
- 126 Fletcher J, Cooper SC, Ghosh S, Hewison M. The Role of Vitamin D in Inflammatory Bowel Disease: Mechanism to Management. *Nutrients* 2019; 11 [PMID: 31067701 DOI: 10.3390/nu11051019]
- 127 EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens (NDA), Turck D, Bohn T, Castenmiller J, de Henauw S, Hirsch-Ernst KI, Knutsen HK, Maciuk A, Mangelsdorf I, McArdle HJ, Pentieva K, Siani A, Thies F, Tsabouri S, Vinceti M, Lanham-New S, Passeri G, Craciun I, Fabiani L, De Sousa RF, Martino L, Martinez SV, Naska A. Scientific opinion on the tolerable upper intake level for vitamin D, including the derivation of a conversion factor for calcidiol monohydrate. *EFSA J* 2023; 21: e08145 [PMID: 37560437 DOI: 10.2903/j.efsa.2023.8145]
- 128 Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM; Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1911-1930 [PMID: 21646368 DOI: 10.1210/jc.2011-0385]
- 129 Hlavaty T, Krajcovicova A, Payer J. Vitamin D therapy in inflammatory bowel diseases: who, in what form, and how much? *J Crohns Colitis* 2015; 9: 198-209 [PMID: 26046136 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jju004]
- 130 Jiang Q. Natural forms of vitamin E: metabolism, antioxidant, and anti-inflammatory activities and their role in disease prevention and therapy. *Free Radic Biol Med* 2014; 72: 76-90 [PMID: 24704972 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2014.03.035]
- 131 Zaaboul F, Liu Y. Vitamin E in foodstuff: Nutritional, analytical, and food technology aspects. *Compr Rev Food Sci Food Saf* 2022; 21: 964-998 [PMID: 35181987 DOI: 10.1111/1541-4337.12924]
- 132 Hartman C, Marderfeld L, Davidson K, Mozer-Glassberg Y, Poraz I, Silbermintz A, Zevit N, Shamir R. Food Intake Adequacy in Children and Adolescents With Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; 63: 437-444 [PMID: 26925608 DOI: 10.1097/MPG.0000000000001170]
- 133 Isozaki Y, Yoshida N, Kuroda M, Takagi T, Handa O, Kokura S, Ichikawa H, Naito Y, Okanoue T, Yoshikawa T. Effect of a novel water-soluble vitamin E derivative as a cure for TNBS-induced colitis in rats. *Int J Mol Med* 2006; 17: 497-502 [PMID: 16465398]
- 134 Jiang Q, Jiang Z, Hall YJ, Jang Y, Snyder PW, Bain C, Huang J, Jannasch A, Cooper B, Wang Y, Moreland M. Gamma-tocopherol attenuates moderate but not severe colitis and suppresses moderate colitis-promoted colon tumorigenesis in mice. *Free Radic Biol Med* 2013; 65: 1069-1077 [PMID: 24013093 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.08.187]
- 135 Liu KY, Nakatsu CH, Jones-Hall Y, Kozik A, Jiang Q. Vitamin E alpha- and gamma-tocopherol mitigate colitis, protect intestinal barrier function and modulate the gut microbiota in mice. *Free Radic Biol Med* 2021; 163: 180-189 [PMID: 33352218 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.12.017]
- 136 Cooney RV, Franke AA, Harwood PJ, Hatch-Pigott V, Custer LJ, Mordan LJ. Gamma-tocopherol detoxification of nitrogen dioxide: superiority to alpha-tocopherol. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 1771-1775 [PMID: 8446589 DOI: 10.1073/pnas.90.5.1771]
- 137 Christen S, Woodall AA, Shigenaga MK, Southwell-Keely PT, Duncan MW, Ames BN. gamma-tocopherol traps mutagenic electrophiles such as NO(X) and complements alpha-tocopherol: physiological implications. *Proc Natl Acad Sci*

- Sci USA 1997; 94: 3217-3222 [PMID: 9096373 DOI: 10.1073/pnas.94.7.3217]
- 138 Soylu AR, Aydogdu N, Basaran UN, Altaner S, Tarcin O, Gedik N, Umit H, Tezel A, Dokmeci G, Baloglu H, Ture M, Kutlu K, Kaymak K. Antioxidants vitamin E and C attenuate hepatic fibrosis in biliary-obstructed rats. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 6835-6841 [PMID: 17106933 DOI: 10.3748/wjg.v12.i42.6835]
- 139 Lee HJ. Therapeutic Potential of the Combination of Pentoxifylline and Vitamin-E in Inflammatory Bowel Disease: Inhibition of Intestinal Fibrosis. *J Clin Med* 2022; 11 [PMID: 36012952 DOI: 10.3390/jcm11164713]
- 140 Iijima H, Shinzaki S, Takehara T. The importance of vitamins D and K for the bone health and immune function in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2012; 15: 635-640 [PMID: 22914505 DOI: 10.1097/MCO.0b013e328357f623]
- 141 Beulens JW, Booth SL, van den Heuvel EG, Stoecklin E, Baka A, Vermeer C. The role of menaquinones (vitamin K₂) in human health. *Br J Nutr* 2013; 110: 1357-1368 [PMID: 23590754 DOI: 10.1017/S0007114513001013]
- 142 Kuwabara A, Tanaka K, Tsugawa N, Nakase H, Tsuji H, Shide K, Kamao M, Chiba T, Inagaki N, Okano T, Kido S. High prevalence of vitamin K and D deficiency and decreased BMD in inflammatory bowel disease. *Osteoporos Int* 2009; 20: 935-942 [PMID: 18825300 DOI: 10.1007/s00198-008-0764-2]
- 143 Nakajima S, Iijima H, Egawa S, Shinzaki S, Kondo J, Inoue T, Hayashi Y, Ying J, Mukai A, Akasaka T, Nishida T, Kanto T, Tsujii M, Hayashi N. Association of vitamin K deficiency with bone metabolism and clinical disease activity in inflammatory bowel disease. *Nutrition* 2011; 27: 1023-1028 [PMID: 21482072 DOI: 10.1016/j.nut.2010.10.021]
- 144 Ohsaki Y, Shirakawa H, Hiwatashi K, Furukawa Y, Mizutani T, Komai M. Vitamin K suppresses lipopolysaccharide-induced inflammation in the rat. *Biosci Biotechnol Biochem* 2006; 70: 926-932 [PMID: 16636460 DOI: 10.1271/bbb.70.926]
- 145 Shiraishi E, Iijima H, Shinzaki S, Nakajima S, Inoue T, Hiyama S, Kawai S, Araki M, Yamaguchi T, Hayashi Y, Fujii H, Nishida T, Tsujii M, Takehara T. Vitamin K deficiency leads to exacerbation of murine dextran sulfate sodium-induced colitis. *J Gastroenterol* 2016; 51: 346-356 [PMID: 26314836 DOI: 10.1007/s00535-015-1112-x]
- 146 Shea MK, Booth SL, Massaro JM, Jacques PF, D'Agostino RB Sr, Dawson-Hughes B, Ordovas JM, O'Donnell CJ, Kathiresan S, Keaney JF Jr, Vasani RS, Benjamin EJ. Vitamin K and vitamin D status: associations with inflammatory markers in the Framingham Offspring Study. *Am J Epidemiol* 2008; 167: 313-320 [PMID: 18006902 DOI: 10.1093/aje/kwm306]
- 147 Ghishan FK, Kiela PR. Vitamins and Minerals in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2017; 46: 797-808 [PMID: 29173522 DOI: 10.1016/j.gtc.2017.08.011]
- 148 Tran DN, Go SM, Park SM, Jung EM, Jeung EB. Loss of Nckx3 Exacerbates Experimental DSS-Induced Colitis in Mice through p53/NF-κB Pathway. *Int J Mol Sci* 2021; 22 [PMID: 33807999 DOI: 10.3390/ijms22052645]
- 149 Luik RM, Lewis RS. New insights into the molecular mechanisms of store-operated Ca²⁺ signaling in T cells. *Trends Mol Med* 2007; 13: 103-107 [PMID: 17267286 DOI: 10.1016/j.molmed.2007.01.004]
- 150 Vig M, Kinet JP. Calcium signaling in immune cells. *Nat Immunol* 2009; 10: 21-27 [PMID: 19088738 DOI: 10.1038/nri.220]
- 151 Feske S. Calcium signalling in lymphocyte activation and disease. *Nat Rev Immunol* 2007; 7: 690-702 [PMID: 17703229 DOI: 10.1038/nri2152]
- 152 Wang Y, Li JX, Ji GJ, Zhai K, Wang HH, Liu XG. The Involvement of Ca(2+) Signal Pathways in Distal Colonic Myocytes in a Rat Model of Dextran Sulfate Sodium-induced Colitis. *Chin Med J (Engl)* 2016; 129: 1185-1192 [PMID: 27174327 DOI: 10.4103/0366-6999.181968]
- 153 Letizia M, Wang YH, Kaufmann U, Gerbeth L, Sand A, Brunkhorst M, Weidner P, Ziegler JF, Böttcher C, Schlickeiser S, Fernández C, Yamashita M, Stauderman K, Sun K, Kunkel D, Prakriya M; IBDome Researchers, Sanders A, Siegmund B, Feske S, Weidinger C. Store-operated calcium entry controls innate and adaptive immune cell function in inflammatory bowel disease. *EMBO Mol Med* 2022; 14: e15687 [PMID: 35919953 DOI: 10.15252/emmm.202215687]
- 154 Zhu Y, Mahon BD, Froicu M, Cantorna MT. Calcium and 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3 target the TNF-alpha pathway to suppress experimental inflammatory bowel disease. *Eur J Immunol* 2005; 35: 217-224 [PMID: 15593122 DOI: 10.1002/eji.200425491]
- 155 Cantorna MT, Zhu Y, Froicu M, Wittke A. Vitamin D status, 1,25-dihydroxyvitamin D3, and the immune system. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 1717S-1720S [PMID: 15585793 DOI: 10.1093/ajcn/80.6.1717S]
- 156 Schepens MA, Schonewille AJ, Vink C, van Schothorst EM, Kramer E, Hendriks T, Brummer RJ, Keijer J, van der Meer R, Bovee-Oudenhoven IM. Supplemental calcium attenuates the colitis-related increase in diarrhea, intestinal permeability, and extracellular matrix breakdown in HLA-B27 transgenic rats. *J Nutr* 2009; 139: 1525-1533 [PMID: 19535420 DOI: 10.3945/jn.109.105205]
- 157 Govers MJ, Van der Meet R. Effects of dietary calcium and phosphate on the intestinal interactions between calcium, phosphate, fatty acids, and bile acids. *Gut* 1993; 34: 365-370 [PMID: 8472985 DOI: 10.1136/gut.34.3.365]
- 158 Bovee-Oudenhoven IM, Termont DS, Weerkamp AH, Faassen-Peters MA, Van der Meer R. Dietary calcium inhibits the intestinal colonization and translocation of Salmonella in rats. *Gastroenterology* 1997; 113: 550-557 [PMID: 9247475 DOI: 10.1053/gast.1997.v113.pm9247475]
- 159 Bovee-Oudenhoven IM, Lettink-Wissink ML, Van Doesburg W, Witteman BJ, Van Der Meer R. Diarrhea caused by enterotoxigenic Escherichia coli infection of humans is inhibited by dietary calcium. *Gastroenterology* 2003; 125: 469-476 [PMID: 12891550 DOI: 10.1016/s0016-5085(03)00884-9]
- 160 Ten Bruggencate SJ, Bovee-Oudenhoven IM, Lettink-Wissink ML, Katan MB, Van Der Meer R. Dietary fructooligosaccharides and inulin decrease resistance of rats to salmonella: protective role of calcium. *Gut* 2004; 53: 530-535 [PMID: 15016747 DOI: 10.1136/gut.2003.023499]
- 161 Hannan FM, Kallay E, Chang W, Brandi ML, Thakker RV. The calcium-sensing receptor in physiology and in calcitropic and noncalcitropic diseases. *Nat Rev Endocrinol* 2018; 15: 33-51 [PMID: 30443043 DOI: 10.1038/s41574-018-0115-0]
- 162 Cheng SX, Lightfoot YL, Yang T, Zadeh M, Tang L, Sahay B, Wang GP, Owen JL, Mohamadzadeh M. Epithelial CaSR deficiency alters intestinal integrity and promotes proinflammatory immune responses. *FEBS Lett* 2014; 588: 4158-4166 [PMID: 24842610 DOI: 10.1016/j.febslet.2014.05.007]
- 163 Elajnaif T, Iamartino L, Mesteri I, Müller C, Bassetto M, Manhardt T, Baumgartner-Parzer S, Kallay E, Schepelmann M. Nutritional and Pharmacological Targeting of the Calcium-Sensing Receptor Influences Chemically Induced Colitis in Mice. *Nutrients* 2019; 11 [PMID: 31888253 DOI: 10.3390/nu11123072]
- 164 Fagundes RR, Bourgonje AR, Hu S, Barbieri R, Jansen BH, Sinnema N, Blokzijl T, Taylor CT, Weersma RK, Faber KN, Dijkstra G. HIF1α-Dependent Induction of TFRC by a Combination of Intestinal Inflammation and Systemic Iron Deficiency in Inflammatory Bowel Disease. *Front Physiol* 2022; 13: 889091 [PMID: 35755436 DOI: 10.3389/fphys.2022.889091]

