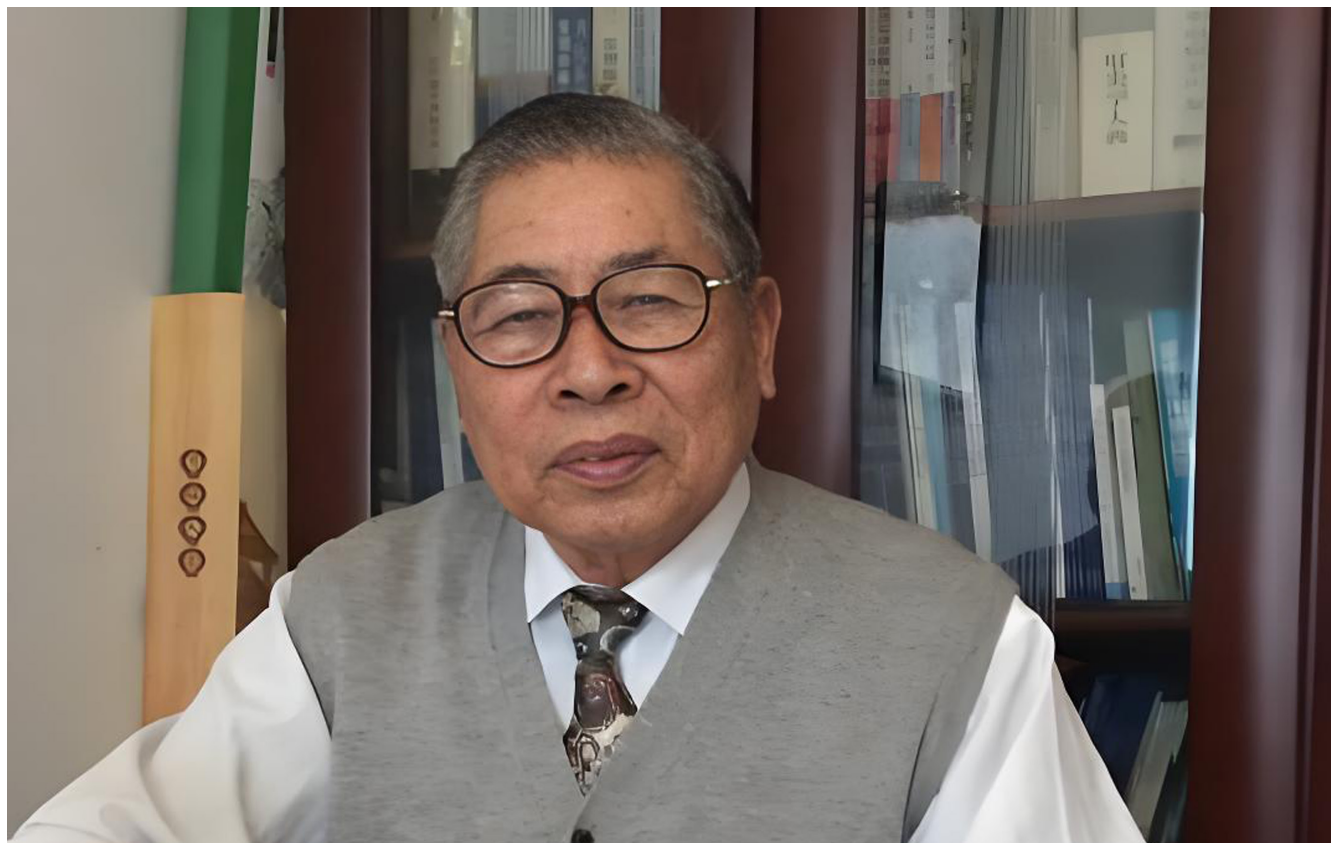


世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2024 年 12 月 28 日 第 32 卷 第 12 期 (Volume 32 Number 12)



12 / 2024

ISSN 1009-3079



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



述评

- 859 肠道菌群失调在腹主动脉瘤形成中的作用
王潇, 于嘉瑞, 田萃红, 陶凉
- 865 抗菌肽在胃肠道疾病中作用的研究进展
项霞, 于岩波
- 872 转运小RNA在消化系统肿瘤中的应用及研究进展
李辉, 张靓, 李明亮, 陈治非, 费书珂

文献综述

- 878 口-肠-脑轴在精神神经疾病中的作用
段志敏, 吴灵飞
- 887 肠上皮糖萼与肠道疾病
高建伟, 刘艳迪, 靳明星

临床实践

- 897 莫沙必利联合他克莫司治疗肾病综合征继发胃肠功能紊乱疗效观察
赵高琪, 陈军, 李莎
- 904 代偿期肝硬化和失代偿期肝硬化患者血小板计数与功能的差异对比分析
李婷, 张萌, 吴姣姣, 刘子茜, 李亚萍, 党双锁
- 912 个体化延续性干预模式对肝炎合并脂肪肝患者的护理效果及血脂的影响
沈森炜, 梁晓洁, 董金玲

基础研究

- 919 SPNS2在结直肠癌中的表达及其对结直肠癌细胞增殖与迁移的作用
冯星星, 王佳洁, 董爱琴

病例报告

- 927 原发性食管下段结核合并支气管瘘1例
徐显林, 周海飞, 王春莹, 许国华

消 息

- 877 《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》书讯
886 《世界华人消化杂志》修回稿须知
903 《世界华人消化杂志》正文要求
911 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
918 《世界华人消化杂志》外文字符标准

封面故事

本刊编委池肇春, 91岁, 青岛大学医学院(原青岛医学院)、山东滨州医学院教授, 青岛市市立医院消化内科主任医师, 青岛市卫生局技术拔尖人才, 主要从事肝病与胃肠病的临床研究. 曾参加援藏医疗队, 在日喀则地区医疗、教学2年, 为改变日喀则地区医疗、医学教育落后面貌贡献出了一份力量. 从事内科学教学, 多次荣获优秀教师称号. 荣获国家、省、市科学进步奖12项. 主编医学专著43部, 先后在国家级出版社出版. 发表论著、评论、综述、专题讲座、译文等300余篇.

本期责任人

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

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2024-12-28

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

共同主编

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

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

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

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

田艳涛, 博士, 教授, 主任医师, 100021, 北京市, 国

家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胰胃外科

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

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

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

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

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

编辑部

王金磊, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

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

Telephone: +1-925-3991568

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

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

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

Telephone: +1-925-3991568

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

制作

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

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

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

特别声明

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

定价

每期136.00元 全年12期1632.00元

© 2024 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.



Contents

Volume 32 Number 12 December 28, 2024

EDITORIAL

- 859 Role of intestinal flora imbalance in formation of abdominal aortic aneurysms
Wang X, Yu JR, Tian CH, Tao L
- 865 Role of antimicrobial peptides in gastrointestinal diseases: Recent advances
Xu X, Yu YB
- 872 Progress in application and research of tsRNAs in digestive system tumors
Li H, Zhang L, Li ML, Chen ZF, Fei SK

REVIEW

- 878 Role of oral-gut-brain axis in psychiatric and neurological disorders
Duan ZM, Wu LF
- 887 Intestinal epithelial glycocalyx and intestinal disease
Gao JW, Liu YD, Jin MX

CLINICAL PRACTICE

- 897 Efficacy of mosapride combined with tacrolimus in treatment of gastrointestinal dysfunction secondary to nephrotic syndrome
Zhao GQ, Chen J, Li S
- 904 Comparative analysis of platelet count and function in patients with compensated and decompensated liver cirrhosis
Li T, Zhang M, Wu JJ, Liu ZH, Li YP, Dang SS
- 912 Effects of individualized continuous intervention on nursing outcomes and blood lipid levels in chronic hepatitis B patients with fatty liver
Shen MW, Liang XJ, Dong JL

BASIC RESEARCH

- 919 Expression of SPNS2 in colorectal cancer and its role in colorectal cancer cell proliferation and migration
Feng XX, Wang JJ, Dong AQ

CASE REPORT

- 927 Primary lower esophageal tuberculosis complicated with bronchial fistula: A case report
Xu XL, Zhou HF, Wang CY, Xu GH

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 32 Number 12 December 28, 2024

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Zhao-Chun Chi, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Qingdao Municipal Hospital, No. 1 Jiaozhou Road, Qingdao 266011, Shandong Province, China. czchow123@163.com

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Yun-Xiaojuan Wu*
Production Editor: *Yan-Liang Zhang*
Proof Editor: *Xu Guo*

Review Editor: *Yan-Liang Zhang*
English Language Editor: *Tian-Qi Wang*
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date December 28, 2024

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

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

CO-EDITORS-IN-CHIEF

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

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

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

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

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

100021, China

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

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

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

EDITORIAL BOARD MEMBERS

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

EDITORIAL OFFICE

Jin-Lei Wang, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

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

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

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

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

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

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 1632 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2024 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

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

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

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

肠道菌群失调在腹主动脉瘤形成中的作用

王潇, 于嘉瑞, 田萃红, 陶凉

王潇, 于嘉瑞, 田萃红, 陶凉, 汕头大学医学院第一附属医院 广东省汕头市 515041

陶凉, 武汉亚洲心脏病医院 湖北省武汉市 430022

王潇, 汕头大学医学院博士生, 主任医师, 主要从事心血管疾病的临床治疗。

基金项目: 2024年广东省普通高校重点科研平台, No. 2024KCXTD019.

作者贡献分布: 文献查阅、资料整理和论文撰写由王潇、于嘉瑞完成; 文章修改和审阅由陶凉、田萃红完成。

通讯作者: 陶凉, 教授, 主任医师, 515041, 广东省汕头市金平区长平路57号, 汕头大学医学院第一附属医院. taoliangwh@sina.com

收稿日期: 2024-08-29

修回日期: 2024-09-27

接受日期: 2024-11-21

在线出版日期: 2024-12-28

Role of intestinal flora imbalance in formation of abdominal aortic aneurysms

Xiao Wang, Jia-Rui Yu, Cui-Hong Tian, Liang Tao

Xiao Wang, Jia-Rui Yu, Cui-Hong Tian, Liang Tao, First Affiliated Hospital of Shantou University Medical College, Shantou 515041, Guangdong Province, China

Liang Tao, Wuhan Asia Heart Hospital, Wuhan 430022, Hubei Province, China

Supported by: Key Research Platform for Ordinary Universities in Guangdong Province in 2024, No. 2024CXDT019.

Corresponding author: Liang Tao, Professor, Chief Physician, First Affiliated Hospital of Shantou University Medical College, No. 57 Changping Road, Jinping District, Shantou 515041, Guangdong Province, China. taoliangwh@sina.com

Received: 2024-08-29

Revised: 2024-09-27

Accepted: 2024-11-21

Published online: 2024-12-28

Abstract

Abdominal aortic aneurysm (AAA) is a potentially fatal vascular disease that lacks effective non-surgical interventions. Gut flora dysfunction plays a crucial role in various cardiovascular diseases, such as atherosclerosis and hypertension, but its relationship with AAA has not been fully elucidated. This article elaborates the relationship between gut flora and AAA, analyzes the potential mechanisms of gut flora dysfunction in the formation and development of AAA, and provides suggestions for AAA prevention.

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

Key Words: Gut flora; Abdominal aortic aneurysm; Inflammatory response; Metabolic disorder; Immunoregulation

Citation: Wang X, Yu JR, Tian CH, Tao L. Role of intestinal flora imbalance in formation of abdominal aortic aneurysms. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2024; 32(12): 859-864

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i12/859.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v32.i12.859>

摘要

腹主动脉瘤(abdominal aortic aneurysm, AAA)是一种潜在、致命的血管疾病, 缺乏有效的非手术干预措施。肠道菌群失调在许多心血管疾病中起着关键作用, 如动脉粥样硬化和高血压, 但其与AAA的关系尚未完全阐明。本文阐述了肠道菌群与AAA之间的关系, 分析了肠道菌群失调在AAA形成和发展中的潜在作用机制, 并为AAA预防提供了建议。

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

关键词: 肠道菌群; 腹主动脉瘤; 炎症反应; 代谢失调; 免疫调控

核心提要: 本文讨论了肠道菌群在腹主动脉瘤(abdominal aortic aneurysm, AAA)形成中的潜在作用机制. 肠道菌群失调可能通过诱发炎症反应、影响代谢通路和导致免疫系统失调, 从而促进AAA的发生和进展. 此外, 肠道菌群调节作为AAA治疗策略的潜力值得进一步评估.