- 165 Yilmaz B, Li H. Gut Microbiota and Iron: The Crucial Actors in Health and Disease. *Pharmaceuticals (Basel)* 2018; 11 [PMID: 30301142 DOI: 10.3390/ph11040098]
- 166 Herrera-deGuise C, Casellas F, Robles V, Navarro E, Borruel N. Iron Deficiency in the Absence of Anemia Impairs the Perception of Health-Related Quality of Life of Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22: 1450-1455 [PMID: 27057682 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000768]
- 167 Evstatiev R, Gasche C. Iron sensing and signalling. *Gut* 2012; 61: 933-952 [PMID: 22016365 DOI: 10.1136/gut.2010.214312]
- 168 Oustamanolakis P, Koutroubakis IE, Messaritakis I, Malliaraki N, Sfiridaki A, Kouroumalis EA. Serum hepcidin and prohepcidin concentrations in inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011; 23: 262-268 [PMID: 21285884 DOI: 10.1097/MEG.0b013e328343b885]
- 169 Stein J, Hartmann F, Dignass AU. Diagnosis and management of iron deficiency anemia in patients with IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7: 599-610 [PMID: 20924367 DOI: 10.1038/nrgastro.2010.151]
- 170 König P, Jimenez K, Saletu-Zyhlarz G, Mittlböck M, Gasche C. Iron deficiency, depression, and fatigue in inflammatory bowel diseases. *Z Gastroenterol* 2020; 58: 1191-1200 [PMID: 33291175 DOI: 10.1055/a-1283-6832]
- 171 Tolkien Z, Stecher L, Mander AP, Pereira DI, Powell JJ. Ferrous sulfate supplementation causes significant gastrointestinal side-effects in adults: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015; 10: e0117383 [PMID: 25700159 DOI: 10.1371/journal.pone.0117383]
- 172 Mahalhal A, Williams JM, Johnson S, Ellaby N, Duckworth CA, Burkitt MD, Liu X, Hold GL, Campbell BJ, Pritchard DM, Probert CS. Oral iron exacerbates colitis and influences the intestinal microbiome. *PLoS One* 2018; 13: e0202460 [PMID: 30308045 DOI: 10.1371/journal.pone.0202460]
- 173 Coe GL, Pinkham NV, Celis AI, Johnson C, DuBois JL, Walk ST. Dynamic Gut Microbiome Changes in Response to Low-Iron Challenge. *Appl Environ Microbiol* 2021; 87 [PMID: 33188000 DOI: 10.1128/AEM.02307-20]
- 174 Lund EK, Wharf SG, Fairweather-Tait SJ, Johnson IT. Oral ferrous sulfate supplements increase the free radical-generating capacity of feces from healthy volunteers. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 250-255 [PMID: 9989688 DOI: 10.1093/ajcn/69.2.250]
- 175 Weiss G, Wachter H, Fuchs D. Linkage of cell-mediated immunity to iron metabolism. *Immunol Today* 1995; 16: 495-500 [PMID: 7576054 DOI: 10.1016/0167-5699(95)80034-4]
- 176 Weinberg ED. Iron availability and infection. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1790: 600-605 [PMID: 18675317 DOI: 10.1016/j.bbagen.2008.07.002]
- 177 Pi H, Jones SA, Mercer LE, Meador JP, Caughron JE, Jordan L, Newton SM, Conway T, Klebba PE. Role of catecholate siderophores in gram-negative bacterial colonization of the mouse gut. *PLoS One* 2012; 7: e50020 [PMID: 23209633 DOI: 10.1371/journal.pone.0050020]
- 178 Mahalhal A, Burkitt MD, Duckworth CA, Hold GL, Campbell BJ, Pritchard DM, Probert CS. Long-Term Iron Deficiency and Dietary Iron Excess Exacerbate Acute Dextran Sodium Sulphate-Induced Colitis and Are Associated with Significant Dysbiosis. *Int J Mol Sci* 2021; 22 [PMID: 33807459 DOI: 10.3390/ijms22073646]
- 179 Chen F, Yang D, Wang Z. Associations Between Iron Intake and Serum Iron with Inflammatory Bowel Disease and Chronic Diarrheal Symptoms in Adults: the National Health and Nutrition Examination Survey, 2007-2010. *Biol Trace Elem Res* 2021; 199: 4084-4091 [PMID: 33409918 DOI: 10.1007/s12011-020-02550-9]
- 180 Kortman GA, Boleij A, Swinkels DW, Tjalsma H. Iron availability increases the pathogenic potential of Salmonella typhimurium and other enteric pathogens at the intestinal epithelial interface. *PLoS One* 2012; 7: e29968 [PMID: 22272265 DOI: 10.1371/journal.pone.0029968]
- 181 Emerit J, Beaumont C, Trivin F. Iron metabolism, free radicals, and oxidative injury. *Biomed Pharmacother* 2001; 55: 333-339 [PMID: 11478586 DOI: 10.1016/s0753-3322(01)00068-3]
- 182 Paganini D, Uyoga MA, Zimmermann MB. Iron Fortification of Foods for Infants and Children in Low-Income Countries: Effects on the Gut Microbiome, Gut Inflammation, and Diarrhea. *Nutrients* 2016; 8 [PMID: 27529276 DOI: 10.3390/nu8080494]
- 183 Xu M, Tao J, Yang Y, Tan S, Liu H, Jiang J, Zheng F, Wu B. Ferroptosis involves in intestinal epithelial cell death in ulcerative colitis. *Cell Death Dis* 2020; 11: 86 [PMID: 32015337 DOI: 10.1038/s41419-020-2299-1]
- 184 Xu J, Liu S, Cui Z, Wang X, Ning T, Wang T, Zhang N, Xie S, Min L, Zhang S, Liang C, Zhu S. Ferrostatin-1 alleviated TNBS induced colitis via the inhibition of ferroptosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2021; 573: 48-54 [PMID: 34388454 DOI: 10.1016/j.bbrc.2021.08.018]
- 185 Chen Y, Zhang P, Chen W, Chen G. Ferroptosis mediated DSS-induced ulcerative colitis associated with Nrf2/HO-1 signaling pathway. *Immunol Lett* 2020; 225: 9-15 [PMID: 32540488 DOI: 10.1016/j.imlet.2020.06.005]
- 186 Wang S, Liu W, Wang J, Bai X. Curculigoside inhibits ferroptosis in ulcerative colitis through the induction of GPX4. *Life Sci* 2020; 259: 118356 [PMID: 32861798 DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118356]
- 187 Zhu A, Kaneshiro M, Kaunitz JD. Evaluation and treatment of iron deficiency anemia: a gastroenterological perspective. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 548-559 [PMID: 20108038 DOI: 10.1007/s10620-009-1108-6]
- 188 Lee T, Clavel T, Smirnov K, Schmidt A, Lagkouvardos I, Walker A, Lucio M, Michalke B, Schmitt-Kopplin P, Fedorak R, Haller D. Oral versus intravenous iron replacement therapy distinctly alters the gut microbiota and metabolome in patients with IBD. *Gut* 2017; 66: 863-871 [PMID: 26848182 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309940]
- 189 Liang L, Xiong Q, Kong J, Tian C, Miao L, Zhang X, Du H. Intraperitoneal supplementation of iron alleviates dextran sodium sulfate-induced colitis by enhancing intestinal barrier function. *Biomed Pharmacother* 2021; 144: 112253 [PMID: 34607106 DOI: 10.1016/j.biopha.2021.112253]
- 190 Lee HH, Prasad AS, Brewer GJ, Owyang C. Zinc absorption in human small intestine. *Am J Physiol* 1989; 256: G87-G91 [PMID: 2912154 DOI: 10.1152/ajpgi.1989.256.1.G87]
- 191 Shankar AH, Prasad AS. Zinc and immune function: the biological basis of altered resistance to infection. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 447S-463S [PMID: 9701160 DOI: 10.1093/ajcn/68.2.447S]
- 192 Prasad AS. Zinc: an antioxidant and anti-inflammatory agent: role of zinc in degenerative disorders of aging. *J Trace Elem Med Biol* 2014; 28: 364-371 [PMID: 25200490 DOI: 10.1016/j.jtemb.2014.07.019]
- 193 Sapkota M, Knoell DL. Essential Role of Zinc and Zinc Transporters in Myeloid Cell Function and Host Defense against Infection. *J Immunol Res* 2018; 2018: 4315140 [PMID: 30417019 DOI: 10.1155/2018/4315140]
- 194 Evans GW. Zinc and its deficiency diseases. *Clin Physiol Biochem* 1986; 4: 94-98 [PMID: 3514057]
- 195 Piątek-Guziewicz A, Paśko P, Wcisło K, Dąbek-Drobny A, Przybylska-Feluś M, Kaczmarczyk O, Zagrodzki P, Mach T, Zwolińska-Wcisło M. Serum levels of selected micronutrients in patients with inflammatory bowel disease in clinical remission. *Pol Arch Intern Med* 2021; 131: 701-708 [PMID: 34002971 DOI: 10.20452/pamw.15999]

- 196 Siva S, Rubin DT, Gulotta G, Wroblewski K, Pekow J. Zinc Deficiency is Associated with Poor Clinical Outcomes in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2017; 23: 152-157 [PMID: 27930412 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000989]
- 197 Kobayashi Y, Ohfuji S, Kondo K, Fukushima W, Sasaki S, Kamata N, Yamagami H, Fujiwara Y, Suzuki Y, Hirota Y; Japanese Case-Control Study Group for Ulcerative Colitis. Association between dietary iron and zinc intake and development of ulcerative colitis: A case-control study in Japan. *J Gastroenterol Hepatol* 2019; 34: 1703-1710 [PMID: 30821862 DOI: 10.1111/jgh.14642]
- 198 Higashimura Y, Takagi T, Naito Y, Uchiyama K, Mizushima K, Tanaka M, Hamaguchi M, Itoh Y. Zinc Deficiency Activates the IL-23/Th17 Axis to Aggravate Experimental Colitis in Mice. *J Crohns Colitis* 2020; 14: 856-866 [PMID: 31783404 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjz193]
- 199 Iwaya H, Kashiwaya M, Shinoki A, Lee JS, Hayashi K, Hara H, Ishizuka S. Marginal zinc deficiency exacerbates experimental colitis induced by dextran sulfate sodium in rats. *J Nutr* 2011; 141: 1077-1082 [PMID: 21525261 DOI: 10.3945/jn.111.138180]
- 200 Kitabayashi C, Fukada T, Kanamoto M, Ohashi W, Hojyo S, Atsumi T, Ueda N, Azuma I, Hirota H, Murakami M, Hirano T. Zinc suppresses Th17 development via inhibition of STAT3 activation. *Int Immunol* 2010; 22: 375-386 [PMID: 20215335 DOI: 10.1093/intimm/dxq017]
- 201 Lee H, Kim B, Choi YH, Hwang Y, Kim DH, Cho S, Hong SJ, Lee WW. Inhibition of interleukin-1 β -mediated interleukin-1 receptor-associated kinase 4 phosphorylation by zinc leads to repression of memory T helper type 17 response in humans. *Immunology* 2015; 146: 645-656 [PMID: 26407164 DOI: 10.1111/imm.12536]
- 202 Rosenkranz E, Maywald M, Hilgers RD, Brieger A, Clarnier T, Kipp M, Plümäkers B, Meyer S, Schwerdtle T, Rink L. Induction of regulatory T cells in Th1-/Th17-driven experimental autoimmune encephalomyelitis by zinc administration. *J Nutr Biochem* 2016; 29: 116-123 [PMID: 26895672 DOI: 10.1016/j.jnutbio.2015.11.010]
- 203 Kido T, Ishiwata K, Suka M, Yanagisawa H. Inflammatory response under zinc deficiency is exacerbated by dysfunction of the T helper type 2 lymphocyte-M2 macrophage pathway. *Immunology* 2019; 156: 356-372 [PMID: 30552817 DOI: 10.1111/imm.13033]
- 204 Prasad AS. Effects of zinc deficiency on Th1 and Th2 cytokine shifts. *J Infect Dis* 2000; 182 Suppl 1: S62-S68 [PMID: 10944485 DOI: 10.1086/315916]
- 205 Maywald M, Wessels I, Rink L. Zinc Signals and Immunity. *Int J Mol Sci* 2017; 18 [PMID: 29064429 DOI: 10.3390/ijms18102222]
- 206 Oteiza PI. Zinc and the modulation of redox homeostasis. *Free Radic Biol Med* 2012; 53: 1748-1759 [PMID: 22960578 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2012.08.568]
- 207 Vaghari-Tabari M, Jafari-Gharabaghlo D, Sadeghsoltani F, Hassanpour P, Qujeq D, Rashtchizadeh N, Ghorbanihaghjo A. Zinc and Selenium in Inflammatory Bowel Disease: Trace Elements with Key Roles? *Biol Trace Elem Res* 2021; 199: 3190-3204 [PMID: 33098076 DOI: 10.1007/s12011-020-02444-w]
- 208 Mohammadi E, Qujeq D, Taheri H, Hajian-Tilaki K. Evaluation of Serum Trace Element Levels and Superoxide Dismutase Activity in Patients with Inflammatory Bowel Disease: Translating Basic Research into Clinical Application. *Biol Trace Elem Res* 2017; 177: 235-240 [PMID: 27864666 DOI: 10.1007/s12011-016-0891-0]
- 209 Miyoshi Y, Tanabe S, Suzuki T. Cellular zinc is required for intestinal epithelial barrier maintenance via the regulation of claudin-3 and occludin expression. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2016; 311: G105-G116 [PMID: 27151944 DOI: 10.1152/ajpgi.00405.2015]
- 210 Shao Y, Wolf PG, Guo S, Guo Y, Gaskins HR, Zhang B. Zinc enhances intestinal epithelial barrier function through the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in Caco-2 cells. *J Nutr Biochem* 2017; 43: 18-26 [PMID: 28193579 DOI: 10.1016/j.jnutbio.2017.01.013]
- 211 Maeres M, Keil C, Straubing S, Robbe-Masselot C, Haase H. Zinc Deficiency Disturbs Mucin Expression, O-Glycosylation and Secretion by Intestinal Goblet Cells. *Int J Mol Sci* 2020; 21 [PMID: 32858966 DOI: 10.3390/ijms21176149]
- 212 Reed S, Neuman H, Moscovich S, Glahn RP, Koren O, Tako E. Chronic Zinc Deficiency Alters Chick Gut Microbiota Composition and Function. *Nutrients* 2015; 7: 9768-9784 [PMID: 26633470 DOI: 10.3390/nu7125497]
- 213 Kodama H, Tanaka M, Naito Y, Katayama K, Moriyama M. Japan's Practical Guidelines for Zinc Deficiency with a Particular Focus on Taste Disorders, Inflammatory Bowel Disease, and Liver Cirrhosis. *Int J Mol Sci* 2020; 21 [PMID: 32331308 DOI: 10.3390/ijms21082941]
- 214 Kryukov GV, Castellano S, Novoselov SV, Lobanov AV, Zehtab O, Guigó R, Gladyshev VN. Characterization of mammalian selenoproteomes. *Science* 2003; 300: 1439-1443 [PMID: 12775843 DOI: 10.1126/science.1083516]
- 215 Valea A, Georgescu CE. Selenoproteins in human body: focus on thyroid pathophysiology. *Hormones (Athens)* 2018; 17: 183-196 [PMID: 29873029 DOI: 10.1007/s42000-018-0033-5]
- 216 Rayman MP. Selenium intake, status, and health: a complex relationship. *Hormones (Athens)* 2020; 19: 9-14 [PMID: 31388899 DOI: 10.1007/s42000-019-00125-5]
- 217 Papp LV, Lu J, Holmgren A, Khanna KK. From selenium to selenoproteins: synthesis, identity, and their role in human health. *Antioxid Redox Signal* 2007; 9: 775-806 [PMID: 17508906 DOI: 10.1089/ars.2007.1528]
- 218 Zhang YZ, Li YY. Inflammatory bowel disease: pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 91-99 [PMID: 24415861 DOI: 10.3748/wjg.v20.i1.91]
- 219 Han YM, Yoon H, Lim S, Sung MK, Shin CM, Park YS, Kim N, Lee DH, Kim JS. Risk Factors for Vitamin D, Zinc, and Selenium Deficiencies in Korean Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Gut Liver* 2017; 11: 363-369 [PMID: 28208007 DOI: 10.5009/gnl16333]
- 220 Spallholz JE. On the nature of selenium toxicity and carcinostatic activity. *Free Radic Biol Med* 1994; 17: 45-64 [PMID: 7959166 DOI: 10.1016/0891-5849(94)90007-8]
- 221 Reimund JM, Hirth C, Koehl C, Baumann R, Duclos B. Antioxidant and immune status in active Crohn's disease. A possible relationship. *Clin Nutr* 2000; 19: 43-48 [PMID: 10700533 DOI: 10.1054/clnu.1999.0073]
- 222 Kaushal N, Kudva AK, Patterson AD, Chiaro C, Kennett MJ, Desai D, Amin S, Carlson BA, Cantorna MT, Prabhu KS. Crucial role of macrophage selenoproteins in experimental colitis. *J Immunol* 2014; 193: 3683-3692 [PMID: 25187657 DOI: 10.4049/jimmunol.1400347]
- 223 Barrett CW, Singh K, Motley AK, Lintel MK, Matafonova E, Bradley AM, Ning W, Poindexter SV, Parang B, Reddy VK, Chaturvedi R, Fingleton BM, Washington MK, Wilson KT, Davies SS, Hill KE, Burk RF, Williams CS. Dietary selenium deficiency exacerbates DSS-induced epithelial injury and AOM/DSS-induced tumorigenesis. *PLoS One* 2013; 8: e67845 [PMID: 23861820 DOI: 10.1371/journal.pone.0067845]
- 224 Reeves MA, Hoffmann PR. The human selenoproteome: recent insights into functions and regulation. *Cell Mol Life Sci* 2009; 66: 2457-2478 [PMID: 19399585 DOI: 10.1007/s00180-009-0032-4]
- 225 Dinh QT, Cui Z, Huang J, Tran TAT, Wang D, Yang W, Zhou F,