文献来源: 王潇, 于嘉瑞, 田萃红, 陶凉. 肠道菌群失调在腹主动脉瘤形成中的作用. 世界华人消化杂志 2024; 32(12): 859–864

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i12/859.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i12.859>

0 引言

腹主动脉瘤(abdominal aortic aneurysm, AAA)是一种常见且具有高致残率和致死率的心血管疾病, 其特点是腹主动脉局部病变导致的永久性扩张^[1]. AAA的发病率随年龄增长显著增加, 特别是在65岁以上的男性人群中更为常见(1.3%)^[2]. 尽管近年来影像学诊断和外科干预措施取得了显著进展, 但AAA的预防和内科治疗手段依然有限^[3]. 目前, 动脉瘤破裂仍然是导致患者死亡的主要原因之一, 一旦破裂30天死亡率高达70%^[4]. 这突显了探索AAA新的病理机制和治疗靶点的重要性.

AAA的形成和发展是一个多因素共同作用的复杂过程, 涉及血管壁的退行性变化、炎症反应、免疫系统的异常激活以及基因和环境因素的交互作用等^[5]. AAA通常伴随着广泛的炎症细胞浸润, 包括中性粒细胞、单核细胞/巨噬细胞和T细胞等. 这些炎症细胞分泌多种炎性介质, 如细胞因子、趋化因子和基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs), 导致血管壁细胞外基质降解和血管平滑肌细胞凋亡, 从而促进动脉瘤的进展和破裂^[6].

近年来, 肠道菌群作为人体“第二基因组”的概念逐渐被学术界广泛接受^[7]. 肠道菌群不仅在消化、代谢和免疫调节中发挥重要作用, 还与多种系统性疾病密切相关, 如代谢性疾病和免疫性疾病^[8]. 此外, 肠道菌群失调与动脉粥样硬化和高血压等心血管疾病的发生和发展有关, 而这些疾病也是AAA的重要危险因素^[9].

肠道菌群在AAA的形成中至关重要. 首先, 肠道屏障功能的破坏可导致肠道内毒素, 进入血循环, 如脂多糖(lipopolysaccharide, LPS), 激活全身性炎症反应^[10]. 其次, 肠道菌群代谢产物, 如短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFAs), 对宿主的免疫调节具有重要作用, 其失衡可导致免疫系统的异常激活. 此外, 一些特定肠道细菌(如*Akkermansia muciniphila*和*Bacteroides spp*)的丰度变化可诱发炎症反应和代谢紊乱, 通过调控炎症细胞的募集和激活, 促进AAA的形成和发展^[11]. 近年来, 高通量测序

技术的迅速发展为研究肠道菌群在疾病中的作用提供了有力支持. 高通量16S rRNA基因测序技术发现, AAA患者存在肠道菌群失调^[12], 具体表现为一些具有抗炎作用的益生菌(如*Lactobacillus*和*Bifidobacterium*)丰度显著降低, 而一些潜在致病菌(如*Enterobacteriaceae*)丰度显著增加^[13].

本文系统性综述了肠道菌群失调对AAA形成和发展的影响, 深入探讨了其潜在的病理机制, 以期对AAA的预防和治疗提供新的理论依据和实践指导, 并为未来的临床研究奠定基础.

1 肠道菌群失调促进AAA形成的潜在机制

肠道菌群失调又称肠道微生态失衡, 主要是指由于肠道菌群组成改变、细菌活性变化或菌群分布变化而引起的失衡状态^[14]. 肠道微生物群的失衡可能通过诱发炎症反应和影响代谢通路促进AAA的形成^[15]. 对血管紧张素II诱导的载脂蛋白E敲除(apolipoprotein E, ApoE^{-/-})AAA小鼠模型进行了16S rRNA测序发现, AAA小鼠的肠道微生物群存在显著的失调现象, 具体表现为*Akkermansia*和*Ruminococcus*等菌群的相对丰度减少^[16]. *Akkermansia*菌群与肠道黏膜屏障的维护有关, 其丰度的减少可导致肠道通透性增加, 加剧炎症反应; 而*Ruminococcus*菌群则与膳食纤维的代谢密切相关, 其丰度的减少可影响肠道内的能量平衡和营养吸收^[17]. 同时, *Helicobacter*和*Odoribacter*等菌群也呈现出显著的丰度减少, 可能通过多种作用参与AAA的形成和进展^[18,19].

1.1 肠道菌群失调诱导炎症反应 肠道菌群失调可通过诱发炎症反应导致肠道屏障功能障碍. 当肠道菌群失衡时, 限制在肠道内的毒素如LPS可借机穿透肠道屏障, 进入血液循环系统^[20]. Toll样受体和其他模式识别受体立即识别并响应这些毒素的存在, 进而触发一系列信号转导过程, 导致炎性细胞因子的释放, 如肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素6和白细胞介素1 β 等^[21,22]. 这些炎性细胞因子调节炎症反应, 进一步加剧肠道屏障功能障碍, 促进AAA形成^[23].

1.2 肠道菌群失调导致代谢障碍 肠道菌群失调可通过影响代谢通路促进AAA的形成和进展. SCFAs和胆碱代谢产物[三甲胺N-氧化物, (trimethylamine N-oxide, TMAO)]是两种具有代表性的代谢产物. SCFAs是一类由肠道菌群发酵膳食纤维而产生的代谢产物, 主要包括丁酸、丙酸和乙酸等^[24]. SCFAs能与肠道细胞上的G蛋白偶联受体, 如GPR41和GPR43相互作用, 调节肠道上皮细胞的信号转导, 从而影响肠道屏障功能^[25]. SCFAs还能影响组蛋白去乙酰化酶的活性, 进一步影响宿主的免疫反应^[26]. 此外, SCFAs可以通过调节调节性T细胞(regulatory

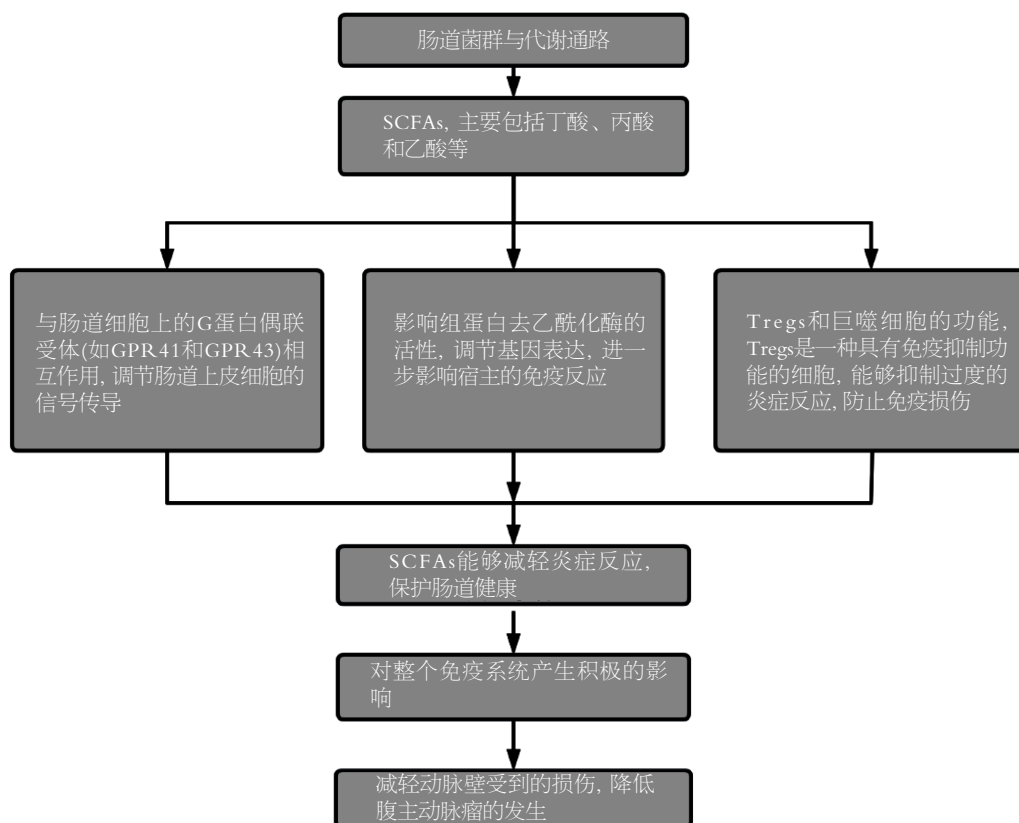


图 1 SCFAs在维持肠道功能稳态中的作用. SCFAs: 短链脂肪酸; Tregs: 调节性T细胞.

T cells, Tregs)和巨噬细胞的功能, 减轻肠道炎症反应, 维护肠道屏障的稳定^[27]. Tregs是一种具有免疫抑制功能的细胞, 能够抑制过度的炎症反应, 防止免疫损伤. Tregs数量的增加有助于维持免疫系统的稳态^[28]. 这些机制共同作用下, SCFAs可减轻炎症反应, 保护肠道健康, 维持免疫系统的稳态^[29]; 降低胆固醇水平, 减少动脉粥样硬化的发生; 抑制血小板的活化和凝集, 减轻动脉壁损伤(图1)^[30]. 然而, 当肠道菌群失调时, SCFAs产量减少, 从而削弱了其抗炎和维护肠道屏障功能稳定的作用.

TMAO是一种由肠道菌群代谢胆碱、肉碱和甜菜碱而产生的代谢产物. 高水平的TMAO与心血管疾病的风险增加密切相关^[31]. Shikata等^[32]的研究显示, 通过给小鼠补充胆碱或直接提高TMAO含量, 可激活内质网应激相关通路^[33], 导致腹主动脉扩张和AAA形成. TMAO能激活内质网应激激酶(protein kinase r-like endoplasmic reticulum kinase, PERK)通路, 促进血管平滑肌细胞凋亡, 导致动脉扩张^[34]、动脉壁变薄, 增加AAA形成的风险^[35]. 此外, TMAO能够激活炎症反应, 加剧动脉壁的损伤, 从而促进AAA的形成^[36].

1.3 肠道菌群失调调控免疫细胞 单核/巨噬细胞在AAA形成过程中至关重要. 在AAA形成的过程中, 单核/巨噬细胞可转变为促炎状态, 并聚集在动脉壁^[37]. 肠道菌群的失衡会导致周期蛋白依赖激酶抑制因子1A(p21)、细

胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子2C(p14/p16)和 β -半乳糖苷酶表达上调, 造成单核/巨噬细胞在动脉壁内大量积累^[38]. 这些细胞可分泌MMPs和其他炎性介质, 降解细胞外基质, 从而促进动脉壁的扩张和动脉瘤的形成^[39]. 此外, 中性粒细胞也在动脉瘤的形成过程中发挥着不可忽视的作用. 在AAA形成的早期阶段, 中性粒细胞便开始浸润动脉壁, 激活PERK介导的内质网应激途径和其他炎性介质, 加重动脉壁的损伤, 加速AAA的形成^[40].

2 维持肠道菌群稳态减少AAA形成的可能方案

2.1 抗生素 抗生素的使用可能会对宿主的肠道菌群产生保护作用, 影响宿主的免疫系统和代谢通路, 减少AAA的发生. Swirski等^[41]的研究发现, 通过给ApoE^{-/-}小鼠口服抗生素混合物, 可以显著降低AAA的发生率和破裂率. 口服抗生素组AAA发生率为28.6%, 明显低于对照组的58.9%; 口服抗生素组的AAA破裂率为0%, 对照组为11%, 提示抗生素能减少AAA的形成. 这可能是因为抗生素通过作用于单核细胞, 显著减少脾脏中单核细胞的储备量^[42], 并对炎症细胞的迁移产生抑制作用. 研究发现经抗生素处理的小鼠腹主动脉壁上巨噬细胞的积累量显著减少^[43,44]. 这一发现进一步证实了抗生素通过调节单核巨噬细胞等炎症细胞抑制AAA形成的作用.

虽然抗生素的使用能够减少AAA的发生, 但临床医

生在使用抗生素时应合理调整抗生素的用量和使用时间, 防止抗生素滥用对肠道菌群的破坏^[45]. 同时, 患者在日常生活中也应注意饮食结构的合理性, 保持肠道微生物群的平衡.

2.2 益生菌 近年来, 随着对肠道微生物的深入研究, 益生菌在调节肠道健康方面的作用逐渐受到重视^[46]. 它不仅能促进肠道菌群稳态, 还能有效减轻炎症反应, 可能是一种AAA预防和治疗的策略. 补充特定的益生菌, 如*Akkermansia muciniphila*, 可以减少炎症反应, 增强肠道屏障功能, 防止AAA形成^[47].

益生菌可通过以下机制发挥保护作用. 首先, 益生菌可增强肠道屏障功能^[48], 防止有害物质和毒素穿过肠道进入血液循环, 减轻全身炎症反应. 其次, 益生菌能调节宿主免疫反应^[49], 减少炎症细胞在动脉壁的积累, 从而降低AAA的形成风险^[50]. 这使益生菌在维护身体健康和预防疾病方面发挥着重要作用^[51].

2.3 其他治疗手段 益生元也是预防和治疗AAA的重要策略之一. 益生元是指一类能够选择性刺激肠道内一种或几种有益菌生长繁殖, 从而改善宿主健康的膳食成分^[52]. 菊粉和低聚果糖是常见的益生元, 能促进有益菌的生长, 改善肠道菌群组成, 增强肠道屏障功能, 对AAA产生保护作用. 摄入适量的益生元能够显著降低AAA的发生率, 并改善患者的预后^[53].

膳食干预同样在AAA的防治中发挥着重要作用. 高纤维饮食是预防AAA的有效手段之一^[54]. 膳食纤维能够促进肠道内有益菌的生长, 增加SCFAs的生成, 促进肠道菌群平衡, 减少炎症反应^[55]. 此外, 高纤维饮食还能降低血脂、血糖等心血管危险因素, 进一步降低AAA的发生风险^[56].

当前, 粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)作为重塑肠道菌群的一种有效手段, 展现出治疗多种疾病的潜力. 通过将健康供体的粪便移植到患者体内, 能够有效恢复肠道菌群的多样性, 进而改善宿主的代谢状态和免疫功能. 研究发现, FMT不仅在治疗难治性腹泻、肥胖和糖尿病方面取得显著效果^[57], 还可能对腹主动脉瘤的进展产生积极影响.

一方面, FMT能够减少肠道内的炎症反应, 降低宿主对动脉壁的攻击, 进而减缓动脉瘤的形成和发展; 另一方面, 高质量的肠道菌群有助于促进血管保护机制, 增强血管内皮细胞的功能, 提高整体血管健康. 因此, 推动粪菌移植的相关进展将有助于改善患者的预后, 不仅可以为AAA的治疗提供新的思路, 还可能为预防该病的发生提供新的策略. 值得临床界的广泛关注与深入研究.

3 结论

本文讨论了肠道菌群在AAA形成中的潜在作用机制. 肠

道菌群失调可能通过诱发炎症反应、影响代谢通路和导致免疫系统失调, 从而促进AAA的发生和进展. 鉴于肠道菌群对人体健康的广泛影响, 未来研究应深入探讨其在AAA中的具体作用机制. 这将有助于我们更全面地理解AAA的病理过程, 并为开发新的干预措施提供理论支持. 此外, 肠道菌群调节作为AAA治疗策略的潜力值得进一步评估, 以确定其在临床应用中的可行性和安全性.

4 参考文献

- Kent KC. Clinical practice. Abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med* 2014; 371: 2101-2108 [PMID: 25427112 DOI: 10.1056/NEJMc1401430]
- Oliver-Williams C, Sweeting MJ, Turton G, Parkin D, Cooper D, Rodd C, Thompson SG, Earnshaw JJ; Gloucestershire and Swindon Abdominal Aortic Aneurysm Screening Programme. Lessons learned about prevalence and growth rates of abdominal aortic aneurysms from a 25-year ultrasound population screening programme. *Br J Surg* 2018; 105: 68-74 [PMID: 29265406 DOI: 10.1002/bjs.10715]
- Lederle FA, Kyriakides TC, Stroupe KT, Freischlag JA, Padberg FT Jr, Matsumura JS, Huo Z, Johnson GR; OVER Veterans Affairs Cooperative Study Group. Open versus Endovascular Repair of Abdominal Aortic Aneurysm. *N Engl J Med* 2019; 380: 2126-2135 [PMID: 31141634 DOI: 10.1056/NEJMoa1715955]
- Kuivaniemi H, Ryer EJ, Elmore JR, Tromp G. Understanding the pathogenesis of abdominal aortic aneurysms. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2015; 13: 975-987 [PMID: 26308600 DOI: 10.1586/14779072.2015.1074861]
- Kessler V, Klopff J, Eilenberg W, Neumayer C, Brostjan C. AAA Revisited: A Comprehensive Review of Risk Factors, Management, and Hallmarks of Pathogenesis. *Biomedicines* 2022; 10 [PMID: 35052774 DOI: 10.3390/biomedicines10010094]
- Golledge J. Abdominal aortic aneurysm: update on pathogenesis and medical treatments. *Nat Rev Cardiol* 2019; 16: 225-242 [PMID: 30443031 DOI: 10.1038/s41569-018-0114-9]
- Silvestre-Roig C, Braster Q, Wichapong K, Lee EY, Teulon JM, Berrebeh N, Winter J, Adrover JM, Santos GS, Froese A, Lemnitzer P, Ortega-Gómez A, Chevre R, Marschner J, Schumski A, Winter C, Perez-Olivares L, Pan C, Paulin N, Schoufour T, Hartwig H, González-Ramos S, Kamp F, Megens RTA, Mowen KA, Gunzer M, Maegdefessel L, Hackeng T, Lutgens E, Daemen M, von Blume J, Anders HJ, Nikolaev VO, Pellequer JL, Weber C, Hidalgo A, Nicolaes GAF, Wong GCL, Soehnlein O. Externalized histone H4 orchestrates chronic inflammation by inducing lytic cell death. *Nature* 2019; 569: 236-240 [PMID: 31043745 DOI: 10.1038/s41586-019-1167-6]
- Yan X, Jin J, Su X, Yin X, Gao J, Wang X, Zhang S, Bu P, Wang M, Zhang Y, Wang Z, Zhang Q. Intestinal Flora Modulates Blood Pressure by Regulating the Synthesis of Intestinal-Derived Corticosterone in High Salt-Induced Hypertension. *Circ Res* 2020; 126: 839-853 [PMID: 32078445 DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.119.316394]
- Truong DT, Franzosa EA, Tickle TL, Scholz M, Weingart G, Pasolli E, Tett A, Huttenhower C, Segata N. MetaPhlan2 for enhanced metagenomic taxonomic profiling. *Nat Methods* 2015; 12: 902-903 [PMID: 26418763 DOI: 10.1038/nmeth.3589]
- Walter J, Armet AM, Finlay BB, Shanahan F. Establishing or Exaggerating Causality for the Gut Microbiome: Lessons from Human Microbiota-Associated Rodents. *Cell* 2020; 180: 221-232 [PMID: 31978342 DOI: 10.1016/j.cell.2019.12.025]
- Montgomery TL, Künstner A, Kennedy JJ, Fang Q, Asarian L,

- Culp-Hill R, D'Alessandro A, Teuscher C, Busch H, Kremontsov DN. Interactions between host genetics and gut microbiota determine susceptibility to CNS autoimmunity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2020; 117: 27516-27527 [PMID: 33077601 DOI: 10.1073/pnas.2002817117]
- 12 Zhu H, Cao C, Wu Z, Zhang H, Sun Z, Wang M, Xu H, Zhao Z, Wang Y, Pei G, Yang Q, Zhu F, Yang J, Deng X, Hong Y, Li Y, Sun J, Zhu F, Shi M, Qian K, Ye T, Zuo X, Zhao F, Guo J, Xu G, Yao Y, Zeng R. The probiotic *L. casei* Zhang slows the progression of acute and chronic kidney disease. *Cell Metab* 2021; 33: 1926-1942. e8 [PMID: 34270930 DOI: 10.1016/j.cmet.2021.06.014]
 - 13 Quintana RA, Taylor WR. Cellular Mechanisms of Aortic Aneurysm Formation. *Circ Res* 2019; 124: 607-618 [PMID: 30763207 DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313187]
 - 14 Takagi T, Naito Y, Inoue R, Kashiwagi S, Uchiyama K, Mizushima K, Tsuchiya S, Dohi O, Yoshida N, Kamada K, Ishikawa T, Handa O, Konishi H, Okuda K, Tsujimoto Y, Ohnogi H, Itoh Y. Differences in gut microbiota associated with age, sex, and stool consistency in healthy Japanese subjects. *J Gastroenterol* 2019; 54: 53-63 [PMID: 29926167 DOI: 10.1007/s00535-018-1488-5]
 - 15 Zhong L, He X, Si X, Wang H, Li B, Hu Y, Li M, Chen X, Liao W, Liao Y, Bin J. SM22 α (Smooth Muscle 22 α) Prevents Aortic Aneurysm Formation by Inhibiting Smooth Muscle Cell Phenotypic Switching Through Suppressing Reactive Oxygen Species/NF- κ B (Nuclear Factor- κ B). *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2019; 39: e10-e25 [PMID: 30580562 DOI: 10.1161/ATVBAHA.118.311917]
 - 16 He Y, Wu W, Zheng HM, Li P, McDonald D, Sheng HF, Chen MX, Chen ZH, Ji GY, Zheng ZD, Mujagond P, Chen XJ, Rong ZH, Chen P, Lyu LY, Wang X, Wu CB, Yu N, Xu YJ, Yin J, Raes J, Knight R, Ma WJ, Zhou HW. Regional variation limits applications of healthy gut microbiome reference ranges and disease models. *Nat Med* 2018; 24: 1532-1535 [PMID: 30150716 DOI: 10.1038/s41591-018-0164-x]
 - 17 Li Z, Wu Z, Yan J, Liu H, Liu Q, Deng Y, Ou C, Chen M. Gut microbe-derived metabolite trimethylamine N-oxide induces cardiac hypertrophy and fibrosis. *Lab Invest* 2019; 99: 346-357 [PMID: 30068915 DOI: 10.1038/s41374-018-0091-y]
 - 18 Hu J, Luo H, Wang J, Tang W, Lu J, Wu S, Xiong Z, Yang G, Chen Z, Lan T, Zhou H, Nie J, Jiang Y, Chen P. Enteric dysbiosis-linked gut barrier disruption triggers early renal injury induced by chronic high salt feeding in mice. *Exp Mol Med* 2017; 49: e370 [PMID: 28857085 DOI: 10.1038/emmm.2017.122]
 - 19 Jiang X, Chen B, Gu D, Rong Z, Su X, Yue M, Zhou H, Gu W. Gut Microbial Compositions in Four Age Groups of Tibetan Minipigs. *Pol J Microbiol* 2018; 67: 383-388 [PMID: 30451456 DOI: 10.21307/pjm-2018-038]
 - 20 Liu CS, Liang X, Wei XH, Jin Z, Chen FL, Tang QF, Tan XM. Gegen Qinlian Decoction Treats Diarrhea in Piglets by Modulating Gut Microbiota and Short-Chain Fatty Acids. *Front Microbiol* 2019; 10: 825 [PMID: 31057525 DOI: 10.3389/fmicb.2019.00825]
 - 21 Sun Y, Zhong L, He X, Wang S, Lai Y, Wu W, Song H, Chen Y, Yang Y, Liao W, Liao Y, Bin J. LncRNA H19 promotes vascular inflammation and abdominal aortic aneurysm formation by functioning as a competing endogenous RNA. *J Mol Cell Cardiol* 2019; 131: 66-81 [PMID: 30991034 DOI: 10.1016/j.jmcc.2019.04.004]
 - 22 Shi J, Guo J, Li Z, Xu B, Miyata M. Importance of NLRP3 Inflammasome in Abdominal Aortic Aneurysms. *J Atheroscler Thromb* 2021; 28: 454-466 [PMID: 33678767 DOI: 10.5551/jat.RV17048]
 - 23 Raffort J, Lareyre F, Clément M, Hassen-Khodja R, Chinetti G, Mallat Z. Monocytes and macrophages in abdominal aortic aneurysm. *Nat Rev Cardiol* 2017; 14: 457-471 [PMID: 28406184 DOI: 10.1038/nrcardio.2017.52]
 - 24 Cao P, De Rango P, Verzini F, Parlani G, Romano L, Cieri E; CAESAR Trial Group. Comparison of surveillance versus aortic endografting for small aneurysm repair (CAESAR): results from a randomised trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011; 41: 13-25 [PMID: 20869890 DOI: 10.1016/j.jevs.2010.08.026]
 - 25 Yodoi K, Yamashita T, Sasaki N, Kasahara K, Emoto T, Matsumoto T, Kita T, Sasaki Y, Mizoguchi T, Sparwasser T, Hirata K. Foxp3+ regulatory T cells play a protective role in angiotensin II-induced aortic aneurysm formation in mice. *Hypertension* 2015; 65: 889-895 [PMID: 25601931 DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04934]
 - 26 Stepankova R, Tonar Z, Bartova J, Nedorost L, Rossman P, Poledne R, Schwarzer M, Tlaskalova-Hogenova H. Absence of microbiota (germ-free conditions) accelerates the atherosclerosis in ApoE-deficient mice fed standard low cholesterol diet. *J Atheroscler Thromb* 2010; 17: 796-804 [PMID: 20379054 DOI: 10.5551/jat.3285]
 - 27 Wang Z, Klipfelf E, Bennett BJ, Koeth R, Levison BS, Dugar B, Feldstein AE, Britt EB, Fu X, Chung YM, Wu Y, Schauer P, Smith JD, Allayee H, Tang WH, DiDonato JA, Lusis AJ, Hazen SL. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature* 2011; 472: 57-63 [PMID: 21475195 DOI: 10.1038/nature09922]
 - 28 Emoto T, Yamashita T, Kobayashi T, Sasaki N, Hirota Y, Hayashi T, So A, Kasahara K, Yodoi K, Matsumoto T, Mizoguchi T, Ogawa W, Hirata KI. Characterization of gut microbiota profiles in coronary artery disease patients using data mining analysis of terminal restriction fragment length polymorphism: gut microbiota could be a diagnostic marker of coronary artery disease. *Heart Vessels* 2017; 32: 39-46 [PMID: 27125213 DOI: 10.1007/s00380-016-0841-y]
 - 29 Yoshida N, Emoto T, Yamashita T, Watanabe H, Hayashi T, Tabata T, Hoshi N, Hatano N, Ozawa G, Sasaki N, Mizoguchi T, Amin HZ, Hirota Y, Ogawa W, Yamada T, Hirata KI. *Bacteroides vulgatus* and *Bacteroides dorei* Reduce Gut Microbial Lipopolysaccharide Production and Inhibit Atherosclerosis. *Circulation* 2018; 138: 2486-2498 [PMID: 30571343 DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033714]
 - 30 Tang WH, Wang Z, Levison BS, Koeth RA, Britt EB, Fu X, Wu Y, Hazen SL. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2013; 368: 1575-1584 [PMID: 23614584 DOI: 10.1056/NEJMoa1109400]
 - 31 Koeth RA, Wang Z, Levison BS, Buffa JA, Org E, Sheehy BT, Britt EB, Fu X, Wu Y, Li L, Smith JD, DiDonato JA, Chen J, Li H, Wu GD, Lewis JD, Warrier M, Brown JM, Krauss RM, Tang WH, Bushman FD, Lusis AJ, Hazen SL. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat Med* 2013; 19: 576-585 [PMID: 23563705 DOI: 10.1038/nm.3145]
 - 32 Shikata F, Shimada K, Sato H, Ikeda T, Kuwabara A, Furukawa H, Korai M, Kotoda M, Yokosuka K, Makino H, Ziegler EA, Kudo D, Lawton MT, Hashimoto T. Potential Influences of Gut Microbiota on the Formation of Intracranial Aneurysm. *Hypertension* 2019; 73: 491-496 [PMID: 30624992 DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11804]
 - 33 Zhu W, Gregory JC, Org E, Buffa JA, Gupta N, Wang Z, Li L, Fu X, Wu Y, Mehrabian M, Sartor RB, McIntyre TM, Silverstein RL, Tang WHW, DiDonato JA, Brown JM, Lusis AJ, Hazen SL. Gut Microbial Metabolite TMAO Enhances Platelet Hyperreactivity and Thrombosis Risk. *Cell* 2016; 165: 111-124 [PMID: 26972052 DOI: 10.1016/j.cell.2016.02.011]
 - 34 Ghigliotti G, Barisione C, Garibaldi S, Brunelli C, Palmieri D, Spinella G, Pane B, Spallarossa P, Altieri P, Fabbì P, Sambucetti G, Palombo D. CD16(+) monocyte subsets are increased in large abdominal aortic aneurysms and are differentially related with circulating and cell-associated biochemical and inflammatory