- Wang M, Yu D, Liang D. Selenium distribution in the Chinese environment and its relationship with human health: A review. *Environ Int* 2018; 112: 294-309 [PMID: 29438838 DOI: 10.1016/j.envint.2017.12.035]
- 226 Huang LJ, Mao XT, Li YY, Liu DD, Fan KQ, Liu RB, Wu TT, Wang HL, Zhang Y, Yang B, Ye CQ, Zhong JY, Chai RJ, Cao Q, Jin J. Multiomics analyses reveal a critical role of selenium in controlling T cell differentiation in Crohn's disease. *Immunity* 2021; 54: 1728-1744.e7 [PMID: 34343498 DOI: 10.1016/j.immuni.2021.07.004]
- 227 Koeberle SC, Gollowitzer A, Laoukili J, Kranenburg O, Werz O, Koeberle A, Kipp AP. Distinct and overlapping functions of glutathione peroxidases 1 and 2 in limiting NF- κ B-driven inflammation through redox-active mechanisms. *Redox Biol* 2020; 28: 101388 [PMID: 31765890 DOI: 10.1016/j.redox.2019.101388]
- 228 Shi C, Yue F, Shi F, Qin Q, Wang L, Wang G, Mu L, Liu D, Li Y, Yu T, She J. Selenium-Containing Amino Acids Protect Dextran Sulfate Sodium-Induced Colitis via Ameliorating Oxidative Stress and Intestinal Inflammation. *J Inflamm Res* 2021; 14: 85-95 [PMID: 33488110 DOI: 10.2147/JIR.S288412]
- 229 Foong JPP, Hung LY, Poon S, Savidge TC, Bornstein JC. Early life interaction between the microbiota and the enteric nervous system. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2020; 319: G541-G548 [PMID: 32902314 DOI: 10.1152/ajpgi.00288.2020]
- 230 Li H, Che H, Xie J, Dong X, Song L, Xie W, Sun J. Supplementary selenium in the form of selenylation α -D-1,6-glucan ameliorates dextran sulfate sodium induced colitis in vivo. *Int J Biol Macromol* 2022; 195: 67-74 [PMID: 34896151 DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2021.11.189]
- 231 de Baaij JH, Hoenderop JG, Bindels RJ. Magnesium in man: implications for health and disease. *Physiol Rev* 2015; 95: 1-46 [PMID: 25540137 DOI: 10.1152/physrev.00012.2014]
- 232 Nielsen FH. Effects of magnesium depletion on inflammation in chronic disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2014; 17: 525-530 [PMID: 25023192 DOI: 10.1097/MCO.0000000000000093]
- 233 Simental-Mendia LE, Sahebkar A, Rodriguez-Moran M, Zambrano-Galvan G, Guerrero-Romero F. Effect of Magnesium Supplementation on Plasma C-reactive Protein Concentrations: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Curr Pharm Des* 2017; 23: 4678-4686 [PMID: 28545353 DOI: 10.2174/1381612823666170525153605]
- 234 Trapani V, Petito V, Di Agostini A, Arduini D, Hamersma W, Pietropaolo G, Luongo F, Arena V, Stigliano E, Lopetuso LR, Gasbarrini A, Wolf FI, Scadaferri F. Dietary Magnesium Alleviates Experimental Murine Colitis Through Upregulation of the Transient Receptor Potential Melastatin 6 Channel. *Inflamm Bowel Dis* 2018; 24: 2198-2210 [PMID: 29788266 DOI: 10.1093/ibd/izy186]
- 235 El Koofy NM, Moawad EMI, Yassin NA, Almohammady MN, Ibrahim GS, El Mougny FA, El Ayadi AA, Tarek S. Basic anthropometry, micronutrients status and growth velocity of patients with early-onset inflammatory bowel disease: A prospective cohort study. *Arab J Gastroenterol* 2022; 23: 270-276 [PMID: 35918289 DOI: 10.1016/j.ajg.2022.06.004]
- 236 Jahnen-Dechent W, Ketteler M. Magnesium basics. *Clin Kidney J* 2012; 5: i3-i14 [PMID: 26069819 DOI: 10.1093/ndtplus/sfr163]
- 237 Razzaque MS. Magnesium: Are We Consuming Enough? *Nutrients* 2018; 10 [PMID: 30513803 DOI: 10.3390/nu10121863]
- 238 Gilca-Blanariu GE, Trifan A, Ciocoiu M, Popa IV, Burlacu A, Balan GG, Olteanu AV, Stefanescu G. Magnesium-A Potential Key Player in Inflammatory Bowel Diseases? *Nutrients* 2022; 14 [PMID: 35565881 DOI: 10.3390/nu14091914]
- 239 Ferioli S, Zierler S, Zaischer J, Schredelseker J, Gudermann T, Chubanov V. TRPM6 and TRPM7 differentially contribute to the relief of heteromeric TRPM6/7 channels from inhibition by cytosolic Mg(2+) and Mg-ATP. *Sci Rep* 2017; 7: 8806 [PMID: 28821869 DOI: 10.1038/s41598-017-08144-1]
- 240 Del Chierico F, Trapani V, Petito V, Reddel S, Pietropaolo G, Graziani C, Masi L, Gasbarrini A, Putignani L, Scadaferri F, Wolf FI. Dietary Magnesium Alleviates Experimental Murine Colitis through Modulation of Gut Microbiota. *Nutrients* 2021; 13 [PMID: 34959740 DOI: 10.3390/nu13124188]
- 241 Wang Y, Wang Z, Gao M, Zhong H, Chen C, Yao Y, Zhang Z, Zhang X, Li F, Zhang J, Gu HM, Chen Y, Tang J, Zhong W, Zeng M, Mao Y. Efficacy and safety of magnesium isoglycyrrhizinate injection in patients with acute drug-induced liver injury: A phase II trial. *Liver Int* 2019; 39: 2102-2111 [PMID: 31379118 DOI: 10.1111/liv.14204]
- 242 Cui J, Li Y, Jiao C, Gao J, He Y, Nie B, Kong L, Guo W, Xu Q. Improvement of magnesium isoglycyrrhizinate on DSS-induced acute and chronic colitis. *Int Immunopharmacol* 2021; 90: 107194 [PMID: 33290965 DOI: 10.1016/j.intimp.2020.107194]
- 243 Linder MC, Hazegh-Azam M. Copper biochemistry and molecular biology. *Am J Clin Nutr* 1996; 63: 797S-811S [PMID: 8615367 DOI: 10.1093/ajcn/63.5.797]
- 244 Ringstad J, Kildebo S, Thomassen Y. Serum selenium, copper, and zinc concentrations in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28: 605-608 [PMID: 8362213 DOI: 10.3109/00365529309096096]
- 245 Subramanian VS, Marchant JS, Ye D, Ma TY, Said HM. Tight junction targeting and intracellular trafficking of occludin in polarized epithelial cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 2007; 293: C1717-C1726 [PMID: 17855770 DOI: 10.1152/ajpcell.00309.2007]
- 246 Stochel-Gaudyn A, Fyderek K, Kościelniak P. Serum trace elements profile in the pediatric inflammatory bowel disease progress evaluation. *J Trace Elem Med Biol* 2019; 55: 121-126 [PMID: 31345349 DOI: 10.1016/j.jtemb.2019.06.016]
- 247 Shenkin A. Trace elements and inflammatory response: implications for nutritional support. *Nutrition* 1995; 11: 100-105 [PMID: 7749254]
- 248 Amerikanou C, Karavoltos S, Gioxari A, Tagkouli D, Sakellari A, Papada E, Kalogeropoulos N, Forbes A, Kaliora AC. Clinical and inflammatory biomarkers of inflammatory bowel diseases are linked to plasma trace elements and toxic metals; new insights into an old concept. *Front Nutr* 2022; 9: 997356 [PMID: 36570124 DOI: 10.3389/fnut.2022.997356]
- 249 Malavolta M, Piacenza F, Basso A, Giacconi R, Costarelli L, Mocchegiani E. Serum copper to zinc ratio: Relationship with aging and health status. *Mech Ageing Dev* 2015; 151: 93-100 [PMID: 25660061 DOI: 10.1016/j.mad.2015.01.004]
- 250 Collins JF, Prohaska JR, Knutson MD. Metabolic crossroads of iron and copper. *Nutr Rev* 2010; 68: 133-147 [PMID: 20384844 DOI: 10.1111/j.1753-4887.2010.00271.x]
- 251 Sabaghi S, Razmyar J, Heidarpour M. Effects of nano-manganese on humoral immune response and oxidative stress in broilers. *Vet Res Forum* 2021; 12: 487-491 [PMID: 35529808 DOI: 10.30466/vrf.2020.114233.2716]
- 252 Gajula SS, Chelasani VK, Panda AK, Mantena VL, Savaram RR. Effect of supplemental inorganic Zn and Mn and their interactions on the performance of broiler chicken, mineral bioavailability, and immune response. *Biol Trace Elem Res* 2011; 139: 177-187 [PMID: 20198454 DOI: 10.1007/s12011-010-8647-8]
- 253 Choi EK, Aring L, Das NK, Solanki S, Inohara N, Iwase S, Samuelson LC, Shah YM, Seo YA. Impact of dietary manganese on experimental colitis in mice. *FASEB J* 2020; 34: 2929-2943 [PMID: 31908045 DOI: 10.1096/fj.201902396R]
- 254 Zhang C, Wang H, Yang X, Fu Z, Ji X, Shi Y, Zhong J, Hu W, Ye Y, Wang Z, Ni D. Oral zero-valent-molybdenum nanodots for



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

• 消息 •

书 讯



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

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

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

结直肠癌肠造口患者的健康信息规避与健康促进行为的研究

刘萌, 李梦飞, 王淑云, 杨富国, 陈德鑫, 刘景哲

刘萌, 李梦飞, 杨富国, 陈德鑫, 刘景哲, 青岛大学护理学院 山东省青岛市 266000

王淑云, 青岛大学附属医院崂山院区急诊外科 山东省青岛市 266000

刘萌, 硕士在读, 研究方向为临床护理.

作者贡献分布: 此课题设计以及论文的撰写由刘萌完成; 研究过程由李梦飞完成; 采集数据由王淑云完成; 论文指导由杨富国完成; 数据分析由陈德鑫、刘景哲完成.

通讯作者: 杨富国, 副教授, 266000, 山东省青岛市市南区宁德路, 青岛大学护理学院. yfuguo@126.com

收稿日期: 2023-07-31

修回日期: 2023-08-25

接受日期: 2023-09-01

在线出版日期: 2023-09-08

Health information avoidance and health promotion behavior in patients with enterostomy

Meng Liu, Meng-Fei Li, Shu-Yun Wang, Fu-Guo Yang, De-Xin Chen, Jing-Zhe Liu

Meng Liu, Meng-Fei Li, Fu-Guo Yang, De-Xin Chen, Jing-Zhe Liu, School of Nursing, Qingdao University, Qingdao 26600, Shandong Province, China

Shu-Yun Wang, Emergency Surgery Department of Laoshan Hospital of Qingdao University Affiliated Hospital, Qingdao 26600, Shandong Province, China

Corresponding author: Fu-Guo Yang, Associate Professor, School of Nursing, Qingdao University, Ningde Road, Shinan District, Qingdao 266000, Shandong Province, China. yfuguo@126.com

Received: 2023-07-31

Revised: 2023-08-25

Accepted: 2023-09-01

Published online: 2023-09-08

Abstract BACKGROUND

Enterostomy is currently the main treatment method for colorectal cancer. Health promotion behavior can improve the quality of life of patients undergoing enterostomy and is of great significance in maintaining their health status. However, health information avoidance can drive patients to avoid health risk information, which is not conducive to their own health. This study hypothesized that health information avoidance in patients undergoing colostomy is the main factor influencing health promotion behavior.

AIM

To investigate the status of health information avoidance and health promoting behavior among enterostomy patients and discuss their relationship, in order to provide reference for improving the prognosis and quality of life of patients with enterostomy.

METHODS

By using the convenient sampling method, 205 enterostomy patients were selected from a hospital in Qingdao. General information questionnaire, Health Information Avoidance Scale, and Health Promoting Lifestyle Profile-II were used to conduct the investigation.

RESULTS

The health information avoidance score of patients with enterostomy was (25.99 ± 8.81) , and 105 patients (56.10%) had varying degrees of health information avoidance behavior, of whom 64 (31.20%) had mild avoidance and 41 (24.90%) had severe avoidance. The Health Promoting Lifestyle Profile-II score was (126.19 ± 15.32) , which was overall in the middle level. Health information avoidance was negatively correlated with health promotion behavior. Multiple linear regression analysis showed that health information avoidance behavior

was a significant influencing factor of health promotion behavior.

CONCLUSION

The health information avoidance behavior and health promotion behavior of patients with enterostomy need to be improved. The medical staff should understand the obstacles of patients in the process of receiving health information, in order to help them effectively cope with the avoidance of health information and improve their health behavior and quality of life.

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

Key Words: Colorectal cancer; Enterostomy; Health information avoidance; Health promoting behavior; Health information

Citation: Liu M, Li MF, Wang SY, Yang FG, Chen DX, Liu JZ. Health information avoidance and health promotion behavior in colorectal cancer patients with enterostomy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2023; 31(17): 732-741

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i17/732.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i17.732>

摘要

背景

肠造口术是目前结直肠癌的主要治疗方式。健康促进行为可以提高肠造口患者的生活质量,对维持患者的健康状态具有重要意义,而健康信息规避会驱使患者回避健康风险信息,不利于自身健康。本研究猜想肠造口患者健康信息规避是健康促进行为的主要因素。

目的

了解结直肠癌肠造口患者健康信息规避和健康促进行为现状,并探讨两者之间的关系,为提高肠造口患者的预后及生活质量提供参考依据。

方法

采用便利抽样法,选取青岛市某三甲医院造口门诊就诊的205例肠造口患者作为研究对象,采用一般资料调查表、健康信息规避量表、健康促进生活方式量表II对患者进行调查。

结果

肠造口患者的健康信息规避得分为 (25.99 ± 8.81) 分,105例(56.10%)肠造口患者存在不同程度的健康信息规避行为,其中64例(31.20%)患者为轻度规避,41例(24.90%)患者为重度规避。患者的健康促进行为得分 (126.19 ± 15.32) 分,总体处于一般水平。健康信息规避与健康促进行为呈负相关。多元回归分析显示,健康信息规避行为是健康促进行为的显著影响因素。

结论

肠造口患者的健康信息规避行为有待改善,健康促进行为有待提高。医护人员可了解患者在接收健康信息过程中的阻碍因素,帮助患者有效应对健康信息规避,提高患者的健康行为及生活质量。

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

关键词: 结直肠癌; 肠造口; 健康信息规避; 健康促进行为; 健康信息

核心提要: 肠造口患者的健康信息规避有待改善,健康促进行为处于一般水平,需进一步提高。本研究通过调查肠造口患者,了解其健康信息规避及健康促进行为现状,并分析两者之间的相关性,为有效应对肠造口患者的健康信息规避,促进健康行为,改善其临床结局指标提供参考依据。

文献来源: 刘萌, 李梦飞, 王淑云, 杨富国, 陈德鑫, 刘景哲. 结直肠癌肠造口患者的健康信息规避与健康促进行为的研究. *世界华人消化杂志* 2023; 31(17): 732-741

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i17/732.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i17.732>

0 引言

WHO发布的最新数据显示,结直肠癌是全球三大常见的癌症类型之一。目前,肠造口术是结直肠癌的主要治疗方式^[1]。采取和维持健康相关行为,如:规律的体育活动、健康饮食等,能减缓癌症患者功能衰退,降低疾病进展和罹患其他疾病的风险^[2,3]。此外,健康促进行为可以提高肠造口患者的生活质量,对维持患者的健康状态具有重要意义^[4]。研究表明^[5],个体对健康信息的获取和利用影响着人们的健康行为。健康相关信息有助于增强患者的疾病应对能力,缓解患者因治疗产生的焦虑、不安的情绪^[6]。健康信息规避(Health Information Avoidance)是人们面对健康问题时,做出延迟或避免可用但可能不需要的信息的决定,表现出故意回避健康信息的行为^[7,8],这种行为会驱使患者回避健康风险信息,不利于自身健康和疾病的预后。已有研究表明^[9],癌症患者面对疾病相关的健康信息时存在规避行为,并且影响到其自身的健康状况。目前,尚未有关于肠造口患者健康信息规避与健康促进行为的相关性研究。因此,本研究通过调查肠造口患者,了解其健康信息规避及健康促进行为现状,并分析两者之间的相关性,为有效应对肠造口患者的健康信息规避,促进健康行为,改善其临床结局指标提供参考依据。

1 材料和方法

1.1 材料 采用便利抽样的方法, 选取2023-01/2023-04到青岛市某三级甲等医院造口门诊就诊的肠造口患者。纳入标准: (1)肠造口术后>1 mo的患者; (2)年龄≥18周岁; (3)知情同意并自愿参与本研究的患者。排除标准: (1)严重器官功能衰竭的患者; (2)生活不能自理的患者; (3)言语理解或表达障碍的患者。

1.2 方法

1.2.1 一般资料调查表: 由研究者自行设计, 内容包括社会人口学资料(性别、年龄、居住地、文化程度、工作状态、婚姻状况、家庭人均月收入、医疗费用支付方式)以及疾病相关资料(造口类型、造口术后时间、有无造口并发症、有无进行放化疗、能否进行造口自我护理)。

1.2.2 健康信息规避量表: 采用由张帅等^[10]编制的健康信息规避量表。该量表包括3个维度, 10个条目: 负面情绪(4个条目)、认知冲突(3个条目)、行为改变(3个条目)。各条目采用Likert 5级计分法, “非常不同意”、“不同意”、“一般”、“同意”、“非常同意”各计1、2、3、4、5分。得分越高, 患者的规避行为越严重。根据量表附分规则^[11], 得分为总分的40%及以下界定为无规避行为, 40%-60%之间为轻度规避, 60%以上为重度规避。该量表的Cronbach's α 为0.951。

1.2.3 健康促进生活方式量表II(Health Promoting Lifestyle Profile-II, HPLP-II): 该量表主要用于个体健康行为的调查, 由Walker等^[12]编制, 曹文君等^[13]将其汉化修订。量表包括营养、运动、压力应对、人际支持、健康责任、自我实现6个维度。各条目采用Likert 4级计分法, “从不”、“有时”、“经常”、“总是”各计1、2、3、4分。根据得分分为4个等级, 52分-91分为较差, 92分-131分为一般, 132分-171分为良好, 172分-208分为优秀。该量表总体的Cronbach's α 0.922。