- biomarkers. *Dis Markers* 2013; 34: 131-142 [PMID: 23348634 DOI: 10.1155/2013/836849]
- 35 Daugherty A, Cassis LA. Mouse models of abdominal aortic aneurysms. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 429-434 [PMID: 14739119 DOI: 10.1161/01.ATV.0000118013.72016.ea]
- 36 Uldreaj A, Li A, Chen Y, Besla R, Pacheco S, Althagafi MG, Cybulsky MI, Lindsay T, Robbins CS, Byrne JS. Adventitial recruitment of Lyve-1- macrophages drives aortic aneurysm in an angiotensin-2-based murine model. *Clin Sci (Lond)* 2021; 135: 1295-1309 [PMID: 33978148 DOI: 10.1042/CS20200963]
- 37 Rowe VL, Stevens SL, Reddick TT, Freeman MB, Donnell R, Carroll RC, Goldman MH. Vascular smooth muscle cell apoptosis in aneurysmal, occlusive, and normal human aortas. *J Vasc Surg* 2000; 31: 567-576 [PMID: 10709071]
- 38 Zeng Q, Rong Y, Li D, Wu Z, He Y, Zhang H, Huang L. Identification of Serum Biomarker in Acute Aortic Dissection by Global and Targeted Metabolomics. *Ann Vasc Surg* 2020; 68: 497-504 [PMID: 32599111 DOI: 10.1016/j.avsg.2020.06.026]
- 39 Schugar RC, Shih DM, Warriar M, Helsley RN, Burrows A, Ferguson D, Brown AL, Gromovsky AD, Heine M, Chatterjee A, Li L, Li XS, Wang Z, Willard B, Meng Y, Kim H, Che N, Pan C, Lee RG, Crooke RM, Graham MJ, Morton RE, Langefeld CD, Das SK, Rudel LL, Zein N, McCullough AJ, Dasarathy S, Tang WHW, Erokwu BO, Flask CA, Laakso M, Civelek M, Naga Prasad SV, Heeren J, Lusis AJ, Hazen SL, Brown JM. The TMAO-Producing Enzyme Flavin-Containing Monooxygenase 3 Regulates Obesity and the Beiging of White Adipose Tissue. *Cell Rep* 2017; 19: 2451-2461 [PMID: 28636934 DOI: 10.1016/j.celrep.2017.05.077]
- 40 Romano KA, Vivas EI, Amador-Noguez D, Rey FE. Intestinal microbiota composition modulates choline bioavailability from diet and accumulation of the proatherogenic metabolite trimethylamine-N-oxide. *mBio* 2015; 6: e02481 [PMID: 25784704 DOI: 10.1128/mBio.02481-14]
- 41 Swirski FK, Nahrendorf M, Etzrodt M, Wildgruber M, Cortez-Retamozo V, Panizzi P, Figueiredo JL, Kohler RH, Chudnovskiy A, Waterman P, Aikawa E, Mempel TR, Libby P, Weissleder R, Pittet MJ. Identification of splenic reservoir monocytes and their deployment to inflammatory sites. *Science* 2009; 325: 612-616 [PMID: 19644120 DOI: 10.1126/science.1175202]
- 42 Kolypetri P, Liu S, Cox LM, Fujiwara M, Raheja R, Ghitza D, Song A, Daatselaar D, Willocq V, Weiner HL. Regulation of splenic monocyte homeostasis and function by gut microbial products. *iScience* 2021; 24: 102356 [PMID: 33898947 DOI: 10.1016/j.isci.2021.102356]
- 43 Weaver LK, Minichino D, Biswas C, Chu N, Lee JJ, Bittinger K, Albeituni S, Nichols KE, Behrens EM. Microbiota-dependent signals are required to sustain TLR-mediated immune responses. *JCI Insight* 2019; 4 [PMID: 30626747 DOI: 10.1172/jci.insight.124370]
- 44 Rubio-Navarro A, Amaro Villalobos JM, Lindholt JS, Buendía I, Egidio J, Blanco-Colio LM, Samaniego R, Meilhac O, Michel JB, Martín-Ventura JL, Moreno JA. Hemoglobin induces monocyte recruitment and CD163-macrophage polarization in abdominal aortic aneurysm. *Int J Cardiol* 2015; 201: 66-78 [PMID: 26296046 DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.08.053]
- 45 Sundermann AC, Saum K, Conrad KA, Russell HM, Edwards TL, Mani K, Björck M, Wanhainen A, Owens AP 3rd. Prognostic value of D-dimer and markers of coagulation for stratification of abdominal aortic aneurysm growth. *Blood Adv* 2018; 2: 3088-3096 [PMID: 30442686 DOI: 10.1182/bloodadvances.2017013359]
- 46 Liu Z, Liu HY, Zhou H, Zhan Q, Lai W, Zeng Q, Ren H, Xu D. Moderate-Intensity Exercise Affects Gut Microbiome Composition and Influences Cardiac Function in Myocardial Infarction Mice. *Front Microbiol* 2017; 8: 1687 [PMID: 28919891 DOI: 10.3389/fmicb.2017.01687]
- 47 Ezeji JC, Sarikonda DK, Hopperton A, Erkkila HL, Cohen DE, Martinez SP, Cominelli F, Kuwahara T, Dichosa AEK, Good CE, Jacobs MR, Khoretchenko M, Veloo A, Rodriguez-Palacios A. Parabacteroides distasonis: intriguing aerotolerant gut anaerobe with emerging antimicrobial resistance and pathogenic and probiotic roles in human health. *Gut Microbes* 2021; 13: 1922241 [PMID: 34196581 DOI: 10.1080/19490976.2021.1922241]
- 48 Li Y, Lu G, Sun D, Zuo H, Wang DW, Yan J. Inhibition of endoplasmic reticulum stress signaling pathway: A new mechanism of statins to suppress the development of abdominal aortic aneurysm. *PLoS One* 2017; 12: e0174821 [PMID: 28369137 DOI: 10.1371/journal.pone.0174821]
- 49 Gan XT, Ettinger G, Huang CX, Burton JP, Haist JV, Rajapurohitam V, Sidaway JE, Martin G, Gloor GB, Swann JR, Reid G, Karmazyn M. Probiotic administration attenuates myocardial hypertrophy and heart failure after myocardial infarction in the rat. *Circ Heart Fail* 2014; 7: 491-499 [PMID: 24625365 DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000978]
- 50 Raffetto JD, Leverkus M, Park HY, Menzies JO. Synopsis on cellular senescence and apoptosis. *J Vasc Surg* 2001; 34: 173-177 [PMID: 11436094 DOI: 10.1067/mva.2001.115964]
- 51 Wanhainen A, Mani K, Vorkapic E, De Basso R, Björck M, Länne T, Wågsäter D. Screening of circulating microRNA biomarkers for prevalence of abdominal aortic aneurysm and aneurysm growth. *Atherosclerosis* 2017; 256: 82-88 [PMID: 27993388 DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.11.007]
- 52 Caporaso JG, Kuczynski J, Stombaugh J, Bittinger K, Bushman FD, Costello EK, Fierer N, Peña AG, Goodrich JK, Gordon JL, Huttley GA, Kelley ST, Knights D, Koenig JE, Ley RE, Lozupone CA, McDonald D, Muegge BD, Pirrung M, Reeder J, Sevinsky JR, Turnbaugh PJ, Walters WA, Widmann J, Yatsunenko T, Zaneveld J, Knight R. QIIME allows analysis of high-throughput community sequencing data. *Nat Methods* 2010; 7: 335-336 [PMID: 20383131 DOI: 10.1038/nmeth.f.303]
- 53 Callahan BJ, McMurdie PJ, Rosen MJ, Han AW, Johnson AJ, Holmes SP. DADA2: High-resolution sample inference from Illumina amplicon data. *Nat Methods* 2016; 13: 581-583 [PMID: 27214047 DOI: 10.1038/nmeth.3869]
- 54 Gupta N, Buffa JA, Roberts AB, Sangwan N, Skye SM, Li L, Ho KJ, Varga J, DiDonato JA, Tang WHW, Hazen SL. Targeted Inhibition of Gut Microbial Trimethylamine N-Oxide Production Reduces Renal Tubulointerstitial Fibrosis and Functional Impairment in a Murine Model of Chronic Kidney Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2020; 40: 1239-1255 [PMID: 32212854 DOI: 10.1161/ATVBAHA.120.314139]
- 55 Baxter BT, Matsumura J, Curci JA, McBride R, Larson L, Blackwelder W, Lam D, Wijesinha M, Terrin M; N-TA3CT Investigators. Effect of Doxycycline on Aneurysm Growth Among Patients With Small Infrarenal Abdominal Aortic Aneurysms: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020; 323: 2029-2038 [PMID: 32453369 DOI: 10.1001/jama.2020.5230]
- 56 McMurdie PJ, Holmes S. Waste not, want not: why rarefying microbiome data is inadmissible. *PLoS Comput Biol* 2014; 10: e1003531 [PMID: 24699258 DOI: 10.1371/journal.pcbi.1003531]
- 57 Porcari S, Benech N, Valles-Colomer M, Segata N, Gasbarrini A, Cammarota G, Sokol H, Ianiro G. Key determinants of success in fecal microbiota transplantation: From microbiome to clinic. *Cell Host Microbe* 2023; 31: 712-733 [PMID: 37167953 DOI: 10.1016/j.chom.2023.03.020]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



抗菌肽在胃肠道疾病中作用的研究进展

项霞, 于岩波

项霞, 于岩波, 山东大学齐鲁医院消化内科 山东省济南市 250000

项霞, 硕士研究生, 主要从事炎症性肠病发病机制的研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助, No. NSFC 82070540; 山东省泰山学者计划项目, No. tsqn202211309.

作者贡献分布: 本论文写作由项霞完成; 选题、论文修改由于岩波完成.

通讯作者: 于岩波, 主任医师, 250000, 济南市文化西路107号, 山东大学齐鲁医院消化内科. yuyanbo2000@126.com

收稿日期: 2024-08-29

修回日期: 2024-09-26

接受日期: 2024-10-21

在线出版日期: 2024-12-28

Role of antimicrobial peptides in gastrointestinal diseases: Recent advances

Xia Xu, Yan-Bo Yu

Xia Xu, Yan-Bo Yu, Department of Gastroenterology, Qilu Hospital of Shandong University, Jinan 250000, Shandong Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. NSFC 82070540; Taishan Scholars Program of Shandong Province, No. tsqn202211309.

Corresponding author: Yan-Bo Yu, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Qilu Hospital of Shandong University, No. 107 Wenhua West Road, Jinan 250000, Shandong Province, China. yuyanbo2000@126.com

Received: 2024-08-29

Revised: 2024-09-26

Accepted: 2024-10-21

Published online: 2024-12-28

Abstract

Gastrointestinal diseases, especially gastrointestinal inflammation and tumors, affect millions of people worldwide, adversely affecting the health and quality of life of

individuals. In recent years, with the continuous advances of relevant research, the diagnosis and treatment of gastrointestinal diseases have made great progress. However, traditional therapies still have drawbacks such as poor efficacy and side effects. Antimicrobial peptides, as part of the innate immune defense of many organisms, not only have broad-spectrum antibacterial activity and immune modulating function, which can assist in maintaining homeostasis within the gastrointestinal tract, but also can specifically kill tumor cells, showing good prospects in the treatment of gastrointestinal diseases. In this review, we briefly outline the related studies on the role of antimicrobial peptides in gastrointestinal diseases in the last decade, and discuss the application potential and challenges that they face.

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

Key Words: Antimicrobial peptides; IBD; Gastroenteric tumor; Mucosal barrier; Intestinal flora

Citation: Xu X, Yu YB. Role of antimicrobial peptides in gastrointestinal diseases: Recent advances. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2024; 32(12): 865-871

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i12/865.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v32.i12.865>

摘要

胃肠道疾病在全球范围内影响着数百万人, 尤其是胃肠道炎症与肿瘤, 严重影响个体健康和生活质量. 近年来, 随着相关研究的不断呈现, 胃肠道疾病诊疗手段有了极大进展. 但是, 传统疗法仍然存在疗效欠佳、副作用等缺点. 抗菌肽作为机体固有免疫的一部分, 不仅具有广谱抗菌活性及免疫调节功能, 能协助维持胃肠道内稳态, 而且可以特异性杀伤肿瘤细胞, 在胃肠道疾病的治疗中展现出良好的前景. 本文将就近十余年抗菌肽在各胃肠道疾病中发挥作用的相关研究、应用前景及所面临的挑战进行简要论述.

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

关键词: 抗菌肽; 炎症性肠病; 胃肠道肿瘤; 粘膜屏障; 肠道菌群

核心提要: 抗菌肽通过抑菌活性、调节免疫及抗肿瘤活性参与胃肠道疾病的发生发展, 并具有应用于胃肠道疾病治疗的潜力, 然而其结构特性使其应用面临挑战, 仍需要不断优化改进.

文献来源: 项霞, 于岩波. 抗菌肽在胃肠道疾病中作用的研究进展. 世界华人消化杂志 2024; 32(12): 865–871

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i12/865.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i12.865>

0 引言

抗菌肽(antimicrobial peptides, AMPs)是一类重要的天然分子, 广泛存在于植物、昆虫、动物及人类中. 在人体中, AMPs分别在肠上皮细胞、潘氏细胞和免疫细胞中以组成或诱导的方式表达. 它们作为宿主防御肽, 在宿主的先天免疫中发挥着关键作用.

AMPs的结构和功能具有高度的多样性. 不同的AMPs可能具有不同的抗微生物谱和作用机制. 目前, AMPs根据其结构组成与氨基酸序列被分为: 防御素, 组织蛋白酶抑制素^[1], 肝杀菌肽, 富组蛋白肽和鱼特异性抗菌肽五大家族^[2]. 其中, 人及哺乳动物AMPs主要包括组织蛋白酶抑制素和防御素两大类^[3]. 这种多样性与特异性使得它们能够针对不同类型的靶点, 也为AMPs的研究和应用提供了广阔的前景, 尤其是在新型抗生素的开发方面^[4,5].

1 AMPs的特性及生理功能

1.1 调节微生物活性 AMPs的最主要功能是直接杀灭细菌、病毒、真菌和寄生虫等微生物. 一般认为, 在其抗菌作用过程中, 机体细胞与病原体细胞膜组成的差异是AMPs特异性靶向病原体的基础^[6,7]. AMPs通常带有正电荷, 可以与带负电荷的病原体细胞膜结合, 形成孔洞或破坏膜结构, 使细胞内容物泄漏. 这使得AMPs在宿主的先天免疫中成为重要的防御因子^[4,8]. 目前已有几种模型被构建用于解释AMPs破坏病原体细胞膜的过程, 包括桶壁模型^[9]、环形孔模型^[10]、无序环形孔模型^[11]、地毯模型^[12]等. 除膜作用机制外, 一些AMPs还能够作用于细胞内靶点, 通过干扰细菌的核酸合成或蛋白质合成、中断细胞壁生物合成或细胞分裂, 影响其增殖能力, 从而发挥抑菌活性^[13]. 例如, 吡啶杀肽^[14], 组织蛋白酶抑制素家族成员之一, 是一种从牛中性粒细胞胞质颗粒中分离

得到的天然AMPs, 即可通过抑制核酸合成相关酶的活性来发挥作用.

而肠道中的AMPs不仅能够抑制有害微生物的生长, 还能同时促进有益微生物的繁殖, 调节菌群组成, 维持肠道微生物群的平衡, 从而维护肠道健康. 这对于防止肠道疾病的发生至关重要^[5,15].

1.2 免疫调节 除了直接的抗微生物作用, AMPs还参与调节宿主的免疫反应. 它们可以刺激免疫细胞的活性, 例如单核细胞和巨噬细胞, 影响细胞因子的释放, 从而调节炎症反应. 这种免疫调节作用有助于在感染初期迅速调动机体的免疫系统, 提高对病原体的抵抗力^[5,16]. 人源抗菌肽LL-37是人类体内唯一的组织蛋白酶抑制素家族抗菌肽成员^[3]. Marin等^[17]研究发现LL-37通过调节Toll样受体-4(toll-like receptor 4, TLR4)和促炎因子白细胞介素-1 β 的基因表达, 帮助早期结肠上皮抵抗肠型鼠伤寒沙门氏菌.

1.3 促进创面愈合 AMPs在创面愈合过程中也发挥着重要作用. 研究表明^[18], 局部应用AMPs能显著促进角质形成细胞和成纤维细胞的迁移, 还能影响细胞的分化和功能^[19]. 这对于修复损伤的组织尤其重要, 例如胃肠道的上皮组织. 此外, 其抑菌抗炎作用, 也为创面愈合创造良好的微环境^[20]. 如人 β -防御素2(hBD-2), 已被证明能够刺激肠道创面的愈合^[21]. 这种抑菌抗炎和直接影响细胞活动从而促进肠道上皮的修复与再生的双重作用使AMPs成为胃肠道愈合的潜在治疗选择.

1.4 抗肿瘤活性 研究表明, 某些AMPs具有抗肿瘤的潜力. 其正电荷在中性条件下使其能有效识别和结合肿瘤细胞膜, 通过诱导凋亡、自噬、破坏细胞膜、阻止细胞周期、抑制转移和破坏细胞骨架等抗肿瘤机制, 抑制肿瘤细胞的生长和增殖及抑制肿瘤血管生成, 以发挥抗癌作用, 而对正常细胞的损伤很小^[22-24]. AMPs的这些特性使其在癌症治疗中成为一种有前景的研究方向^[4,25]. 如LL-37已被证实对结直肠癌、胃癌、肝癌细胞均有较强的抗肿瘤活性^[26].

AMPs作为一种重要的生物分子, 具有广泛的研究价值和应用潜力. 其中, 胃肠道AMPs作为效应器位于人体屏障前线, 其表达可能会影响胃肠道疾病发生或被胃肠道疾病所影响. 近年来, 有关AMPs和胃肠道健康的研究逐渐增多, 特别是在炎症性肠病和胃肠道肿瘤方面, 提示AMPs在胃肠道疾病的发生中可能发挥重要作用^[27]. 这也使其成为胃肠道疾病监控及治疗的新靶点.

2 AMPs在消化系统疾病中的作用

2.1 AMPs与感染性胃肠病

2.1.1 胃肠道感染: 作为机体先天免疫的重要组成部分,

AMPs在机体的免疫防御中发挥着关键作用, 尤其是在胃肠道健康和感染防治方面. 天蚕素AD对胃肠道致病细菌如大肠杆菌具有显著的抑制作用, 可以有效减轻由此引起的肠炎症状^[28]. 而哺乳动物中两种主要的AMPs: 人 α 防御素-5(human α -defensin 5, HD5)^[29]、组织蛋白酶抑制素相关AMPs^[30], 以及蜜蜂源性AMPs Abaccin都显示出调节炎症信号通路与肠道微生物组成来缓解结肠炎的潜力. 这表明^[31], AMPs不仅通过直接杀菌作用, 还可以通过改善胃肠道微生物群落构成来改善炎症, 促进肠道健康. 此外, 有研究表明^[32], 在有中度坏死性小肠结肠炎临床症状的婴儿中, 粪便中的hBD-2水平显著升高, 相反, 在严重的NEC病例中, 低hBD-2表达与TLR4/骨髓分化蛋白-2表达减少相关, 这意味着对腔内细菌的反应不足, 说明较低的hBD-2水平表明对肠道细菌的反应不足, 可能增加婴儿对坏死性小肠结肠炎发展或加重的易感性, 呈现了粪便中人hBD-2作为免疫系统不成熟的指标的可行性.

2.1.2 耐药菌感染: 相较于传统抗菌药物, AMPs的一个优势是微生物对其产生耐药性的倾向较低, 这可能归因于其在质膜上的独特作用方式, 即其具有疏水性、阳离子性及两亲性, 使其折叠成特征性三维两亲性结构, 通过静电力与带负电荷的致病菌膜相互作用, 造成细菌细胞膜的破坏, 使细菌死亡. 从而使AMPs成为治疗耐药细菌(包括所谓的危险多重耐药MDR细菌)的有利选择^[33].

在AMPs治疗耐药菌领域, Wu等^[34]发现一种源自人类唾液蛋白组蛋白5的AMPs P-113的非天然氨基酸取代衍生物bip-P-113对万古霉素耐药的屎肠球菌、金黄色葡萄球菌和野生型大肠杆菌具有显著的抗菌活性和与万古霉素的协同活性. Tian等^[35]研究了MR-22对耐药大肠杆菌的抑菌动力学与抑菌机制, 发现其在高温、10% FBS和Ca²⁺条件下具有稳定的抑菌活性, 在耐药大肠杆菌中通过刺激活性氧(reactive oxygen species, ROS)和诱导三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)减少来破坏膜的完整性. 在小鼠腹膜炎模型中, MR-22在体内表现出较强的抗菌活性. 这些结果表明MR-22是一种潜在的抗耐药大肠杆菌的候选药.

2.2 AMPs与炎症性肠病 在炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)患者中, AMPs的表达水平和功能可能受到了损害, 这导致肠道防御机制的降低, 进而引发炎症反应. 研究发现IBD患者的肠道内AMPs的缺乏与肠道炎症发生发展以及肠道有害微生物过度生长相关.