1.3 资料收集方法 本研究采用问卷调查法, 研究者获得患者知情同意后, 向患者介绍本研究的目的、意义及问卷填写方法, 并发放问卷, 问卷填写完成后当场回收, 及时查漏补缺。本研究共发放210份问卷, 最终回收有效问卷205份, 问卷有效回收率为97.62%。

统计学处理 采用SPSS 20.0统计软件进行数据的录入与分析, 计量资料服从正态分布采用均数±标准差描述, 计数资料采用频数、构成比描述。组间差异比较采用独立样本 t 检验或单因素方差分析; 健康信息规避与健康促进行为的相关性采用Pearson相关分析; 健康促进行为的影响因素分析采用多元线性回归分析法。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肠造口患者的一般资料 见表1。

2.2 肠造口患者的健康信息规避量表得分情况 肠造口患者的健康信息规避量表得分为 (25.99 ± 8.81) 分, 有90例(43.90%)患者无健康信息规避行为, 有105例(56.10%)患者存在不同程度的规避行为。其中64例(31.20%)患者为轻度规避, 41例(24.90%)患者为重度规避。量表负面情绪维度得分为 (9.37 ± 3.66) 分, 认知冲突维度得分为 (7.71 ± 2.80) 分, 行为改变维度得分为 (8.90 ± 2.70) 分。得分较高的条目是“获取关于我的健康信息总会需要做一些很难改变的习惯”和“获取关于我的健康信息总会需要我做一些我不想做的检查”, 见表2。

2.3 一般资料对肠造口患者健康信息规避影响的单因素分析 单因素分析结果显示, 肠造口患者的年龄、文化程度、是否进行自我护理造口是健康信息规避的主要影响因素($P<0.05$), 见表3。

2.4 肠造口患者健康促进行为的影响因素分析

2.4.1 肠造口患者的健康促进行为量表得分情况: 肠造口患者的健康促进行为量表得分为 (126.19 ± 15.32) 分, 患者的健康行为处于较差水平的有3例(1.50%), 一般水平的患者有128例(62.40%), 良好水平的患者有74例(36.10%)。其中营养维度得分最高, 为 (23.36 ± 2.83) 分; 运动锻炼维度得分最低, 为 (18.18 ± 3.64) 分, 见表4。

2.4.2 一般资料及健康信息规避程度对肠造口患者健康促进行为影响的单因素分析: 单因素分析结果显示, 肠造口患者的年龄、居住地、文化程度、医疗费用支付方式、造口术后时间、有无造口并发症、是否能自我护理造口以及健康信息规避程度是健康促进行为的影响因素($P<0.05$), 见表5。

2.4.3 肠造口患者健康信息规避与健康促进行为的相关性: 肠造口患者的健康信息规避量表得分与健康促进行为及各维度得分均呈负相关, 见表6。

2.4.4 肠造口患者健康促进行为的多元线性回归分析: 将健康促进行为量表得分作为因变量, 将有统计学意义的变量(年龄、居住地、文化程度、医疗费用支付方式、造口术后时间、有无造口并发症、是否能自我护理造口以及健康信息规避程度)作为自变量, 进行多元线性回归分析。结果显示, 文化程度、造口术后时间、有无造口并发症、健康信息规避程度可以预测肠造口患者的健康行为水平, 见表7和8。

3 讨论

3.1 肠造口患者的健康规避行为

3.1.1 肠造口患者的健康规避行为有待改善: 肠造口患者的健康信息规避量表得分为 (25.99 ± 8.81) 分,

表 1 肠造口患者的一般资料($n = 205$)

项目	例数(n)	百分比(%)
性别		
男	132	64.4
女	73	35.6
年龄(岁)		
≤50	20	9.8
51–	69	33.7
61–	60	29.3
≥71	56	27.3
居住地		
城镇	111	54.1
农村	94	45.9
文化程度		
小学及以下	33	16.1
初中	72	35.1
高中	71	34.6
大专及以上	29	14.1
工作状况		
在职	35	17.1
退休、离职或务农等	170	82.9
婚姻状况		
已婚	170	82.9
未婚、离异或丧偶	35	17.1
个人月收入(元)		
≤3000	54	26.3
3001–	95	46.3
5001–	49	23.9
≥10001	7	3.4
医疗支付方式		
城镇职工	115	56.1
新农合	81	39.5
自费	9	4.4
造口类型		
结肠造口	176	86.3
回肠造口	28	13.7
造口术后时间(mo)		
≤6	64	31.2
7–	56	27.3
>12	85	41.5
有无造口并发症		
有	31	15.1
无	174	84.9
是否正在进行放化疗		
是	35	17.1
否	170	82.9
是否能自我护理造口		
是	78	38
否	127	62

56.10%的患者存在不同程度的规避行为, 健康规避行为有待改善. 分析肠造口患者规避行为较差的原因可

能与大多数患者不能接受自身患癌的事实有关, 并且肠造口术使患者的生理解剖结构发生改变, 多数患者

表 2 肠造口患者健康信息规避各条目得分(n = 205)

维度	条目	得分(分, mean ± SD)
负面情绪	获取关于我的健康信息总会让我感到焦虑	9.37 ± 3.66; 2.21 ± 1.02
	获取关于我的健康信息总会让我感到恐惧	2.38 ± 1.03
	获取关于我的健康信息总会让我感到后悔	2.36 ± 1.06
	获取关于我的健康信息总会让我感到担心	2.41 ± 1.03
认知冲突	获取关于我的健康信息总会打破我对自己健康的观念	7.71 ± 2.80; 2.47 ± 1.02
	获取关于我的健康信息总会改变我对自己健康的态度	2.60 ± 1.06
	获取关于我的健康信息总会动摇我对自己健康的信念	2.63 ± 1.01
行为改变	获取关于我的健康信息总会需要我做一些我不愿做的行动	8.90 ± 2.70; 2.91 ± 1.03
	获取关于我的健康信息总会需要我做一些很难改变的习惯	3.00 ± 0.94
	获取关于我的健康信息总会需要我做一些我不想做的检查	3.00 ± 0.99

在术后难以接受自身形象的改变, 认为造口是件很羞耻的事情, 对造口的接受程度较差. 因此, 多数患者在面对癌症和肠造口健康^[9]相关信息时, 会感到焦虑、恐惧和担心, 故而采取信息规避行为.

量表条目得分较高是“获取关于我的健康信息总会需要做一些很难改变的习惯”和“获取关于我的健康信息总会需要我做一些我不想做的检查”. 分析可能的原因与癌症治疗和造口适应过程中, 患者本身对未来的不确定感有关. 大部分患者存在“静养”、“多补充营养”、“享受生活”的观念, 大多数健康信息与之健康观念相违背, 因此面对健康信息时采取规避行为; 研究发现^[14], 部分患者对饮食和运动指南表示怀疑, 认为自身饮食行为不会影响健康状况, 因此不愿进行健康行为的改变; 此外, 肠造口术后的患者对癌症及造口预后的信息更为敏感, 面对海量信息、虚假信息和健康信息冲突等问题时, 患者难以分辨真假信息, 徒增恐惧, 易产生消极情绪, 因此容易刻意回避消极的信息.

在临床护理工作中, 护理人员应与患者建立相互信任关系, 注重患者的心理健康和造口适应能力, 积极引导患者勇敢面对癌症, 缓解患者的压力、恐惧心理, 使其正确认识并接纳造口; 了解患者的健康观念, 向患者普及全面、正确的健康知识、观念和肠造口护理技能, 帮助患者树立正确的健康信念, 有效应对健康信息规避.

3.1.2 肠造口患者健康规避的影响因素分析: 本研究结果显示, 年龄是健康信息规避的影响因素($P<0.05$), 年龄 ≤ 50 岁和 ≥ 71 岁的肠造口患者健康信息规避较严重, 可能的原因是中青年正处于家庭事业的关键时期, 是家庭经济的重要来源, 在获取健康信息的过程中更易产生焦虑、恐惧、担心等负面情绪. 此外, 中青年肠造口患者社会参与和社交活动较多, 大部分中青年肠造口患者认为自身疾病难以启齿, 担心在信息搜寻和交流中泄露隐私, 因此更容易选择信息规避^[11]. 如今书

籍、电视、网络上充斥着各种健康信息, 真假难辨, 老年患者会因信息冲突以及对癌症、肠造口认知不准确, 加之年纪大, 思想陈旧, 在获取信息的过程中会刻意回避消极信息^[15]. 此外, 老年患者受自身经验的影响对于难以理解的信息选择规避.

研究结果显示, 文化程度、是否能自我护理造口也是健康信息规避行为的影响因素($P<0.05$). 分析可能的原因是文化程度较高的患者有更多机会获得各种健康相关信息, 并且能够更好的学习、解读和利用健康信息. 而能进行自我护理造口的患者说明其对造口适应和接受程度更高, 能正视癌症和造口, 并且在学习造口护理的过程中, 不断关注与自身疾病和健康相关的信息. 因此, 能更好的接收和利用健康信息. 因此, 这类患者的信息规避程度较低.

护理人员在临床工作中更加注重肠造口患者的隐私, 帮助中青年肠造口患者进行角色适应和转换, 增强其健康管理意识. 对于老年患者和文化水平较低的患者, 医护人员在进行健康宣教时, 为他们提供通俗易懂的信息, 简化复杂繁琐的信息, 凸显重要信息, 为患者提供更加全面、准确的健康信息和更简单的信息搜寻途径. 此外, 应与患者及家属建立相互信任的关系, 并与家属成为患者重要的健康信息来源.

3.2 肠造口患者的健康促进行为

3.2.1 肠造口患者健康行为水平有待提高: 肠造口患者的健康促进行为总分为(126.19±15.32)分, 总体处于一般水平. 其中营养维度得分最高, 运动锻炼维度得分最低. 与刘伊柠^[16]关于大肠癌患者的研究结果基本一致. 分析可能的原因我国有“民以食为天”、讲究“食补”的饮食文化, 且研究对象大多数为退休的中老年人, 有规律三餐的健康饮食行为. 加之此年龄段的患者常合并高血压、糖尿病等慢性疾病, 因此对健康饮食较为关注. 分析在运动锻炼维度得分较低的原因

表 3 肠造口患者健康信息规避的单因素分析($n = 205$)

项目	健康信息规避得分(分, mean $\pm$ SD)	t/F	P
性别		-0.728	0.467
男	25.65 $\pm$ 8.52		
女	26.59 $\pm$ 9.35		
年龄(岁)		2.72	0.045
≤ 50	27.30 $\pm$ 8.25		
51–	23.90 $\pm$ 9.01		
61–	25.85 $\pm$ 8.86		
≥ 71	28.23 $\pm$ 8.30		
居住地		-1.232	0.219
城镇	25.29 $\pm$ 8.94		
农村	26.81 $\pm$ 8.64		
文化程度		8.236	0.000
小学及以下	30.18 $\pm$ 7.94		
初中	28.00 $\pm$ 8.24		
高中	23.63 $\pm$ 8.88		
大专及以上	21.97 $\pm$ 7.90		
工作状况		-0.536	0.593
在职	25.26 $\pm$ 9.37		
退休、离职或务农等	26.14 $\pm$ 8.72		
婚姻状况		1.340	0.812
已婚	26.36 $\pm$ 8.90		
未婚、离异或丧偶	24.17 $\pm$ 8.24		
个人月收入(元)		1.285	0.280
≤ 3000	27.28 $\pm$ 8.67		
3001–	25.99 $\pm$ 8.21		
5001–	25.29 $\pm$ 10.16		
≥ 10001	20.86 $\pm$ 6.69		
医疗支付方式		1.379	0.254
城镇职工	25.15 $\pm$ 8.73		
新农合	26.86 $\pm$ 8.95		
自费	28.78 $\pm$ 8.17		
造口类型		0.388	0.698
结肠造口	26.02 $\pm$ 8.96		
回肠造口	25.32 $\pm$ 7.75		
造口术后时间(mo)		0.330	0.719
≤ 6	26.70 $\pm$ 8.58		
7–	25.86 $\pm$ 8.97		
> 12	25.53 $\pm$ 8.96		
有无造口并发症		-0.321	0.248
有	25.52 $\pm$ 9.45		
无	26.07 $\pm$ 8.72		
是否正在进行放化疗		-0.726	0.469
是	25.00 $\pm$ 8.34		
否	26.19 $\pm$ 8.92		
是否能自我护理造口		-2.375	0.018
是	24.14 $\pm$ 8.91		
否	27.12 $\pm$ 8.59		

是癌症是一种消耗性疾病, 患者一般需要较长时间进行体力恢复, 且肠造口术后, 患者因疼痛、造口适应不

良、自我形象紊乱或担心底盘泄漏、造口旁疝等并发症的发生而拒绝运动. 护理人员在临床中, 应更加注重

表 4 肠造口患者健康促进行为各维度得分(n = 205)

项目	条目数(n)	维度得分(分, mean ± SD)
营养	9	23.36 ± 2.83
运动锻炼	8	18.18 ± 3.64
压力应对	8	19.99 ± 3.66
人际支持	9	23.00 ± 2.96
健康责任	9	21.17 ± 3.21
自我实现	9	20.48 ± 3.34

对患者运动锻炼的宣教, 向患者介绍运动对癌症和肠功能恢复的重要性, 告知患者进行锻炼时的注意事项, 指导患者循序渐进参与体育锻炼。

3.2.2 肠造口患者健康促进行为的影响因素分析: 本研究发现, 文化程度、造口术后时间、有无造口并发症是肠造口患者健康行为水平的影响因素($P<0.05$), 与万珊珊等^[17]的研究基本一致。文化程度较低的患者由于健康素养较差, 不能积极面对癌症和造口, 也不会积极主动学习造口相关知识, 对疾病和造口的认知相对不足, 因此健康行为水平较差; 此外, 处于造口初期的患者, 经历造口手术的应激, 肠道功能及身体机能等还尚未恢复, 不利于健康行为的建立; 研究发现^[18], 有造口并发症的患者会遭受更大的心理、生理负担, 其生活质量较差, 这类患者造口适应能力较差, 因此不利于健康行为的形成。在临床工作中, 护理人员应关注患者的健康素养水平和疾病认知, 关注患者的身心健康, 积极引导患者参与造口自我护理过程中, 提高其自我健康管理水平。

3.3 肠造口患者健康规避与健康促进行为的关系 健康信息规避是健康促进行为的一个显著影响因素, 且健康信息规避得分与健康促进行为及各维度得分均呈负相关, 即存在严重规避行为的患者, 其健康行为水平较差。这与Jung等^[19]的研究结果基本一致, 即严重信息规避的癌症患者, 其健康状况的自我评价越低。肠造口患者因生理解剖结构的改变, 个人情感更加敏感, 在获取癌症及造口预后相关健康信息的过程中容易产生焦虑、恐惧、后悔、担心的情绪, 且有些信息与患者原有的健康观念相违背, 患者出于自我保护采取信息规避行为^[20], 更不愿采取行动改变原来的行为习惯, 从而影响患者做出正确的健康行为。因此, 医护人员在临床工作中要了解患者在接收健康信息的过程面临的阻碍因素, 关注患者有无负面情绪, 了解患者的健康信念和认知, 帮助患者解决阻碍, 促进患者进行健康行为的改变。

4 结论

肠造口患者的健康信息规避有待改善, 健康促进行为处

于一般水平, 需进一步提高。医护人员在制定和实施针对性健康教育和干预时, 应与患者建立良好的信任关系, 关注患者的心理状态和情绪, 为患者树立正确的健康观念和态度, 针对不同患者实施个性化的措施, 帮助肠造口患者获取、认知、分辨并正确利用健康相关信息, 增强患者的造口适应能力, 提高肠造口的健康行为水平, 促进疾病的恢复。本研究仅调查了青岛市某三甲医院造口门诊患者的情况, 不能代表其他地区造口患者的实际情况, 期望今后的研究能扩大样本量, 更深入的探讨患者健康信息规避行为的影响因素, 以获得更加全面的结论。

文章亮点

实验背景

肠造口术是目前治疗结直肠癌患者常用的方法, 健康促进行为可以影响患者的预后及生活质量, 对维持患者的健康状态具有重要意义, 而健康信息规避行为会影响到患者自评健康状况。

实验动机

健康信息规避行为会驱使患者回避健康风险信息, 不利于自身健康和疾病的预后。已有研究表明, 癌症患者面对疾病相关的健康信息时存在规避行为, 并且影响到其自身的健康状况。因此, 本研究通过调查肠造口患者健康信息规避及健康促进行为之间的相关性, 为患者有效应对健康信息规避行为提供建议。