嗜中性多肽(human neutrophil peptides 1, HNP-1)是 α -防御素家族中的成员, 其在炎症性肠病发病中的作用机制正在被探索. 一项对照研究^[36,37]发现腹腔注射高剂量HNP-1(100 μ g/天)会加重小鼠葡聚糖硫酸钠(dextran

sulfate sodium salt, DSS)诱导的结肠炎, 表明高浓度HNP可能具有促炎作用, 相反的, 腹腔注射低剂量HNP-1可减轻DSS诱导的结肠炎, 并导致小鼠结肠中促炎细胞因子的表达降低. 轻度转基因过表达HNP-1则可降低小鼠对DSS诱导的结肠炎的易感性. 与野生型小鼠相比, HNP-1转基因小鼠不仅结肠组织损伤更小, 疾病活动指数(DAI)评分也显著降低. 这两项结果可能与其抗菌活性和诱导巨噬细胞产生细胞因子的生理功能相关.

除此之外, 某些AMPs(如HD5/HD6、HNP1-3、hBD-2等)已经被研究肯定于鉴别溃疡性结肠炎和克罗恩病与其他疾病以及区分疾病处于活跃与静止状态^[38,39]. 与此同时, 组织蛋白酶抑制素、乳铁蛋白等AMPs已显示出作为IBD复发、并发症风险和治疗反应的预测指标的前景^[40,41].

2.3 AMPs与消化道肿瘤 癌症是发展中国家的第二大死亡原因, 消化道肿瘤在其中占据极大比例^[42]. AMPs作为一种新兴的抗癌治疗药物, 近年来受到了广泛关注, 特别是在治疗消化道肿瘤方面.

2.3.1 食管癌: 食管癌是最常见的恶性肿瘤之一, 常通过手术结合放化疗治疗. LvHemB1是由虾的血清素衍生的一种AMPs, 有研究表明^[43]其对食管癌细胞具有抗增殖作用, 并可引起癌细胞线粒体功能障碍, 以及增加ROS水平和促凋亡蛋白的表达对食管癌产生选择性毒性, 而对非癌细胞系的增殖无显著影响. 而天蚕素XJ则可诱导微管解聚、肌动蛋白聚合等促细胞骨架破坏, 调控细胞骨架蛋白基因表达, 对食管癌Eca109细胞产生细胞毒性^[44]. 可能成为未来治疗食管癌的潜在药物.

2.3.2 胃癌: 胃癌作为消化道常见癌症, 目前, 已有十余种AMPs被研究或可用于胃癌的治疗, 包括蜂毒素^[45]、牛乳铁蛋白B^[46]、9聚二聚体防御素样肽CopA3^[47]、HD-5^[48]、LL-37^[49]、Cecropin^[50]等. 其中蜂毒素通过抑制胃癌AGS细胞的增殖, 同时抑制AGS细胞(一种人胃癌细胞系)的迁移和侵袭治疗转移性胃癌^[45]. 而HD-5则通过抑制B淋巴瘤Mo-MLV插入区-1转录活性, 增加细胞周期蛋白依赖激酶抑制剂p16和p19的表达来抑制细胞增殖, 从而发挥其抗肿瘤特性^[48].

2.3.3 结直肠癌: 结直肠癌是世界范围内第四大癌症类型^[51]. 既往众多实验均证明AMPs作为抗结直肠癌新型疗法的潜力. 乳链菌肽是一种阳离子抗菌多肽, 可以靶向结肠癌细胞内的下调转移基因CEA、CEAM6等诱导凋亡^[52]. 而天蚕素B已被证明在小鼠腹水型结肠腺癌细胞系中具有有效的抗肿瘤活性^[53]. 此外, 通过观察蜂毒素(melittin, Mel)、天蚕素A和天蚕素A-蜂毒素杂交肽(cecropin A-melittin hybrid, CA-Mel)对两种人类结直肠癌衍生球体(HT-29和HCT-116)的影响, Răileanu

等^[54]发现通过膜渗透和ATP水平的消耗, 三种AMPs均降低了癌细胞的活力, 其中MeI和CA-MeI肽的结果最为显著. 这亦为开发新的抗癌疗法及改善其局限性提供了新思路.

AMPs在胃肠道疾病的发病机制中扮演着重要角色, 既往研究可得, 内源性AMPs的缺失可能与胃肠道疾病的发生相协同, 而外源性AMPs的补充则可在一定程度上缓解疾病发展. 其抗菌、免疫调节、抗肿瘤等作用可能为胃肠道疾病的治疗提供新的思路.

3 AMPs在胃肠道疾病中的应用

3.1 AMPs的临床应用 由于AMPs的独特作用机制和较低的耐药风险, AMPs在未来的胃肠道疾病治疗中具有广阔的应用前景. 研究人员正在积极探索其在胃肠道疾病、特别是肠炎和肠道肿瘤中的潜在应用. 迄今为止, 已有超过3000种AMPs被发现, 其中七种已获得美国食品药品监督管理局的批准, 用于治疗严重的细菌感染, 主要用于局部用药, 但一些也被用于注射以治疗全身性感染^[55]. 如多粘菌素是芽孢杆菌产生的一组抗菌多肽^[56]. 其中, 多粘菌素B和多粘菌素E(粘菌素)已商业化并应用于临床, 对多重耐药革兰氏阴性杆菌有较好的疗效^[57,58]. 此外, 大量AMPs已进入临床试验, 如满足上市条件的被证实可有效缓解肠道感染的瘤胃球菌蛋白C1^[59], 以及可用于肠道艰难梭菌感染的索托霉素^[60], 虽然在进行三期临床后停止了研发, 但因其较低的复发风险, 在临床研究与应用中仍有一定的价值.

3.2 AMPs临床应用的局限性 尽管AMPs在临床应用上展现出广阔前景, 其开发和应用过程中仍面临诸多挑战: AMPs在体内的稳定性较差, 受到酶解和代谢的影响, 易被裂解并迅速通过肾脏排出, 或者因与白蛋白等蛋白质结合等而降低抗菌活性^[61], 这意味着它们在进入循环系统后可能很快失去活性, 从而影响治疗效果^[62,63]; 尽管AMPs普遍被认为对宿主细胞的毒性较低, 但研究发现数种AMPs在抗菌浓度下可引起溶血和/或细胞毒性作用, 这限制了其临床剂量的提升与更广泛的应用^[63], 如多粘菌素在抗菌浓度下可能引起肾毒性和神经毒性^[64]; AMPs的生物利用度较低, 尤其是在肠道应用中, 可能受到胃肠道环境(如pH值和酶的影响)的限制, 因此, 提高AMPs的吸收, 是当前研究的重点之一^[63]; 在临床相关环境中, AMPs的抗菌活性较低, 如在生理盐条件下, 由于AMPs和细胞膜之间的静电相互作用的丧失, AMPs可能失去其杀菌活性^[65]; AMPs的合成和提纯成本相对较高, 产量少, 耗时长、操作复杂等都在一定程度上限制了其大规模应用, 寻找高效的生产方法和降低成本是推动AMPs商业化的关键因素^[63]. 此外, AMPs可能引起机

体的免疫反应导致过敏或其他免疫相关问题、AMPs对于肠道有益菌群的影响以及高频率应用AMPs后可能出现的耐药情况等也需要被考虑. 目前已有关于多黏菌素的耐药性和对AMPs的交叉耐药性研究的相关报道^[66]. 如此种种结构缺陷与研发困难, 使得许多有潜在应用实力的AMPs未能进入临床试验或被停止研发, 如*Friulimicin B*, 放线菌*Actinoplanes friuliensis*中分离得到的一种AMPs, 在健康志愿者中的I期临床试验因其不良的药代动力学特征而终止. 而这些问题的解决需要深化对AMPs作用机制的理解, 并优化其化学结构以提高活性, 改善不足.

3.3 AMPs的性能优化策略 目前大多用于临床研究的AMPs都是天然AMPs及其正电荷类似物, 并仅限于局部注射或静脉应用, 而AMPs的疗效则极大程度上取决于其分布以及稳定性, 因此研究者们探索了不同的策略, 包括化学修饰(环化^[67]、肽羟吻合器^[68]、末端疏水性修饰^[69]等)和现代技术(如药物递送), 以获得更安全有效的AMPs作为潜在的治疗剂^[70]. 例如Ito等^[71]发现在消化酶靶向的可切割位点加入特定的非蛋白质原性氨基酸有助于开发具有增强化学稳定性的生物活性肽; 在抗蛋白水解AMPs D1的n端标记非天然氨基酸(Nal)可显著提高抗菌活性和抗菌稳定性, 且不产生毒性^[69]. 通过附着于材料表面递送或与纳米载体、水凝胶组装等递送系统运输AMPs不仅可以靶向运送AMPs提高其特异性并控制释放从而降低细胞毒性, 还能保护AMPs免受酶解, 有效提高AMPs的生物利用度^[72]. Xin-Miao Lan团队^[73]便开发了四种自组装AMPs, 并通过不同的实验对其化学结构与抗菌活性之间的关系进行探讨, 为精确可控AMP的优化设计提供了新的见解和思路. 而研究者们也试图通过研究替代肽合成方法和超短和/或截短的AMPs的生产降低生产成本, 如Du等^[74]通过改变疏水氨基酸的数量和正电荷, 设计并合成了一系列序列简单、短序列的AMPs, 从而改善其抗菌活性并降低生产成本, 择出能降低鼠伤寒沙门氏菌感染小鼠腹腔感染及减少脏器损伤的最佳构型.

4 结论

AMPs作为生物体固有免疫的基本组成部分, 虽然天然AMPs的有效性、稳定性和毒性等局限性制约了AMPs的综合利用, 使其临床应用面临诸多挑战, 但凭借其独特的结构与抗菌活性、免疫调节、抗肿瘤活性等生理功能, 其在治疗肠道疾病及胃肠道肿瘤方面的潜力仍然巨大. 如今, 对天然AMPs及其类似物的结构优化与对各种来源的新型AMPs的检测研究正在不断进行. 同时, 计算方法逐渐被引入到AMPs的研究中, 以预测结构修饰

对AMPs的理化性质、稳定性和活性的影响。因此, 未来的研究可能集中在以下几个方面: 通过计算机辅助药物设计和基因编辑技术, 开发出更具靶向性和安全性的AMPs^[75,76]; 结合水凝胶和纳米技术等新型递送系统, 提高AMPs在体内的稳定性和生物利用度^[75,77]; 在临床应用中, 建立长期监测机制, 以评估AMPs的安全性及其对肠道微生物群的影响, 从而优化使用策略。

除了AMPs本身的限制, AMPs的研发涉及生物化学、药理学、微生物学等多个学科, 目前的研究却往往局限于单一学科, 缺乏有效的跨学科合作^[78]; 针对AMPs的评估标准和方法尚未统一, 不同研究使用的评价体系可能导致结果的不一致性, 在一定程度上影响了对AMPs临床有效性的评价; 临床设计较复杂, 临床病人认知与接受度较低等都可能限制AMPs的进一步研究与应用。技术的进步为AMPs的开发带来新的机遇, 使AMPs的研究与开发处于一个快速发展的阶段, 而解决研究方法的瓶颈却需要所有研究者共同努力。

随着对AMPs研究的不断深入以及结构的不断改善优化, AMPs在新药研发、临床治疗及其他领域的应用将不断扩大。而作为一种新兴的治疗手段, AMPs也在治疗胃肠道疾病中具有广阔的应用前景, 有望在未来成为胃肠道疾病治疗的重要组成部分。