实验目标

通过调查结直肠癌肠造口患者健康信息规避和健康促进行为现状, 并探讨两者之间的关系, 为提高肠造口患者的预后及生活质量提供参考依据。

实验方法

本研究采用便利抽样法, 从青岛市某三甲医院造口门诊中筛选出205名患者作为研究对象, 并使用一般资料调查表、健康信息规避量表以及健康促进生活方式量表

表 5 肠造口患者健康促进行为的单因素分析($n = 205$)

项目	健康促进行为得分(分, mean $\pm$ SD)	t/F	P
性别		0.360	0.719
男	126.48 $\pm$ 14.98		
女	125.67 $\pm$ 16.02		
年龄		3.203	0.024
≤ 50	131.25 $\pm$ 16.68		
51–	128.10 $\pm$ 13.90		
61–	126.95 $\pm$ 15.51		
≥ 71	121.21 $\pm$ 15.42		
居住地		2.434	0.016
城镇	128.56 $\pm$ 14.93		
农村	123.39 $\pm$ 15.39		
文化程度		10.295	0.000
小学及以下	115.97 $\pm$ 14.47		
初中	124.13 $\pm$ 12.61		
高中	130.01 $\pm$ 15.29		
大专及以上	133.59 $\pm$ 16.00		
工作状况		0.730	0.466
在职	127.91 $\pm$ 18.93		
退休、离职或务农等	125.84 $\pm$ 14.51		
婚姻状况		-0.318	0.751
已婚	126.04 $\pm$ 15.61		
未婚、离异或丧偶	126.94 $\pm$ 14.01		
个人月收入(元)		2.392	0.070
≤ 3000	121.89 $\pm$ 14.91		
3001–	127.57 $\pm$ 12.70		
5001–	127.14 $\pm$ 18.47		
≥ 10001	134.00 $\pm$ 22.10		
医疗支付方式		3.367	0.036
城镇职工	128.50 $\pm$ 15.46		
新农合	123.70 $\pm$ 15.25		
自费	119.33 $\pm$ 7.86		
造口类型		-0.575	0.566
结肠造口	126.07 $\pm$ 14.96		
回肠造口	127.86 $\pm$ 17.25		
造口术后时间		4.703	0.010
≤ 6 mo	121.47 $\pm$ 18.51		
7–	127.55 $\pm$ 12.77		
> 12	128.85 $\pm$ 13.45		
有无造口并发症		-2.287	0.023
有	120.45 $\pm$ 18.30		
无	127.21 $\pm$ 14.55		
是否正在进行放化疗		-0.710	0.479
是	124.51 $\pm$ 15.75		
否	126.54 $\pm$ 15.26		
是否能自我护理造口		2.818	0.005
是	129.97 $\pm$ 15.61		
否	123.87 $\pm$ 14.73		
健康信息规避程度		46.379	0.000
无	135.43 $\pm$ 12.55		
轻	122.03 $\pm$ 11.49		
重	115.10 $\pm$ 14.49		

表 6 肠造口患者健康信息规避与健康促进行为的相关性(*t*值)

项目	健康信息规避总分
营养	-0.436 ^a
运动锻炼	-0.474 ^a
压力应对	-0.479 ^a
人际支持	-0.528 ^a
健康责任	-0.477 ^a
自我实现	-0.514 ^a
健康促进行为总分	-0.622 ^a

^a*P*<0.01.

表 7 肠造口患者健康促进行为影响因素的自变量赋值方式

项目	赋值方式
年龄(岁)	≤50 = 1; 51-60 = 2; 61-70 = 3; ≥71 = 4
居住地	城镇 = 1; 农村 = 2
文化程度	小学及以下 = 1; 初中 = 2; 高中 = 3; 大专及以上 = 4
医疗费用支付方式	城镇职工 = 1; 新农合 = 2; 自费 = 3
造口术后时间(mo)	≤6 = 1; 7-11 = 2; >12 = 3
有无造口并发症	无 = 0; 有 = 1
是否能自我护理造口	是 = 1; 否 = 2
健康信息规避程度	无 = 1; 轻 = 2; 重 = 3

表 8 肠造口患者健康促进行为相关因素的多元线性回归分析

项目	回归系数	标准误	标准回归系数	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
常数项	118.652	8.516	-	13.932	<0.001
文化程度	2.366	1.174	0.143	2.015	0.045
造口术后时间	2.319	1.084	0.128	2.140	0.034
有无造口并发症	5.586	2.440	0.131	2.290	0.023
健康信息规避程度	-9.181	1.134	-0.486	-8.095	<0.001

R = 0.626, *R*² = 0.391, 调整*R*² = 0.366, *F* = 15.750, *P*<0.001.

II 对其进行了全面调查.

实验结果

肠造口患者的健康信息规避得分为(25.99±8.81)分, 105例(56.10%)肠造口患者存在不同程度的健康信息规避行为, 其中64例(31.20%)患者为轻度规避, 41例(24.90%)患者为重度规避. 患者的健康促进行为得分(126.19±15.32)分, 总体处于一般水平. 健康信息规避与健康促进行为呈负相关. 多元回归分析显示, 健康信息规避行为是健康促进行为的显著影响因素.

实验结论

肠造口患者的健康信息规避有待改善, 健康促进行为处

于一般水平, 需进一步提高.医护人员可了解患者在接收健康信息过程中的阻碍因素, 帮助患者有效应对健康信息规避,提高患者的健康行为及生活质量.

展望前景

本研究仅调查了青岛市某三甲医院造口门诊患者的情况, 不能代表其他地区造口患者的实际情况, 期望今后的研究能扩大样本量, 更深入的探讨患者健康信息规避行为的影响因素, 以获得更加全面的结论.

5 参考文献

1 Lim CYS, Laidsaar-Powell RC, Young JM, Kao SC, Zhang Y, Butow P. Colorectal cancer survivorship: A systematic review and thematic synthesis of qualitative research. *Eur J Cancer Care*

- (Engl) 2021; 30: e13421 [PMID: 33733545 DOI: 10.1111/ecc.13421]
- 2 Michorńska I, Polak-Szczybyło E, Sokal A, Jarmakiewicz-Czaja S, Stępień AE, Dereń K. Nutritional Issues Faced by Patients with Intestinal Stoma: A Narrative Review. *J Clin Med* 2023; 12 [PMID: 36675439 DOI: 10.3390/jcm12020510]
- 3 Hubbard G, Beeken RJ, Taylor C, Watson AJM, Munro J, Goodman W. A physical activity intervention to improve the quality of life of patients with a stoma: a feasibility study protocol. *Pilot Feasibility Stud* 2019; 5: 78 [PMID: 31236285 DOI: 10.1186/s40814-019-0461-2]
- 4 Tollosa DN, Tavener M, Hure A, James EL. Adherence to multiple health behaviours in cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Surviv* 2019; 13: 327-343 [PMID: 30993648 DOI: 10.1007/s11764-019-00754-0]
- 5 朱笑笑, 钱爱兵. 泛在网络环境下健康信息及其传播特征分析. *医学信息学杂志* 2020; 41: 38-42 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-6036.2020.05.006]
- 6 Theis S, Schäfer K, Schäfer D, Jochems N, Nitsch V, Mertens A. The Relationship Between Individual Coping and the Need to Have and Seek Health Information Among Older Adults: Exploratory Mixed Methods Study. *JMIR Hum Factors* 2021; 8: e15858 [PMID: 33522973 DOI: 10.2196/15858]
- 7 Li J. Information avoidance in the age of COVID-19: A meta-analysis. *Inf Process Manag* 2023; 60: 103163 [PMID: 36405670 DOI: 10.1016/j.ipm.2022.103163]
- 8 Sweeny K, Melnyk D, Miller W, Shepperd JA. A Information Avoidance: Who, What, When, and Why. *Review of General Psychology* 2010; 14: 340-353 [DOI: 10.1037/a0021288]
- 9 Lu L, Liu J, Yuan YC. Cultural Differences in Cancer Information Acquisition: Cancer Risk Perceptions, Fatalistic Beliefs, and Worry as Predictors of Cancer Information Seeking and Avoidance in the U.S. and China. *Health Commun* 2022; 37: 1442-1451 [PMID: 33752516 DOI: 10.1080/10410236.2021.1901422]
- 10 张帅, 马费成. 大学生健康信息规避量表构建研究. *图书情报工作* 2020; 64: 3-9 [DOI: 10.13266/j.issn.0252-3116.2020.09.001]
- 11 王宁, 李月琳, 牛志鹏, 张素萍. 健康信息规避行为与维持性血液透析患者自我健康管理研究. *情报科学* 2022: 1-20 [DOI: 10.13833/j.issn.1007-7634.2022.09.012]
- 12 Walker SN, Sechrist KR, Pender NJ. The Health-Promoting Lifestyle Profile: development and psychometric characteristics. *Nurs Res* 1987; 36: 76-81 [PMID: 3644262 DOI: 10.1097/00006199-198703000-00002]
- 13 曹文君, 郭颖, 平卫伟, 郑建中. HPLP-II 健康促进生活方式量表中文版的研制及其性能测试. *中华疾病控制杂志* 2016; 20: 286-289 [DOI: 10.16462/j.cnki.zhjbkz.2016.03.018]
- 14 Hardcastle SJ, Maxwell-Smith C, Zeps N, Platell C, O'Connor M, Hagger MS. A qualitative study exploring health perceptions and factors influencing participation in health behaviors in colorectal cancer survivors. *Psychooncology* 2017; 26: 199-205 [PMID: 26935994 DOI: 10.1002/pon.4111]
- 15 Zhao YC, Zhao M, Song S. Online Health Information Seeking Behaviors Among Older Adults: Systematic Scoping Review. *J Med Internet Res* 2022; 24: e34790 [PMID: 35171099 DOI: 10.2196/34790]
- 16 刘伊柠. 大肠癌患者积极心理资本、健康促进行为与生命质量之间的相关性研究. 延边大学 2021 [DOI: 10.27439/d.cnki.gybd.2021.000719]
- 17 万珊珊. 肠造口患者健康行为现状及其影响因素研究. 河南大学 2019
- 18 Zhang Y, Xian H, Yang Y, Zhang X, Wang X. Relationship between psychosocial adaptation and health-related quality of life of patients with stoma: A descriptive, cross-sectional study. *J Clin Nurs* 2019; 28: 2880-2888 [PMID: 30939212 DOI: 10.1111/jocn.14876]
- 19 Jung M, Ramanadhan S, Viswanath K. Effect of information seeking and avoidance behavior on self-rated health status among cancer survivors. *Patient Educ Couns* 2013; 92: 100-106 [PMID: 23523194 DOI: 10.1016/j.pec.2013.02.008]
- 20 Ayaz-Alkaya S. Overview of psychosocial problems in individuals with stoma: A review of literature. *Int Wound J* 2019; 16: 243-249 [PMID: 30392194 DOI: 10.1111/iwj.13018]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



高危 II 期结肠癌不同化疗决策的成本-效用分析

张霞, 尹瑞华, 金霞云, 郑红娟, 徐锡枫, 王庆华, 傅健飞

张霞, 尹瑞华, 金霞云, 郑红娟, 徐锡枫, 王庆华, 傅健飞, 金华市婺城区金华市中心医院肿瘤内科 浙江省金华市 321000

张霞, 硕士, 主要从事消化道肿瘤、乳腺癌、肺癌等实体肿瘤发生、发展机制研究。

基金项目: 金华市科技局公益性技术应用研究项目, No. 2021-4-015.

作者贡献分布: 张霞与尹瑞华对此文所作贡献两均等; 此课题由张霞, 尹瑞华, 金霞云, 郑红娟, 徐锡枫, 王庆华及傅健飞设计; 研究过程由尹瑞华, 金霞云, 郑红娟, 徐锡枫, 王庆华及傅健飞操作完成; 研究所用分析工具由傅健飞提供; 数据分析由尹瑞华及傅健飞完成; 本论文写作由张霞及尹瑞华完成。

通讯作者: 傅健飞, 博士, 主任医师, 321000, 金华市婺城区人民东路365号, 浙江大学附属金华中心医院. fujianfei@zju.edu.cn

收稿日期: 2023-07-22

修回日期: 2023-08-22

接受日期: 2023-09-01

在线出版日期: 2023-09-08

Cost-effectiveness of different chemotherapy strategies for high-risk stage II colon cancer

Xia Zhang, Rui-Hua Yi, Xia-Yun Jin, Hong-Juan Zheng, Xi-Feng Xu, Qing-Hua Wang, Jian-Fei Fu

Xia Zhang, Rui-Hua Yi, Xia-Yun Jin, Hong-Juan Zheng, Xi-Feng Xu, Qing-Hua Wang, Jian-Fei Fu, Department of Medical Oncology, Affiliated Jinhua Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China

Supported by: Public Welfare Project of Jinhua Municipal Science & Technology Bureau, No. 2021-4-015.

Corresponding author: Jian-Fei Fu, Department of Medical Oncology, Affiliated Jinhua Hospital, Zhejiang University School of Medicine, No. 351 Mingyue Road, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China. fujianfei@zju.edu.cn

Received: 2023-07-22

Revised: 2023-08-22

Accepted: 2023-09-01

Published online: 2023-09-08

Abstract BACKGROUND

The incidence and death rates of colon cancer have been increasing year by year. Currently, most guidelines only recommend chemotherapy for stage II colon cancer patients with high risk factors. However, treatment decisions are often influenced by resource constraints and cost, so it is important to evaluate the benefits of chemotherapy by cost-effectiveness analysis.

AIM

To evaluate the cost-effectiveness of chemotherapy in patients with high-risk stage II colon cancer.

METHODS

Two Markov models were established using Treeage Pro 2011 software to represent the chemotherapy period and follow-up period. Health outcomes were measured as quality-adjusted life years (QALYs). The incremental cost-effectiveness ratio (ICER) was used as the evaluation index of the economic benefits of the treatment strategy, and the sensitivity analysis was performed on the results.

RESULTS

Based on the disease free survival (DFS) curve, patients with stage II colon cancer could benefit from chemotherapy ($P < 0.0001$). Compared with observation alone, the incremental cost of the folinic acid/5-fluorouracil/oxaliplatin (FOLFOX) regimen was 27917.36 yuan, the incremental effectiveness was 1.47 QALYs, and the ICER was 18913.88 yuan/QALY. When willingness-to-pay = 216600 yuan, Monte Carlo simulation analysis indicated that the FOLFOX regimen had a cost-effective probability of 100% compared to the observation group.

CONCLUSION

FOLFOX regimen is a more affordable option in China for patients with high-risk stage II colon cancer.

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

Key Words: Survival analysis; Markov model; Cost-effectiveness; Colon cancer; Sensitivity analysis

Citation: Zhang X, Yi RH, Jin XY, Zheng HJ, Xu XF, Wang QH, Fu JF. Cost-effectiveness of different chemotherapy strategies for high-risk stage II colon cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2023; 31(17): 742-752

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i17/742.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i17.742>

摘要

背景

结肠癌的发病率及死亡率逐年上升。对于 II 期结肠癌, 目前大部分指南仅建议具有高危因素的患者进行化疗。但是治疗决策往往受到资源限制和成本的影响, 因此从药物经济学角度评价化疗的受益情况至关重要。

目的

评估高危 II 期结肠癌患者化疗的成本-效用。

方法

应用 TreeAge Pro 2011 软件建立两个马尔科夫(Markov)模型分别代表化疗期和随访期。以质量调整生命年(quality-adjusted life years, QALYs)衡量健康结果, 以增量成本-效用比(incremental cost effectiveness ratio, ICER)为治疗策略经济学效益的评价指标并对结果进行敏感性分析。

结果

通过建立的无病生存期(disease free survival, DFS)曲线进行生存分析, II 期结肠癌患者可以从化疗中受益($P < 0.0001$)。亚叶酸/5-氟尿嘧啶/奥沙利铂(folinic acid/5-fluorouracil/oxaliplatin, FOLFOX)方案相比观察组的增量成本为 27917.36 元, 增量效用为 1.47 QALY, 增量成本效用比为 18913.88 元/QALY。当 WTP = 216600 元时, Monte Carlo 模拟分析表明 FOLFOX 方案相比于观察组具有成本-效用的概率是 100%。

结论

具有高危因素的 II 期结肠癌患者采用 FOLFOX 方案化疗具有较好的成本-效用。

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

关键词: 生存分析; Markov 模型; 成本-效用; 结肠癌; 敏感性分析

核心提要: 本文从药物经济学角度探究高危 II 期结肠

癌各种化疗方案包括亚叶酸/5-氟尿嘧啶、亚叶酸/5-氟尿嘧啶/奥沙利铂(folinic acid/5-fluorouracil/oxaliplatin, FOLFOX)、卡培他滨/奥沙利铂方案的成本-效用。研究结果发现, FOLFOX 方案在延长无病生存期方面具有优势, 最具成本-效用, 推荐医疗决策者使用。

文献来源: 张霞, 尹瑞华, 金霞云, 郑红娟, 徐锡枫, 王庆华, 傅健飞. 高危 II 期结肠癌不同化疗决策的成本-效用分析. *世界华人消化杂志* 2023; 31(17): 742-752

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i17/742.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i17.742>

0 引言

结肠癌的发病率及死亡率在全球癌症中位居前列^[1]。目前, 外科手术仍然是结肠癌患者获得根治的基础, 但手术不能彻底清除组织或血液中存在的微小转移灶。因此, 有效的术后化疗是结肠癌获得长期生存的必要条件^[2]。辅助化疗是切除后 III 期结肠腺癌的治疗标准, II 期结肠癌患者的辅助治疗仍是肿瘤学领域的一个争议。目前大部分指南仅建议 II 期伴有高危因素(T4、低分化、脉管浸润、神经浸润、术前肠梗阻或穿孔、切缘阳性、送检淋巴结不足 12 枚等)的结肠癌患者进行术后辅助化疗^[3]。当前应用于 II 期结肠癌的化疗方案主要有亚叶酸/5-氟尿嘧啶(folinic acid/5-fluorouracil, LV/5FU)、亚叶酸/5-氟尿嘧啶/奥沙利铂(folinic acid/5-fluorouracil/oxaliplatin, FOLFOX)、卡培他滨/奥沙利铂(capecitabine/oxaliplatin, CAPEOX)方案^[4-6]。QUASUA 研究证实辅助化疗组的总生存期(overall survival, OS)及无病生存期(disease free survival, DFS)均显著提高, 首次证实了 LV/5FU 方案化疗可改善 II 期患者预后^[7]。Sargent 等^[8]对 20800 名 II 期或 III 期癌症患者进行分析发现与单纯观察相比, 接受辅助化疗的患者的 8 年生存率从 66.8% 提高到 72.2%。MOSAIC 和 IDEA 研究分别证实了奥沙利铂为基础的化疗方案在高危 II 期结肠癌术后辅助化疗的作用^[6,9]。其中 LV/5FU 的化疗方案需接受氟尿嘧啶 46 h 持续静脉输注, 且患者需接受每 2 wk 一次的住院治疗, 而卡培他滨为口服制剂, 用药更为便捷。

病理危险因素和微卫星不稳定状态决定了 II 期结肠癌辅助治疗的选择, 但高危患者的治疗和预后仍存在差异^[10]。一旦接受化疗, 均会对患者生活造成影响, 无论是经济的损失还是化疗的毒性反应所造成的生活质量下降。尽管上述这些研究发现化疗对高危 II 期结肠癌辅助化疗的生存可能有益, 但仍不清楚由于成本和毒性, 这种益处是否超过了这种治疗的额外负担也是我们应该考虑的。因此, 从药物经济学角度对 II 期结肠癌化疗作出评估至关重要。本研究通过模拟 II 期结肠癌 DFS 曲线,

得到化疗对于II期结肠癌患者受益情况, 再从中国医疗卫生角度出发, 运用Markov模型对高危II期结肠癌的化疗方案进行成本-效用分析, 为临床提供用药指导, 为医疗卫生部门提供合理化建议。

1 材料和方法

1.1 材料 首先进行文献筛选, 初筛出含有高危II期结肠癌患者化疗组与观察组的DFS曲线的文献, 入选标准: 行根治性结肠癌切除手术的患者, 术后病理或组织学检查证实为高危II期结肠癌。排除标准: (1)缺少诊断年龄、性别、种族、婚姻状况、分期、分化分级等信息; (2)年龄小于20岁或大于80岁; (3)多原发肿瘤; (4)术后存活时间少于1 mo; (5)接受放疗; (6)接受术前新辅助化疗。然后进一步筛选, Kaplan-Meier(K-M)曲线下需有特定时间点对应的numbers at risk资料以及文献中需报道观察期内的总事件数, 最终纳入3项研究。其中, 5FU/LV方案纳入287例患者, 数据来源于MOSAIC研究^[9]; CAPEOX方案纳入999例患者, 数据来源于IDEA研究^[6]; FOLFOX方案纳入635例患者, 数据来源于IDEA研究^[6]; 观察组纳入509名患者, 数据来源于IMPACTB2研究^[11]。利用Getdata软件提取出不同时间点所对应的DFS率, 利用R软件重构两个组别的单个患者数据(individual patient data, IPD)数据。将从不同文献所得到的IPD整合在一起, 模拟出II期结肠癌化疗组与观察组的生存曲线。

1.2 方法

1.2.1 模型假设: 假设II期结肠癌患者在手术后6 mo内均没有复发, 无论化疗与否, 随之进入随访期。随访期模型分为三种状态: 无病生存状态, 复发状态, 死亡状态。所有患者进入随访期的初始状态均为无病状态, 1个周期后在三种状态中分布, 无病可转换为复发状态, 无病状态和复发状态均可能转换至死亡状态。在随访期模型中, 由于数据有限, 我们忽略了化疗组患者与观察组患者5年后复发概率的差异, 假设4种方案复发之后所使用的药物相同, 4组患者复发后的生存概率一致。

1.2.2 模型建立: 我们使用TreeAge Pro 2011软件针对具有高危因素的II期结肠癌患者构建2个Markov模型, 分别代表化疗期与随访期。假设模型中所有的病人均是具有高危因素的II期结肠癌患者并已进行手术治疗, 中位年龄为60岁。第1个Markov代表化疗期。将Markov模型的周期长度设为1 mo, 化疗总时间设定为6 mo。化疗方案包括LV/5FU、FOLFOX、CAPEOX方案。化疗期包括5种状态: 良好、轻度毒性状态、重度毒性状态、退出辅助化疗状态和由于辅助化疗而死亡状态, 状态之间可以相互转化(图1A)。未接受辅助化疗的患者(观察组)手术后直接进入随访期。接受辅助化

疗的患者6 mo后进入随访期, 随访期为20年。随访期Markov包括三个状态: 疾病稳定、疾病进展以及死亡(图1B)。模型主要效用指标为质量调整生命年(quality-adjusted life years, QALYs)。成本和效用贴现率均设为3%每年^[12]。

1.2.3 化疗方案: 假设患者依从性良好, 化疗期病人均完成6 mo化疗, 人体表面积以 1.6 m^2 来计算用药剂量^[13]。药物剂量和疗程参考NCCN、ASCO、ESMO治疗指南, 规范选择剂量范围和疗程。LV/5FU方案每隔2 wk重复1次, 共12个周期, 包括在第1天静脉输注亚叶酸钙(400 mg/m^2)、5-氟尿嘧啶(400 mg/m^2), 然后在第1天时泵入5-Fu 2400 mg/m^2 , 持续泵入46 h。FOLFOX方案每隔2 wk重复1次, 共12个周期, 包括在第1天静脉输注奥沙利铂(85 mg/m^2)、亚叶酸钙(400 mg/m^2)、5-FU(400 mg/m^2), 然后在第1天时泵入5-Fu 2400 mg/m^2 , 持续泵入46 h。CAPEOX方案每隔3 wk重复1次, 共8个周期, 包括第1天静脉滴注奥沙利铂(130 mg/m^2) 2 h, 第1天至第14天口服卡培他滨(1000 mg/m^2), 每天2次。复发时各组均采用FOLFIRI方案化疗, 每隔2 wk重复1次, 共8个周期, 包括第1天静脉输注伊立替康(180 mg/m^2)、亚叶酸钙(400 mg/m^2)、5-FU(400 mg/m^2), 然后在第1天泵入5-Fu 2400 mg/m^2 , 持续静脉输注46 h。

1.2.4 模型中各态之间的转移概率: 所有患者在辅助化疗开始时将所有病人均处于良好状态, 良好状态可以向其他任何状态转化(见图1)。Pw, Pmi, Pma, Pq, Pd分别代表当前周期中状态良好、轻度毒性状态、重度毒性状态、退出辅助化疗状态和由于辅助化疗而死亡状态的概率。Pw-w、Pw-mi Pw-ma, Pmi-w、Pmi-mi Pmi-ma, Pma-w, Pma-mi, Pma-ma, Pma-q, 和Pma-d代表不同状态之间的转化概率^[14,15]。例如Pw-ma表示当前周期处于良好状态的患者在下一个周期变为重度毒性状态的概率, 具体数值详见表1。随访期模型设置周期为1年, 随访期设置为20年, DFS状态到复发状态的转移概率原始数据来自于IDEA研究、MOSAIC研究、IMPACT B2研究所报道的DFS值。用Getdata Version 2.20对原始数据进行提取, 用R 4.0.3根据提取的数据进行原始曲线的重现, 然后进行韦伯(Weibull)分布模拟, 与拟合出的原始曲线进行对比。具体参数详见表2, 从无病至复发转移概率计算公式: $P(t) = 1 - \exp[\lambda(t-1)^\gamma - \lambda t^\gamma]$ ^[16,17]。

其中 λ 是比例参数(scale), γ 是形状参数(shape), t 代表循环的周期数。从无病状态至死亡状态数据采用非肿瘤死亡的生命表。从进展到死亡的概率同样通过上述方法进行weibull模拟, 原始数据取自FIRE-3试验的数据^[18]。从进展到死亡公式: $1 - \exp(-\lambda * t^\gamma)$ 。

1.2.5 成本组成: 化疗期的费用分为四部分: 直接化疗

表 1 化疗期状态转换概率

变量	LV/5FU	FOLFOX	CAPEOX
Pw-w	0.66	0.66	0.52
Pw-mi	0.31	0.31	0.46
Pw-ma	0.03	0.03	0.02
Pmi-w	0.36	0.36	0.32
Pmi-mi	0.32	0.32	0.4
Pmi-ma	0.32	0.32	0.28
Pma-w	0.1	0.1	0.1
Pma-mi	0.39	0.39	0.49
Pma-ma	0.3	0.3	0.2
Pma-q	0.2	0.2	0.2
Pma-d	0.01	0.01	0.01

LV/5FU: 亚叶酸钙联合5-氟尿嘧啶方案; CAPEOX: 卡培他滨联合奥沙利铂方案; FOLFOX方案: 奥沙利铂联合亚叶酸钙、5-氟尿嘧啶方案.

表 2 Weibull模拟参数

状态	Scale	Shape
LV/5FU组无病状态至复发状态	0.07	0.88
FOLFOX组无病状态至复发状态	0.04	0.61
CAPEOX组无病状态至复发状态	0.04	0.84
观察组无病状态至复发状态	0.09	0.75
复发状态至死亡状态	0.19	1.38

LV/5FU: 亚叶酸钙联合5-氟尿嘧啶方案; CAPEOX: 卡培他滨联合奥沙利铂方案; FOLFOX方案: 奥沙利铂联合亚叶酸钙、5-氟尿嘧啶方案.

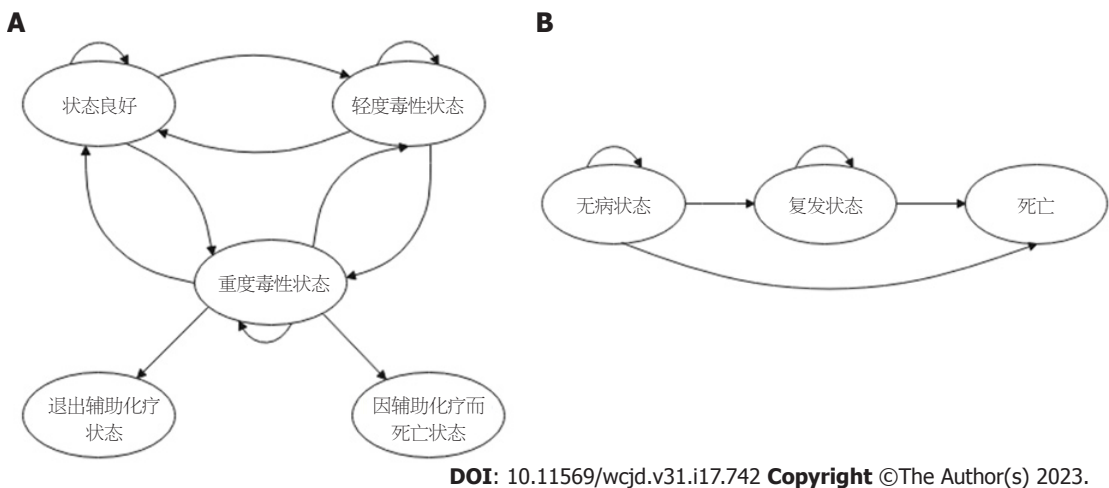


图 1 高危 II 期结肠癌成本-效用分析Markov模式图. A: 化疗期Markov模式图; B: 随访期Markov模式图.

的成本, 治疗相关副作用的成本, 社会方面成本. 假设状态良好及轻度毒性状态不良反应治疗费用为0, 重度毒性状态及因不良反应退出化疗状态需要使用药物治疗不良反应. 治疗成本数据从金华市中心医院获取, 以

体表面积 1.6 m^2 来计算用药剂量, 治疗不良反应相关成本根据治疗不良反应药物价格计算. 随访期成本主要包括检验及影像学检查的费用, 根据浙江省医疗服务价格表大概估算出患者随访期所需花费. 假设复发后

表 3 成本组成

方案	直接化疗成本(1个疗程)	不良反应费用(1 mo)	社会费用(1 mo)	随访费用(1年)	复发费用(1年)
LV/5FU	2300.256	30	1136	2500	47554.432
FOLFOX	2762.384	120	1136	2500	47554.432
CAPEOX	2397.078	30	267	2500	47554.432
观察组	0	0	0	2500	47554.432

LV/5FU: 亚叶酸钙联合5-氟尿嘧啶方案; CAPEOX: 卡培他滨联合奥沙利铂方案; FOLFOX方案: 奥沙利铂联合亚叶酸钙、5-氟尿嘧啶方案.

表 4 各状态效用值

变量	取值
状态良好	0.84
轻度毒性	0.73
重度毒性	0.59
退出辅助化疗	0.47
因辅助化疗而死亡	0.00
无病	0.84
复发	0.47
死亡	0.00

均采用FOLFIRI方案化疗, 同样以体表面积 1.6 m^2 来计算用药剂量, 估算出复发所需费用(表3).

1.2.6 效用值: 模型健康结果以QALYs来衡量, 方法是使用文献中提供的数值来估计各种状态的效用. 在化疗阶段, 对状态良好的患者的效用设为0.84, 与术后未进行辅助化疗的观察组相同^[19]. 对于轻度毒性和重度毒性的效用, 参照文献分别设置为0.73, 0.59, 详见表4. 随访期无病状态效用值设置为0.84, 复发状态设置为0.47^[20].

1.2.7 敏感性分析: WHO规定, ICER<3倍人均GDP为具有成本-效用^[21]. 本研究意愿支付值(willingness-to-pay, WTP)采用3倍中国人均GDP, 在我们的模型中WTP为216600元. 各个状态的效用值根据文献设定, 成本变化范围设定为±20%. 设定成本服从Gamma分布, 效用值服从Beta分布, 然后以Monte Carlo模拟的形式将模型运行1000次, 其结果里可接受曲线和增量成本-效用比散点图表示.

统计学处理 采用 Treeage Pro2011软件建立Markov模型, 进行成本效用分析; 采用R4.2.0软件进行weibull分布模拟及生存分析, 组间比较采用Log-rank检验, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 高危Ⅱ期结肠癌患者DFS曲线 基于IDEA研究、MOSAIC研究及IMPACTB2研究, 利用R软件提取IPD构

建DFS曲线. 其中, 化疗组入组3560名患者, 观察组入组509名患者(见图2). 结果显示, 术后辅助化疗可以提高高危Ⅱ期患者的DFS($P<0.0001$). 如图3所示, 4种不同治疗方案所带来的受益不同, FOLFOX方案在提高患者无病生存期中具有优势($P<0.0001$).

2.2 模型验证 从无病状态到复发状态的转移概率根据Weibull分布模拟出曲线计算得到. Weibull模拟结果如图4所示, 与各个研究中DFS曲线相似.

2.3 成本-效用分析 LV/5FU、FOLFOX、CAPEOX方案与观察组的总成本分别为86773.28元、76493.76元、61604.44元和48576.40元, 累计效用分别为7.77QALY、9.32QALY、8.62QALY和7.85QALY(表5). 在Ⅱ期结肠癌的化疗方案中, LV/5FU方案的增量效用成本比为负值, 属于绝对劣势方案. 如图5所示, 观察组、FOLFOX、CAPEOX方案在同一条直线上, 随着成本的增加, 所得到的效用值增大. FOLFOX方案的ICER值为18913.884元/QALY, 当WTP = 216600元/QALY, FOLFOX方案最具成本-效用.