5 参考文献

- 1 印伯星, 步雨珊, 刘伊索, 刘银雪, 曹佳媛, 周炜, 易华西. AMPs在调节免疫和维持肠道健康中的作用. 食品安全质量检测学报 2023; 14: 20-26
- 2 Garvey M. Antimicrobial Peptides Demonstrate Activity against Resistant Bacterial Pathogens. *Infect Dis Rep* 2023; 15: 454-469 [PMID: 37623050 DOI: 10.3390/idr15040046]
- 3 Bazzaz BSF, Seyedi S, Goki NH, Khameneh B. Human Antimicrobial Peptides: Spectrum, Mode of Action and Resistance Mechanisms. *International Journal of Peptide Research and Therapeutics* 2020; 1: 1-16 [DOI: 10.1007/s10989-020-10127-2]
- 4 Zhang QY, Yan ZB, Meng YM, Hong XY, Shao G, Ma JJ, Cheng XR, Liu J, Kang J, Fu CY. Antimicrobial peptides: mechanism of action, activity and clinical potential. *Mil Med Res* 2021; 8: 48 [PMID: 34496967 DOI: 10.1186/s40779-021-00343-2]
- 5 Lyu Z, Yang P, Lei J, Zhao J. Biological Function of Antimicrobial Peptides on Suppressing Pathogens and Improving Host Immunity. *Antibiotics (Basel)* 2023; 12 [PMID: 37370356 DOI: 10.3390/antibiotics12061037]
- 6 da Costa JP, Cova M, Ferreira R, Vitorino R. Antimicrobial peptides: an alternative for innovative medicines? *Appl Microbiol Biotechnol* 2015; 99: 2023-2040 [PMID: 25586583 DOI: 10.1007/s00253-015-6375-x]
- 7 Magana M, Pushpanathan M, Santos AL, Leanse L, Fernandez M, Ioannidis A, Giulianotti MA, Apidianakis Y, Bradfute S, Ferguson AL, Cherkasov A, Seleem MN, Pinilla C, de la Fuente-Nunez C, Lazaridis T, Dai T, Houghten RA, Hancock REW, Tegós GP. The value of antimicrobial peptides in the age of resistance. *Lancet Infect Dis* 2020; 20: e216-e230 [PMID: 32653070 DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30327-3]
- 8 Mahlapuu M, Håkansson J, Ringstad L, Björn C. Antimicrobial Peptides: An Emerging Category of Therapeutic Agents. *Front*

- Cell Infect Microbiol* 2016; 6: 194 [PMID: 28083516 DOI: 10.3389/fcimb.2016.00194]
- 9 Yeaman MR, Yount NY. Mechanisms of antimicrobial peptide action and resistance. *Pharmacol Rev* 2003; 55: 27-55 [PMID: 12615953 DOI: 10.1124/pr.55.1.2]
- 10 Kabelka I, Vácha R. Advances in Molecular Understanding of α -Helical Membrane-Active Peptides. *Acc Chem Res* 2021; 54: 2196-2204 [PMID: 33844916 DOI: 10.1021/acs.accounts.1c00047]
- 11 Zasloff M. Antimicrobial peptides of multicellular organisms. *Nature* 2002; 415: 389-395 [PMID: 11807545 DOI: 10.1038/415389a]
- 12 Nayab S, Aslam MA, Rahman Su, Sindhu ZuD, Sajid S, Zafar N, Razaq M, Kanwar R, Amanullah. A Review of Antimicrobial Peptides: Its Function, Mode of Action and Therapeutic Potential. *Int J Pept Res Ther* 2022; 28: 46 [DOI: 10.1007/s10989-021-10325-6]
- 13 Fjell CD, Hiss JA, Hancock RE, Schneider G. Designing antimicrobial peptides: form follows function. *Nat Rev Drug Discov* 2011; 11: 37-51 [PMID: 22173434 DOI: 10.1038/nrd3591]
- 14 Huan Y, Kong Q, Mou H, Yi H. Antimicrobial Peptides: Classification, Design, Application and Research Progress in Multiple Fields. *Front Microbiol* 2020; 11: 582779 [PMID: 33178164 DOI: 10.3389/fmicb.2020.582779]
- 15 Ostaff MJ, Stange EF, Wehkamp J. Antimicrobial peptides and gut microbiota in homeostasis and pathology. *EMBO Mol Med* 2013; 5: 1465-1483 [PMID: 24039130 DOI: 10.1002/emmm.201201773]
- 16 Ganz T. The role of antimicrobial peptides in innate immunity. *Integr Comp Biol* 2003; 43: 300-304 [PMID: 21680437 DOI: 10.1093/icb/43.2.300]
- 17 Marin M, Holani R, Blyth GAD, Drouin D, Odeón A, Cobo ER. Human cathelicidin improves colonic epithelial defenses against Salmonella typhimurium by modulating bacterial invasion, TLR4 and pro-inflammatory cytokines. *Cell Tissue Res* 2019; 376: 433-442 [PMID: 30788579 DOI: 10.1007/s00441-018-02984-7]
- 18 Gera S, Kankuri E, Kogermann K. Antimicrobial peptides - Unleashing their therapeutic potential using nanotechnology. *Pharmacol Ther* 2022; 232: 107990 [PMID: 34592202 DOI: 10.1016/j.pharmthera.2021.107990]
- 19 Ahmad A, Khan JM, Bandy A. A Systematic Review of the Design and Applications of Antimicrobial Peptides in Wound Healing. *Cureus* 2024; 16: e58178 [PMID: 38741875 DOI: 10.7759/cureus.58178]
- 20 Thapa RK, Diep DB, Tønnesen HH. Topical antimicrobial peptide formulations for wound healing: Current developments and future prospects. *Acta Biomater* 2020; 103: 52-67 [PMID: 31874224 DOI: 10.1016/j.actbio.2019.12.025]
- 21 Kim JM. Antimicrobial proteins in intestine and inflammatory bowel diseases. *Intest Res* 2014; 12: 20-33 [PMID: 25349560 DOI: 10.5217/ir.2014.12.1.20]
- 22 Liu Q, Wang L, He D, Wu Y, Liu X, Yang Y, Chen Z, Dong Z, Luo Y, Song Y. Application Value of Antimicrobial Peptides in Gastrointestinal Tumors. *Int J Mol Sci* 2023; 24 [PMID: 38069041 DOI: 10.3390/ijms242316718]
- 23 Tomesello AL, Borrelli A, Buonaguro L, Buonaguro FM, Tomesello ML. Antimicrobial Peptides as Anticancer Agents: Functional Properties and Biological Activities. *Molecules* 2020; 25 [PMID: 32575664 DOI: 10.3390/molecules25122850]
- 24 Bakare OO, Gokul A, Wu R, Niekerk LA, Klein A, Keyster M. Biomedical Relevance of Novel Anticancer Peptides in the Sensitive Treatment of Cancer. *Biomolecules* 2021; 11 [PMID: 34439786 DOI: 10.3390/biom11081120]
- 25 De Mandal S, Panda AK, Murugan C, Xu X, Senthil Kumar N, Jin F. Antimicrobial Peptides: Novel Source and Biological Function With a Special Focus on Entomopathogenic Nematode/Bacterium Symbiotic Complex. *Front Microbiol* 2021; 12: 555022 [PMID: 34335484 DOI: 10.3389/fmicb.2021.555022]
- 26 Dürr UH, Sudheendra US, Ramamoorthy A. LL-37, the only human member of the cathelicidin family of antimicrobial peptides. *Biochim*

- Biophys Acta* 2006; 1758: 1408-1425 [PMID: 16716248 DOI: 10.1016/j.bbame.2006.03.030]
- 27 Gubatan J, Holman DR, Puntasecca CJ, Polevoi D, Rubin SJ, Rogalla S. Antimicrobial peptides and the gut microbiome in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2021; 27: 7402-7422 [PMID: 34887639 DOI: 10.3748/wjg.v27.i43.7402]
- 28 Zhai Z, Zhang F, Cao R, Ni X, Xin Z, Deng J, Wu G, Ren W, Yin Y, Deng B. Cecropin A Alleviates Inflammation Through Modulating the Gut Microbiota of C57BL/6 Mice With DSS-Induced IBD. *Front Microbiol* 2019; 10: 1595 [PMID: 31354682 DOI: 10.3389/fmicb.2019.01595]
- 29 Salzman NH, Hung K, Haribhai D, Chu H, Karlsson-Sjöberg J, Amir E, Tegatz P, Barman M, Hayward M, Eastwood D, Stoel M, Zhou Y, Sodergren E, Weinstock GM, Bevins CL, Williams CB, Bos NA. Enteric defensins are essential regulators of intestinal microbial ecology. *Nat Immunol* 2010; 11: 76-83 [PMID: 19855381 DOI: 10.1038/ni.1825]
- 30 Yoshimura T, McLean MH, Dzutsev AK, Yao X, Chen K, Huang J, Gong W, Zhou J, Xiang Y, H Badger J, O'hUigin C, Thovarai V, Tessarollo L, Durum SK, Trinchieri G, Bian XW, Wang JM. The Antimicrobial Peptide CRAMP Is Essential for Colon Homeostasis by Maintaining Microbiota Balance. *J Immunol* 2018; 200: 2174-2185 [PMID: 29440355 DOI: 10.4049/jimmunol.1602073]
- 31 Liu Z, Nong K, Qin X, Fang X, Zhang B, Chen W, Wang Z, Wu Y, Shi H, Wang X, Liu Y, Guan Q, Zhang H. The antimicrobial peptide Abaecin alleviates colitis in mice by regulating inflammatory signaling pathways and intestinal microbial composition. *Peptides* 2024; 173: 171154 [PMID: 38242174 DOI: 10.1016/j.peptides.2024.171154]
- 32 Jenke AC, Zilbauer M, Postberg J, Wirth S. Human β -defensin 2 expression in ELBW infants with severe necrotizing enterocolitis. *Pediatr Res* 2012; 72: 513-520 [PMID: 22902431 DOI: 10.1038/pr.2012.110]
- 33 Roque-Borda CA, Bento da Silva P, Rodrigues MC, Di Filippo LD, Duarte JL, Chorilli M, Vicente EF, Garrido SS, Rogério Pavan F. Pharmaceutical nanotechnology: Antimicrobial peptides as potential new drugs against WHO list of critical, high, and medium priority bacteria. *Eur J Med Chem* 2022; 241: 114640 [PMID: 35970075 DOI: 10.1016/j.ejmech.2022.114640]
- 34 Wu CL, Hsueh JY, Yip BS, Chih YH, Peng KL, Cheng JW. Antimicrobial Peptides Display Strong Synergy with Vancomycin Against Vancomycin-Resistant *E. faecium*, *S. aureus*, and Wild-Type *E. coli*. *Int J Mol Sci* 2020; 21 [PMID: 32605123 DOI: 10.3390/ijms21134578]
- 35 Tian C, Zhao N, Yang L, Lin F, Cai R, Zhang Y, Peng J, Guo G. The antibacterial activity and mechanism of a novel peptide MR-22 against multidrug-resistant *Escherichia coli*. *Front Cell Infect Microbiol* 2024; 14: 1334378 [PMID: 38328670 DOI: 10.3389/fcimb.2024.1334378]
- 36 Maeda T, Sakiyama T, Kanmura S, Hashimoto S, Ibusuki K, Tanoue S, Komaki Y, Arima S, Nasu Y, Sasaki F, Taguchi H, Numata M, Uto H, Tsubouchi H, Ido A. Low concentrations of human neutrophil peptide ameliorate experimental murine colitis. *Int J Mol Med* 2016; 38: 1777-1785 [PMID: 27840892 DOI: 10.3892/ijmm.2016.2795]
- 37 Hashimoto S, Uto H, Kanmura S, Sakiyama T, Oku M, Iwashita Y, Ibusuki R, Sasaki F, Ibusuki K, Takami Y, Moriuchi A, Oketani M, Ido A, Tsubouchi H. Human neutrophil peptide-1 aggravates dextran sulfate sodium-induced colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 667-675 [PMID: 21928371 DOI: 10.1002/ibd.21855]
- 38 Holgersen K, Kutlu B, Fox B, Serikawa K, Lord J, Hansen AK, Holm TL. High-resolution gene expression profiling using RNA sequencing in patients with inflammatory bowel disease and in mouse models of colitis. *J Crohns Colitis* 2015; 9: 492-506 [PMID: 25795566 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjv050]
- 39 Yamaguchi N, Isomoto H, Mukae H, Ishimoto H, Ohnita K, Shikuwa S, Mizuta Y, Nakazato M, Kohno S. Concentrations of alpha- and beta-defensins in plasma of patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Res* 2009; 58: 192-197 [PMID: 19184352 DOI: 10.1007/s00011-008-8120-8]
- 40 Gubatan J, Mehigan GA, Villegas F, Mitsuhashi S, Longhi MS, Malvar G, Csizmadia E, Robson S, Moss AC. Cathelicidin Mediates a Protective Role of Vitamin D in Ulcerative Colitis and Human Colonic Epithelial Cells. *Inflamm Bowel Dis* 2020; 26: 885-897 [PMID: 31955203 DOI: 10.1093/ibd/izz330]
- 41 Borkowska A, Liberek A, Łuczak G, Jankowska A, Plata-Nazar K, Korzon M, Kamińska B. Fecal lactoferrin, a marker of intestinal inflammation in children with inflammatory bowel disease. *Acta Biochim Pol* 2015; 62: 541-545 [PMID: 26339799 DOI: 10.18388/abp.2015_982]
- 42 Saxena M, van der Burg SH, Melief CJM, Bhardwaj N. Therapeutic cancer vaccines. *Nat Rev Cancer* 2021; 21: 360-378 [PMID: 33907315 DOI: 10.1038/s41568-021-00346-0]
- 43 Liu S, Aweya JJ, Zheng L, Zheng Z, Huang H, Wang F, Yao D, Ou T, Zhang Y. LvHemB1, a novel cationic antimicrobial peptide derived from the hemocyanin of *Litopenaeus vannamei*, induces cancer cell death by targeting mitochondrial voltage-dependent anion channel 1. *Cell Biol Toxicol* 2022; 38: 87-110 [PMID: 33630204 DOI: 10.1007/s10565-021-09588-y]
- 44 Xia L, Wu Y, Kang S, Ma J, Yang J, Zhang F. CecropinXJ, a silkworm antimicrobial peptide, induces cytoskeleton disruption in esophageal carcinoma cells. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)* 2014; 46: 867-876 [PMID: 25122621 DOI: 10.1093/abbs/gmu070]
- 45 Huang JY, Peng SF, Chueh FS, Chen PY, Huang YP, Huang WW, Chung JG. Melittin suppresses epithelial-mesenchymal transition and metastasis in human gastric cancer AGS cells via regulating Wnt/BMP associated pathway. *Biosci Biotechnol Biochem* 2021; 85: 2250-2262 [PMID: 34482401 DOI: 10.1093/bbb/zbab153]
- 46 Pan WR, Chen PW, Chen YL, Hsu HC, Lin CC, Chen WJ. Bovine lactoferricin B induces apoptosis of human gastric cancer cell line AGS by inhibition of autophagy at a late stage. *J Dairy Sci* 2013; 96: 7511-7520 [PMID: 24140317 DOI: 10.3168/jds.2013-7285]
- 47 Lee JH, Kim IW, Shin YP, Park HJ, Lee YS, Lee IH, Kim MA, Yun EY, Nam SH, Ahn MY, Kang D, Hwang JS. Enantiomeric CopA3 dimer peptide suppresses cell viability and tumor xenograft growth of human gastric cancer cells. *Tumour Biol* 2016; 37: 3237-3245 [PMID: 26432335 DOI: 10.1007/s13277-015-4162-z]
- 48 Wu Z, Ding Z, Cheng B, Cui Z. The inhibitory effect of human DEFA5 in growth of gastric cancer by targeting BMI1. *Cancer Sci* 2021; 112: 1075-1083 [PMID: 33503272 DOI: 10.1111/cas.14827]
- 49 Wu WK, Sung JJ, To KF, Yu L, Li HT, Li ZJ, Chu KM, Yu J, Cho CH. The host defense peptide LL-37 activates the tumor-suppressing bone morphogenetic protein signaling via inhibition of proteasome in gastric cancer cells. *J Cell Physiol* 2010; 223: 178-186 [PMID: 20054823 DOI: 10.1002/jcp.22026]
- 50 Wu YL, Xia LJ, Li JY, Zhang FC. CecropinXJ inhibits the proliferation of human gastric cancer BGC823 cells and induces cell death in vitro and in vivo. *Int J Oncol* 2015; 46: 2181-2193 [PMID: 25826779 DOI: 10.3892/ijo.2015.2933]
- 51 Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71: 209-249 [PMID: 33538338 DOI: 10.3322/caac.21660]
- 52 Norouzi Z, Salimi A, Halabian R, Fahimi H. Nisin, a potent bacteriocin and anti-bacterial peptide, attenuates expression of metastatic genes in colorectal cancer cell lines. *Microb Pathog* 2018; 123: 183-189 [PMID: 30017942 DOI: 10.1016/j.micpath.2018.07.006]
- 53 Moore AJ, Devine DA, Bibby MC. Preliminary experimental anticancer activity of cecropins. *Pept Res* 1994; 7: 265-269 [PMID: 7849420]
- 54 Răileanu M, Bacalum M. Cancer Wars: Revenge of the AMPs