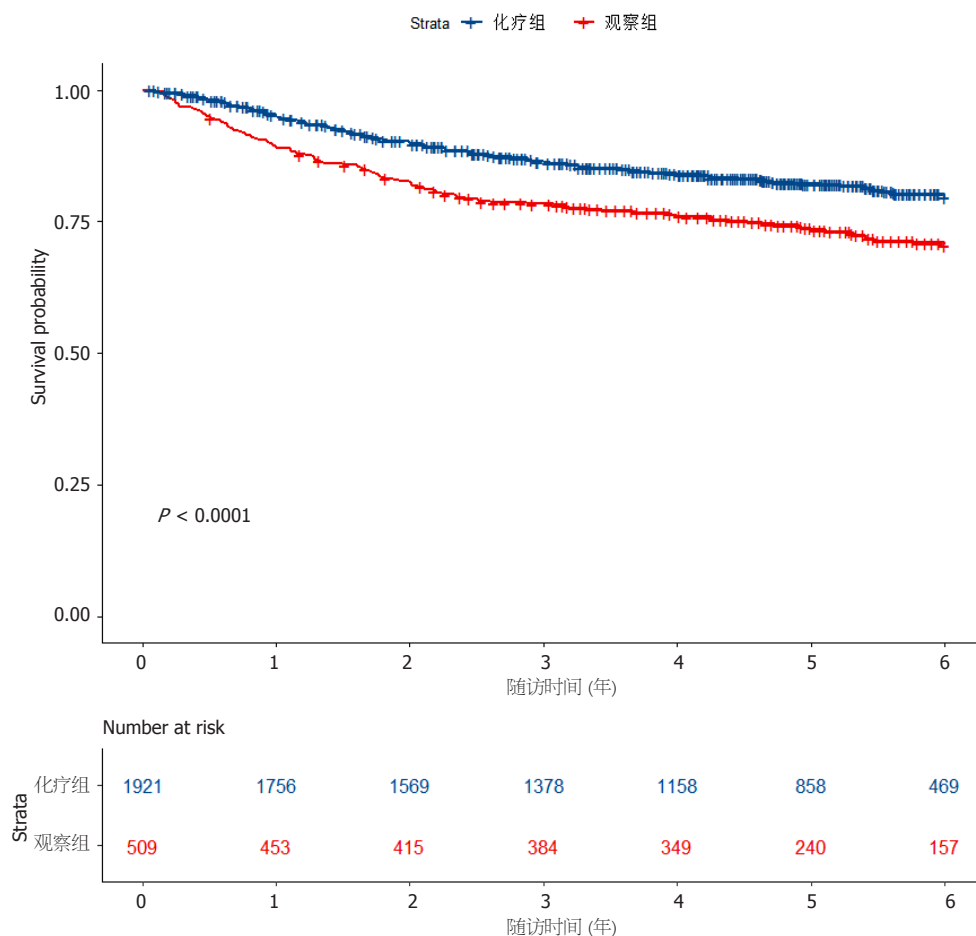
2.4 敏感性分析 概率敏感性分析显示, FOLFOX方案相比于观察组具有成本-效用的概率是100%. 可接受曲线显示, 随着WTP的升高, FOLFOX方案具有成本-效用的概率越大, 观察组具有成本-效用的概率越小, 详见图6. 当WTP = 3GDP时, FOLFOX方案100%具有成本-效用.

单因素敏感性分析显示, FOLFOX方案与观察组相比, 对结果影响最大的是FOLFOX方案的直接化疗费用,

表 5 随访期成本-效用分析

变量	LV/5FU	FOLFOX	CAPEOX	观察组
总成本	86773.28	76493.76	61604.44	48576.40
QALY	7.77	9.32	8.62	7.85
ICER	-478941.12	18913.88	16922.55	0
WTP	216600	216600	216600	216600

LV/5FU: 亚叶酸钙联合5-氟尿嘧啶; CAPEOX: 卡培他滨联合奥沙利铂; FOLFOX: 奥沙利铂联合亚叶酸钙、5-氟尿嘧啶; ICER: 增量成本-效用比; QALY: 质量调整生命年; WTP: 意愿支付值。



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i17.742 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 2 II 期结肠癌化疗无病生存期曲线。

其他影响模型的参数包括复发后的费用、随访期无病状态的效用值、随访费用、复发状态的效用值等, 各参数在其敏感性分析范围内变化对ICER值结果影响不大(图7)。

3 讨论

II 期结肠癌患者是否化疗一直是争论的热点, 目前大部分研究得出的结论是具有高危因素的 II 期结肠癌患者能通过辅助化疗受益^[19,22,23]。但是我们前期的研究表

明, 化疗对于 II 期结肠癌患者获益不明显, 并且甚至可能与较差的癌症特异性生存结果有关^[24]。目前应用于高危 II 期结肠癌的化疗方案主要有 LV/5FU、FOLFOX、CAPEOX。本研究运用 Markov 模型对高危 II 期结肠癌的化疗方案进行效价比分析, 以观察组作为对照, 结果显示 LV/5FU 方案的 ICER 值为负值, 属于绝对劣势方案, FOLFOX、CAPEOX 方案相比观察组的 ICER 值分别为 18913.88 元/QALY 和 16922.55 元/QALY。由于在我们的模型中使用的一些参数具有不确定性, 我们对这些参数进

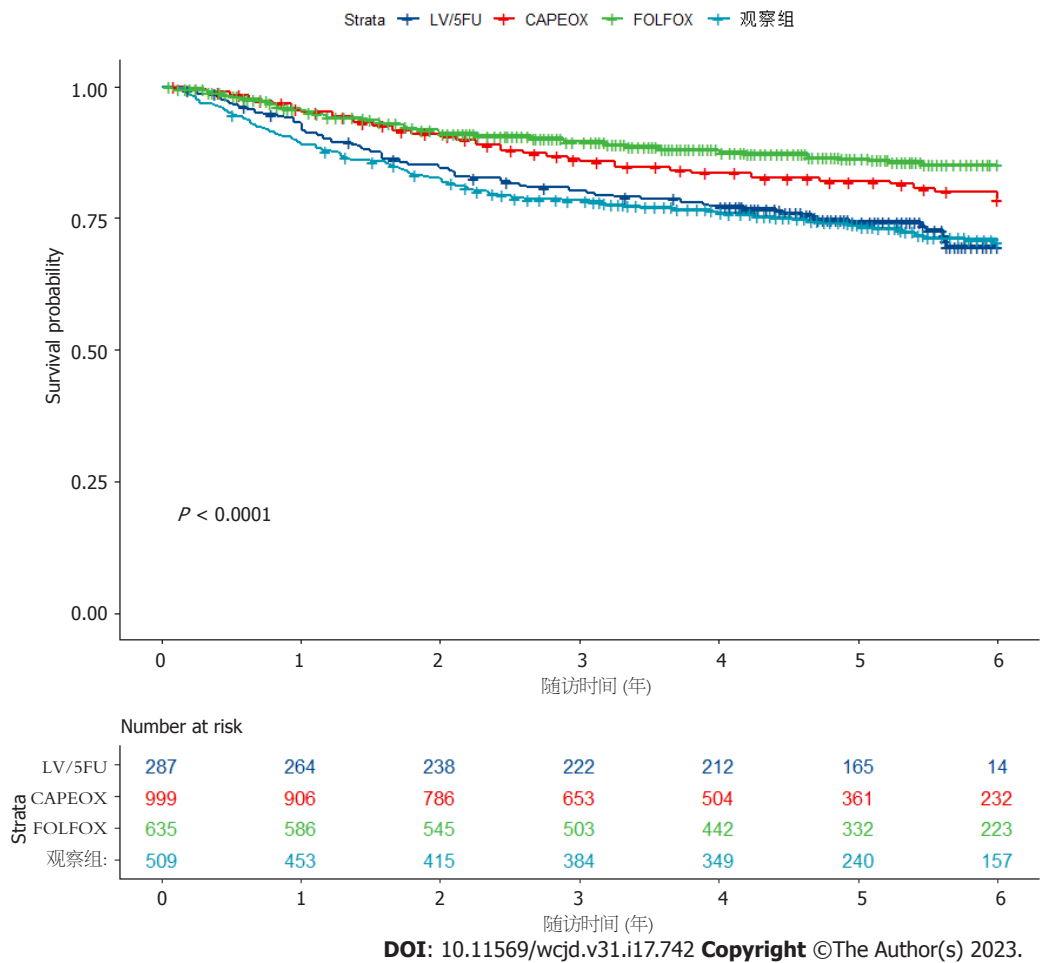


图 3 II 期结肠癌不同化疗方案的无病生存期曲线. LV/5FU: 亚叶酸/5-氟尿嘧啶; CAPEOX: 卡培他滨/奥沙利铂; FOLFOX: 亚叶酸/5-氟尿嘧啶/奥沙利铂.

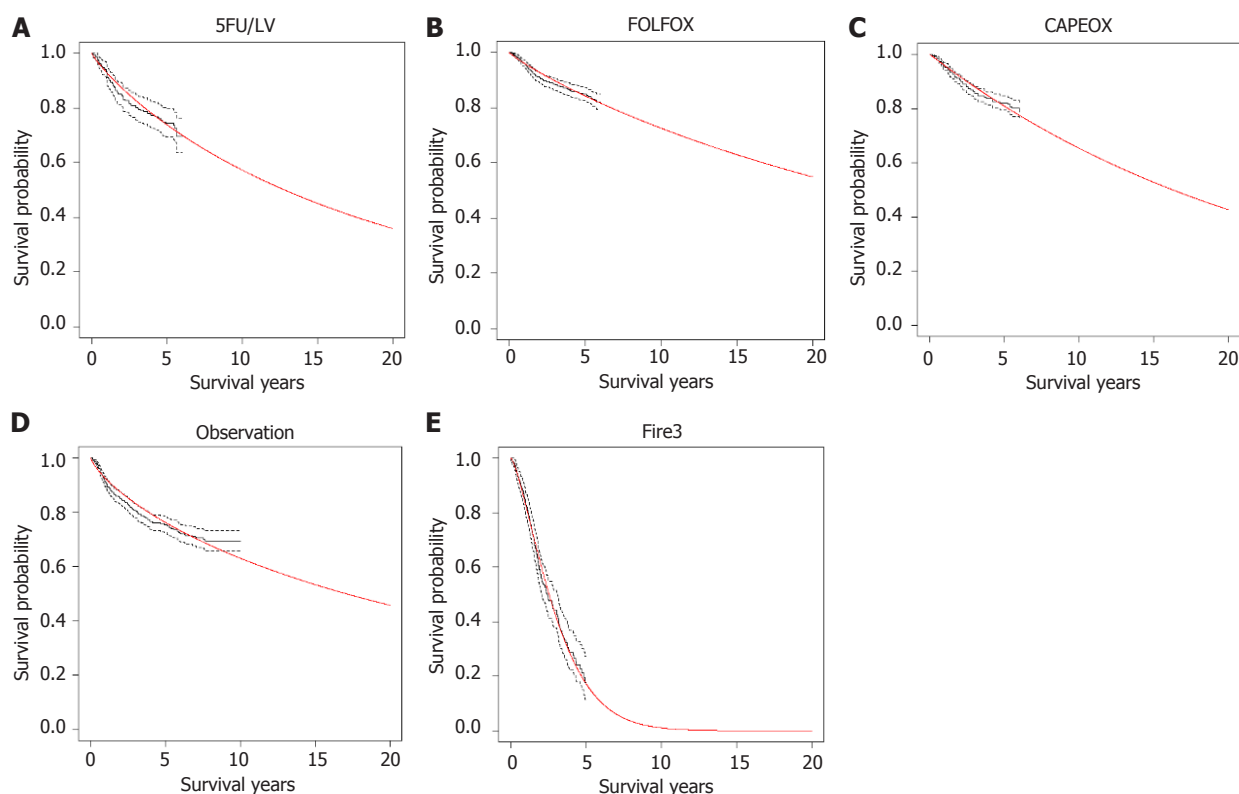
行了敏感性分析. 单因素敏感性分析显示, 对模型影响最大的是FOLFOX方案的直接化疗药物成本. 概率敏感性分析显示, 相对于216600元/QALY的阈值, FOLFOX方案具有成本效果的概率为100%. 本研究采用Markov模型进行药物经济学评价, 将疾病按其对健康的影响分为若干种状态, 并以各个状态之间的转移几率来模拟疾病的发展, 并将其与各个状态的成本和效用值相结合, 从而得出疾病发展的结局和治疗费用.

本文利用R软件实现了原始文献中IPD的获取, 必须的原始资料包括K-M曲线, K-M曲线下特定时间点对应的numbers at risk资料以及观察期内的总事件数^[25]. 首先, 用Getdata软件提取不同时间点所对应的生存率, 再整理曲线下不同月份所对应的numbers at risk数据, 将这两组数据总结成表, 利用R软件运行, 得到与原始曲线近乎一致的K-M曲线.

Xie等^[26]对四川华西医院的III期结肠癌患者进行回顾性研究, FOLFOX组与XELOX组1:1入组, 结果显示XELOX组的总成本为FOLFOX的86.6%, 不良反应的发

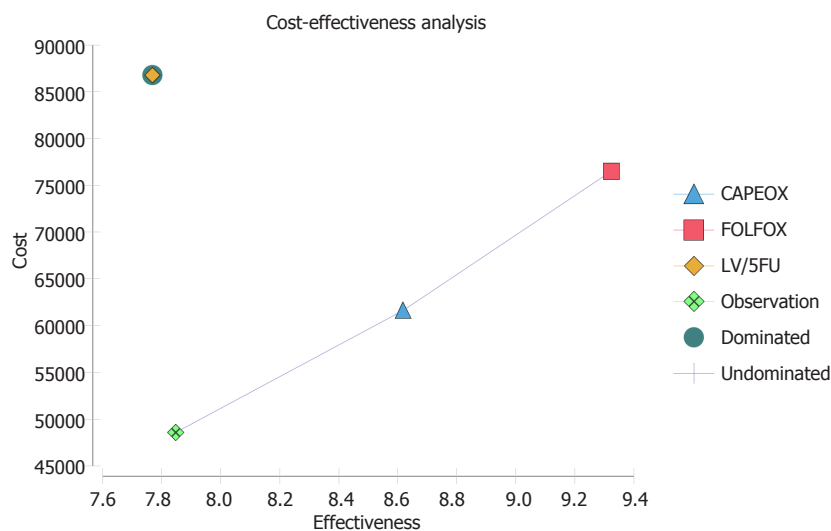
生率也低于FOLFOX组, 结果表明XELOX组更具成本-效用. 但其研究仅对成本进行比较, 两种化疗方案所带来的生存差异并未进行研究. Tse等^[27]假设了在转移性结肠癌FOLFOX方案与XELOX方案疗效相当, 比较了两种方案化疗的总成本, 得出了XELOX方案更具更低的成本, 具体的成本-效用没有进行比较. Ayvaci等^[15]参考了MOSAIC研究与QUASAR研究, 将全II期结肠癌5FU/LV方案、FOLFOX方案与观察组进行比较分析, 结果显示5FU/LV方案的ICER值在不同年龄段均小于FOLFOX方案, 更具成本效益. 本研究首次将高危II期结肠癌的三种基本化疗方案结合在一起, 与观察组进行比较, 结果显示, FOLFOX方案最具成本-效用. 将不同研究中的相同化疗方案数据整合, 减少了研究中的误差.

研究结果显示FOLFOX方案更具成本效益, 这与目前临床中大部分指南所推荐的方案存在偏差, 此结果产生原因有以下几个方面: (1)FOLFOX方案无病生存期优于CAPEOX方案; (2)药品成本来自于我国医保数据, 这与国外药品价格存在偏差, 计算出的总成本存在差别;



DOI: 10.11569/wjcd.v31.i17.742 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 4 各个化疗方案原数据与拟合曲线对比. A: LV/5FU方案原数据与拟合曲线对比; B: FOLFOX方案原数据与拟合曲线对比; C: CAPEOX方案原数据与拟合曲线对比; D: 观察组原数据与拟合曲线对比; E: Fire3研究曲线与拟合曲线对比. LV/5FU: 亚叶酸钙联合5-氟尿嘧啶方案; CAPEOX: 卡培他滨联合奥沙利铂方案; FOLFOX方案: 奥沙利铂联合亚叶酸钙、5-氟尿嘧啶方案; 黑色实线: 原始曲线; 黑色虚线: 原始曲线95%可信区间; 红色曲线: weibull分布模拟曲线.



DOI: 10.11569/wjcd.v31.i17.742 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 5 成本-效用分析曲线. LV/5FU: 亚叶酸钙联合5-氟尿嘧啶方案; CAPEOX: 卡培他滨联合奥沙利铂方案; FOLFOX方案: 奥沙利铂联合亚叶酸钙、5-氟尿嘧啶方案; Dominated: 劣势方案; Undominated: 优势方案.

(3)目前大多数 II 期结肠癌效价比分析是以全 II 期结肠癌患者为研究对象, 高危 II 期结肠癌与全 II 期结肠癌患者生存方面存在差异.

本研究也同样存在一些不足之处. 第一, 模型数据

来源于国外临床研究, 不能详细了解每个病人的用药情况及个体差异, 通过Getdata及R软件模拟出曲线存在一定的误差. 效用值得取值也来自于国外的文献报道, 与我国的真实情况也存在一定的差异. 第二, 间接化疗

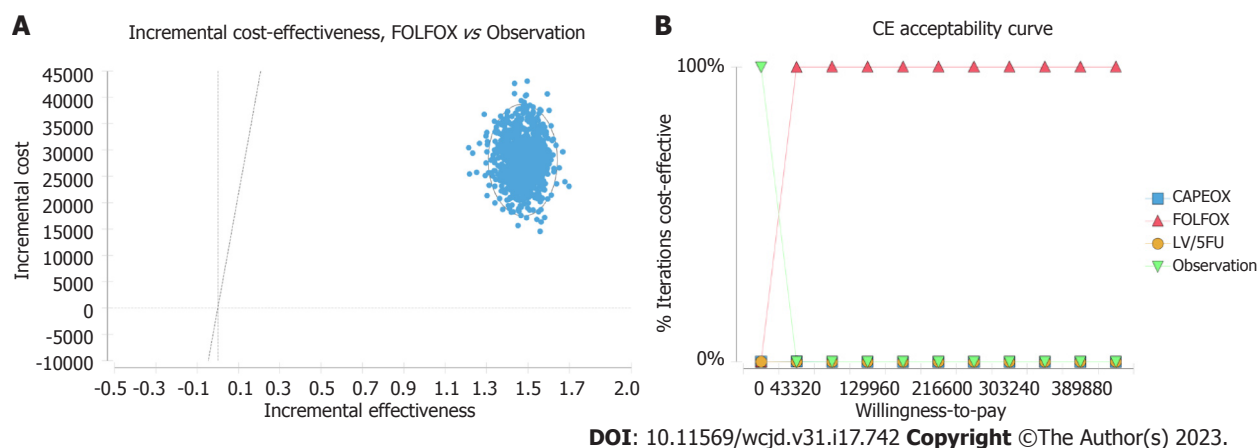


图 6 敏感性分析. A: FOLFOX方案与观察组概率敏感性分析散点图; B: 各种方案可接受曲线. LV/5FU: 亚叶酸/5-氟尿嘧啶; CAPEOX: 卡培他滨/奥沙利铂; FOLFOX: 亚叶酸/5-氟尿嘧啶/奥沙利铂.

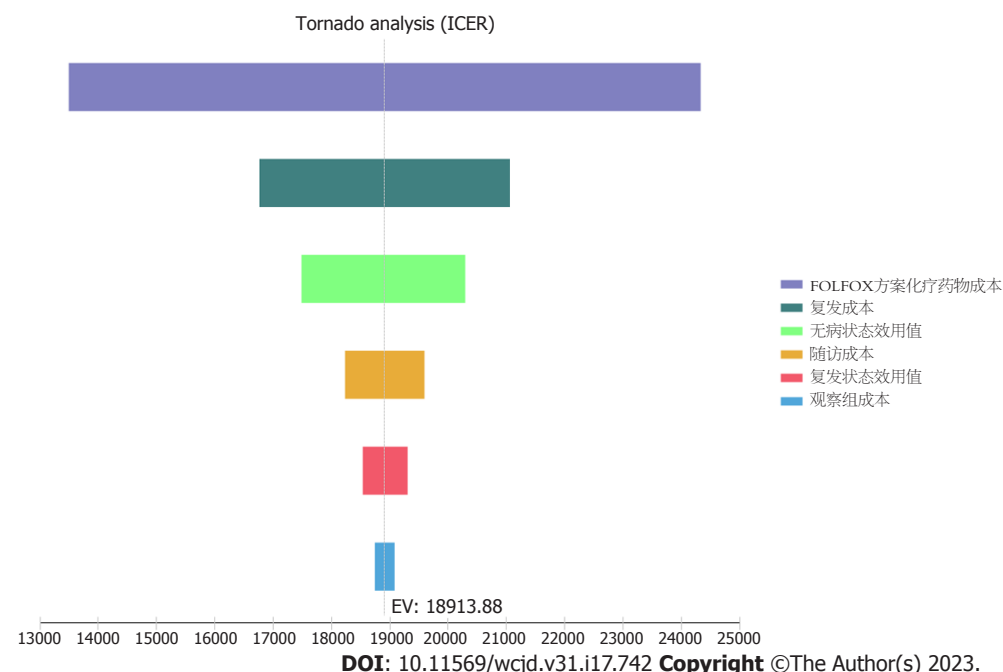


图 7 FOLFOX方案对比观察组单因素敏感性飓风图. ICER: 增量成本-效用比; FOLFOX: 亚叶酸/5-氟尿嘧啶/奥沙利铂.

成本没有进行全面的统计, 通过估算得来, 与真实情况可能存在一定偏差, 今后将会进一步完善. 第三, 有部分不良反应未列入, 这是因为效价比分析研究的是增量成本, 不同方案间发生率差值较小的不良反应成本不会影响研究结论.

4 结论

本研究从生存的角度和药物经济学的角度综合评价了 II 期患者术后辅助化疗的价值. 研究证明, II 期结肠癌患者能从化疗中获益. 从中国医疗卫生角度出发, 在高危 II 期结肠癌化疗方案中, FOLFOX方案ICER值低于国内3倍人均GDP, 具有较好的成本-效用, 推荐医疗决策者

及临床医生进行使用.

文章亮点

实验背景

关于 II 期结肠癌, 是否需要辅助化疗仍处于争议之中, 化疗所造成的经济损失及生活质量下降不容忽视, 从药物经济学角度评价其作用至关重要.

实验动机

关于 II 期结肠癌各个化疗方案的成本-效用分析报道较少. 本研究结果有助于为 II 期结肠癌患者治疗方案的选择提供数据支持.

实验目标

证实高危 II 期结肠癌患者可以从辅助化疗中获益, 明确最具成本-效用的化疗方案。

实验方法

基于MOSAIC研究、IDEA研究及IMPACTB2研究, 应用TreeagePro2011软件建立Markov模型, 以质量调整生命年及增量成本-效用比对各个方案进行药物经济学评估, 通过敏感性分析证实研究结果的可信性。

实验结果

亚叶酸/5-氟尿嘧啶/奥沙利铂(folinic acid/5-fluorouracil/oxaliplatin, FOLFOX)方案可改善高危 II 期结肠癌患者的无病生存期, 其成本低于中国人群意愿支付阈值, 最具成本-效用; 敏感性分析结果提示FOLFOX方案相比于观察组具有成本效果的概率是100%。

实验结论

FOLFOX方案推荐医疗决策者及临床医生进行使用。

展望前景

目前对于各种抗肿瘤药物的研究层出不穷, 在关注其疗效的同时, 其造成的经济损失及毒副作用不容忽视, 在今后可通过药物经济学角度对抗肿瘤治疗进行分析。

5 参考文献

- 1 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin* 2020; 70: 7-30 [PMID: 31912902 DOI: 10.3322/caac.21590]
- 2 中国结直肠癌诊疗规范(2020年版). 中国实用外科杂志 2020; 40: 601-625 [DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2020.06.01]
- 3 Benson AB 3rd, Schrag D, Somerfield MR, Cohen AM, Figueredo AT, Flynn PJ, Krzyzanowska MK, Maroun J, McAllister P, Van Cutsem E, Brouwers M, Charette M, Haller DG. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3408-3419 [PMID: 15199089 DOI: 10.1200/jco.2004.05.063]
- 4 Sargent D, Sobrero A, Grothey A, O'Connell MJ, Buyse M, Andre T, Zheng Y, Green E, Labianca R, O'Callaghan C, Seitz JF, Francini G, Haller D, Yothers G, Goldberg R, de Gramont A. Evidence for cure by adjuvant therapy in colon cancer: observations based on individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials. *J Clin Oncol* 2009; 27: 872-877 [PMID: 19124803 DOI: 10.1200/jco.2008.19.5362]
- 5 André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, Zaninelli M, Clingan P, Bridgewater J, Tabah-Fisch I, de Gramont A; Multicenter International Study of Oxaliplatin/5-Fluorouracil/Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer (MOSAIC) Investigators. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2343-2351 [PMID: 15175436 DOI: 10.1056/NEJMoa032709]
- 6 Iveson TS, Sobrero AF, Yoshino T. Prospective pooled analysis of four randomized trials investigating duration of adjuvant oxaliplatin-based therapy (3 vs 6 months) for patients with high-risk stage II colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2019; 37: 3501

- 7 Quasar Collaborative Group, Gray R, Barnwell J, McConkey C, Hills RK, Williams NS, Kerr DJ. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. *Lancet* 2007; 370: 2020-2029 [PMID: 18083404 DOI: 10.1016/s0140-6736(07)61866-2]
- 8 Sargent D, Sobrero A, Grothey A, O'Connell MJ, Buyse M, Andre T, Zheng Y, Green E, Labianca R, O'Callaghan C, Seitz JF, Francini G, Haller D, Yothers G, Goldberg R, de Gramont A. Evidence for cure by adjuvant therapy in colon cancer: observations based on individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials. *J Clin Oncol* 2009; 27: 872-877 [PMID: 19124803 DOI: 10.1200/jco.2008.19.5362]
- 9 Tournigand C, André T, Bonnetain F, Chibaudel B, Lledo G, Hickish T, Tabernero J, Boni C, Bachet JB, Teixeira L, de Gramont A. Adjuvant therapy with fluorouracil and oxaliplatin in stage II and elderly patients (between ages 70 and 75 years) with colon cancer: subgroup analyses of the Multicenter International Study of Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer trial. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3353-3360 [PMID: 22915656 DOI: 10.1200/jco.2012.42.5645]
- 10 Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, Thibodeau SN, Labianca R, Hamilton SR, French AJ, Kabat B, Foster NR, Torri V, Ribic C, Grothey A, Moore M, Zaniboni A, Seitz JF, Sinicrope F, Gallinger S. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3219-3226 [PMID: 20498393 DOI: 10.1200/jco.2009.27.1825]
- 11 Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in B2 colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of B2 Colon Cancer Trials (IMPACT B2) Investigators. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1356-1363 [PMID: 10334519]
- 12 《中国药物经济学评价指南》课题组, 刘国恩, 胡善联, 吴久鸿. 中国药物经济学评价指南(2011版). 中国药物经济学 2011; 3: 6-9+11-48
- 13 Yang J, Han J, Zhang Y, Muhetaer M, Chen N, Yan X. Cost-effectiveness analysis of trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine for HER2-positive breast cancer. *Front Pharmacol* 2022; 13: 924126 [PMID: 36160459 DOI: 10.3389/fphar.2022.924126]
- 14 Wen F, Yao K, Du ZD, He XF, Zhang PF, Tang RL, Li Q. Cost-effectiveness analysis of colon cancer treatments from MOSIAC and No. 16968 trials. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 17976-17984 [PMID: 25548497 DOI: 10.3748/wjg.v20.i47.17976]
- 15 Ayvaci MU, Shi J, Alagoz O, Lubner SJ. Cost-effectiveness of adjuvant FOLFOX and 5FU/LV chemotherapy for patients with stage II colon cancer. *Med Decis Making* 2013; 33: 521-532 [PMID: 23313932 DOI: 10.1177/0272989x12470755]
- 16 Diaby V, Adunlin G, Montero AJ. Survival modeling for the estimation of transition probabilities in model-based economic evaluations in the absence of individual patient data: a tutorial. *Pharmacoeconomics* 2014; 32: 101-108 [PMID: 24338265 DOI: 10.1007/s40273-013-0123-9]
- 17 Zhang Q, Wu P, He X, Ding Y, Shu Y. Cost-Effectiveness Analysis of Camrelizumab vs. Placebo Added to Chemotherapy as First-Line Therapy for Advanced or Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma in China. *Front Oncol* 2021; 11: 790373 [PMID: 34926306 DOI: 10.3389/fonc.2021.790373]
- 18 Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, Kiani A, Vehling-Kaiser U, Al-Batran SE, Heintges T, Lerchenmüller C, Kahl C, Seipelt G, Kullmann F, Stauch M, Scheithauer W, Hielscher J, Scholz M, Müller S, Link H, Niederle N, Rost A, Höffkes HG, Moehler M, Lindig RU, Modest DP, Rossius L, Kirchner T, Jung A, Stintzing S. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1065-1075 [PMID: 25088940 DOI: 10.1016/s1470-2045(14)70330-4]

- 19 Ayvaci MU, Alagoz O, Burnside ES. The Effect of Budgetary Restrictions on Breast Cancer Diagnostic Decisions. *Manuf Serv Oper Manag* 2012; 14: 600-617 [PMID: 24027436 DOI: 10.1287/msom.1110.0371]
- 20 Camilleri-Brennan J, Steele RJ. The impact of recurrent rectal cancer on quality of life. *Eur J Surg Oncol* 2001; 27: 349-353 [PMID: 11417978 DOI: 10.1053/ejso.2001.1115]
- 21 Eichler HG, Kong SX, Gerth WC, Mavros P, Jönsson B. Use of cost-effectiveness analysis in health-care resource allocation decision-making: how are cost-effectiveness thresholds expected to emerge? *Value Health* 2004; 7: 518-528 [PMID: 15367247 DOI: 10.1111/j.1524-4733.2004.75003.x]
- 22 Casadaban L, Rauscher G, Aklilu M, Villenes D, Freels S, Maker AV. Adjuvant chemotherapy is associated with improved survival in patients with stage II colon cancer. *Cancer* 2016; 122: 3277-3287 [PMID: 27417445 DOI: 10.1002/cncr.30181]
- 23 Lai Y, Wang C, Civan JM, Palazzo JP, Ye Z, Hyslop T, Lin J, Myers RE, Li B, Jiang B, Sama A, Xing J, Yang H. Effects of Cancer Stage and Treatment Differences on Racial Disparities in Survival From Colon Cancer: A United States Population-Based Study. *Gastroenterology* 2016; 150: 1135-1146 [PMID: 26836586 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.01.030]
- 24 Fu J, Wu L, Ge C, Xu T, Li D, Fu W, Wang L, Du J. De-escalating chemotherapy for stage II colon cancer? *Therap Adv Gastroenterol* 2019; 12: 1756284819867553 [PMID: 31489031 DOI: 10.1177/1756284819867553]
- 25 Guyot P, Ades AE, Ouwens MJ, Welton NJ. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Med Res Methodol* 2012; 12: 9 [PMID: 22297116 DOI: 10.1186/1471-2288-12-9]
- 26 Xie Q, Wen F, Wei YQ, Deng HX, Li Q. Cost analysis of adjuvant therapy with XELOX or FOLFOX4 for colon cancer. *Colorectal Dis* 2013; 15: 958-962 [PMID: 23506229 DOI: 10.1111/codi.12216]
- 27 Tse VC, Ng WT, Lee V, Lee AW, Chua DT, Chau J, McGhee SM. Cost-analysis of XELOX and FOLFOX4 for treatment of colorectal cancer to assist decision-making on reimbursement. *BMC Cancer* 2011; 11: 288 [PMID: 21740590 DOI: 10.1186/1471-2407-11-288]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

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

1 投稿总则

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

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

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

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

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

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

E-mail: wcjd@wjgnet.com

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

<https://www.wjgnet.com>

Telephone: +1-925-3991568

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

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

E-mail: wcjd@wjgnet.com

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

<https://www.wjgnet.com>

1.8 编辑部 《世界华人消化杂志》编辑部主任王金磊, 联系地址如下:

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

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

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

<http://www.wjgnet.com>

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

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

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

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

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

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

2 手稿要求

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3 手稿全文中文格式

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。

1 材料和方法

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

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。

3 讨论

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

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

4 参考文献

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

4 手稿英文摘要书写要求

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

4.2 作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名后姓;

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

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

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

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

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

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

5 手稿写作格式实例

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

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

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

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

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

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

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



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



ISSN 1009-3079