- (Antimicrobial Peptides), a New Strategy against Colorectal Cancer. *Toxins (Basel)* 2023; 15 [PMID: 37505728 DOI: 10.3390/toxins15070459]
- 55 Chen CH, Lu TK. Development and Challenges of Antimicrobial Peptides for Therapeutic Applications. *Antibiotics (Basel)* 2020; 9 [PMID: 31941022 DOI: 10.3390/antibiotics9010024]
 - 56 Stansly PG, Schlosser ME. Studies on Polymyxin: Isolation and Identification of *Bacillus polymyxa* and Differentiation of Polymyxin from Certain Known Antibiotics. *J Bacteriol* 1947; 54: 549-556 [PMID: 16561391 DOI: 10.1128/jb.54.5.549-556.1947]
 - 57 Trimble MJ, Mlynářík P, Kolář M, Hancock RE. Polymyxin: Alternative Mechanisms of Action and Resistance. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2016; 6 [PMID: 27503996 DOI: 10.1101/cshperspect.a025288]
 - 58 Li J, Nation RL, Turnidge JD, Milne RW, Coulthard K, Rayner CR, Paterson DL. Colistin: the re-emerging antibiotic for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Lancet Infect Dis* 2006; 6: 589-601 [PMID: 16931410 DOI: 10.1016/S1473-3099(06)70580-15]
 - 59 Roblin C, Chiumento S, Bornet O, Nouailler M, Müller CS, Jeannot K, Basset C, Kieffer-Jaquinod S, Couté Y, Torelli S, Le Pape L, Schünemann V, Olleik H, De La Villeon B, Sockeel P, Di Pasquale E, Nicoletti C, Vidal N, Poljak L, Iranzo O, Giardina T, Fons M, Devillard E, Polard P, Maresca M, Perrier J, Atta M, Guerlesquin F, Lafond M, Duarte V. The unusual structure of Ruminococcin C1 antimicrobial peptide confers clinical properties. *Proc Natl Acad Sci USA* 2020; 117: 19168-19177 [PMID: 32719135 DOI: 10.1073/pnas.2004045117]
 - 60 Quan M, Zhang X, Fang Q, Lv X, Wang X, Zong Z. Fighting against *Clostridioides difficile* infection: Current medications. *Int J Antimicrob Agents* 2024; 64: 107198 [PMID: 38734214 DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2024.107198]
 - 61 Sivertsen A, Isaksson J, Leiros HK, Svenson J, Svendsen JS, Brandsdal BO. Synthetic cationic antimicrobial peptides bind with their hydrophobic parts to drug site II of human serum albumin. *BMC Struct Biol* 2014; 14: 4 [PMID: 24456893 DOI: 10.1186/1472-6807-14-4]
 - 62 Botelho Sampaio de Oliveira K, Lopes Leite M, Albuquerque Cunha V, Brito da Cunha N, Luiz Franco O. Challenges and advances in antimicrobial peptide development. *Drug Discov Today* 2023; 28: 103629 [PMID: 37230283 DOI: 10.1016/j.drudis.2023.103629]
 - 63 Dijksteelt GS, Ulrich MMW, Middelkoop E, Boekema BKHL. Review: Lessons Learned From Clinical Trials Using Antimicrobial Peptides (AMPs). *Front Microbiol* 2021; 12: 616979 [PMID: 33692766 DOI: 10.3389/fmicb.2021.616979]
 - 64 Falagas ME, Kasiakou SK. Toxicity of polymyxins: a systematic review of the evidence from old and recent studies. *Crit Care* 2006; 10: R27 [PMID: 16507149 DOI: 10.1186/cc3995]
 - 65 Mohamed MF, Abdelkhalek A, Seleem MN. Evaluation of short synthetic antimicrobial peptides for treatment of drug-resistant and intracellular *Staphylococcus aureus*. *Sci Rep* 2016; 6: 29707 [PMID: 27405275 DOI: 10.1038/srep29707]
 - 66 Dobias J, Poirel L, Nordmann P. Cross-resistance to human cationic antimicrobial peptides and to polymyxins mediated by the plasmid-encoded MCR-1? *Clin Microbiol Infect* 2017; 23: 676.e1-676.e5 [PMID: 28344161 DOI: 10.1016/j.cmi.2017.03.015]
 - 67 Di Bonaventura I, Baeriswyl S, Capecchi A, Gan BH, Jin X, Siriwardena TN, He R, Köhler T, Pompilio A, Di Bonaventura G, van Delden C, Javor S, Reymond JL. An antimicrobial bicyclic peptide from chemical space against multidrug resistant Gram-negative bacteria. *Chem Commun (Camb)* 2018; 54: 5130-5133 [PMID: 29717727 DOI: 10.1039/c8cc02412j]
 - 68 Migoń D, Neubauer D, Kamysz W. Hydrocarbon Stapled Antimicrobial Peptides. *Protein J* 2018; 37: 2-12 [PMID: 29330644 DOI: 10.1007/s10930-018-9755-0]
 - 69 He S, Yang Z, Li X, Wu H, Zhang L, Shan A, Wang J. Boosting stability and therapeutic potential of proteolysis-resistant antimicrobial peptides by end-tagging β -naphthylalanine. *Acta Biomater* 2023; 164: 175-194 [PMID: 37100185 DOI: 10.1016/j.actbio.2023.04.030]
 - 70 Mabrouk DM. Antimicrobial peptides: features, applications and the potential use against covid-19. *Mol Biol Rep* 2022; 49: 10039-10050 [PMID: 35606604 DOI: 10.1007/s11033-022-07572-1]
 - 71 Ito T, Matsunaga N, Kurashima M, Demizu Y, Misawa T. Enhancing Chemical Stability through Structural Modification of Antimicrobial Peptides with Non-Proteinogenic Amino Acids. *Antibiotics (Basel)* 2023; 12 [PMID: 37627746 DOI: 10.3390/antibiotics12081326]
 - 72 Wang C, Hong T, Cui P, Wang J, Xia J. Antimicrobial peptides towards clinical application: Delivery and formulation. *Adv Drug Deliv Rev* 2021; 175: 113818 [PMID: 34090965 DOI: 10.1016/j.addr.2021.05.028]
 - 73 Lan X, Zhong J, Huang R, Liu Y, Ma X, Li X, Zhao D, Qing G, Zhang Y, Liu L, Wang J, Ma X, Luo T, Guo W, Wang Y, Li LL, Su YX, Liang XJ. Conformation Dependent Architectures of Assembled Antimicrobial Peptides with Enhanced Antimicrobial Ability. *Adv Healthc Mater* 2023; 12: e2301688 [PMID: 37540835 DOI: 10.1002/adhm.202301688]
 - 74 Du K, Yang ZR, Qin H, Ma T, Tang J, Xia J, Zhou Z, Jiang H, Zhu J. Optimized Charge/Hydrophobicity Balance of Antimicrobial Peptides Against Polymicrobial Abdominal Infections. *Macromol Biosci* 2024; 24: e2300451 [PMID: 37997560 DOI: 10.1002/mabi.202300451]
 - 75 Wei DX, Zhang XW. Biosynthesis, bioactivity, biotoxicity and applications of antimicrobial peptides for human health, Biosafety and Health. *Biosafety And Health* 2022; 4: 118-134 [DOI: 10.1016/j.bsheal.2022.02.003]
 - 76 Liang Q, Liu Z, Liang Z, Zhu C, Li D, Kong Q, Mou H. Development strategies and application of antimicrobial peptides as future alternatives to in-feed antibiotics. *Sci Total Environ* 2024; 927: 172150 [PMID: 38580107 DOI: 10.1016/j.scitotenv.2024.172150]
 - 77 Qu H, Yao Q, Chen T, Wu H, Liu Y, Wang C, Dong A. Current status of development and biomedical applications of peptide-based antimicrobial hydrogels. *Adv Colloid Interface Sci* 2024; 325: 103099 [PMID: 38330883 DOI: 10.1016/j.cis.2024.103099]
 - 78 Carratalá JV, Serna N, Villaverde A, Vázquez E, Ferrer-Mirallés N. Nanostructured antimicrobial peptides: The last push towards clinics. *Biotechnol Adv* 2020; 44: 107603 [PMID: 32738381 DOI: 10.1016/j.biotechadv.2020.107603]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



转运小RNA在消化系统肿瘤中的应用及研究进展

李辉, 张靓, 李明亮, 陈治非, 费书珂

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

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

陈治非, 长沙市第三医院普通外科 湖南省长沙市 410035

李辉, 住院医师, 研究方向为消化系统肿瘤的机制研究.

基金项目: 湖南省自然科学基金-部门联合基金项目, No. 2023JJ60354; 衡阳市指导性计划项目, No. 202323036767.

作者贡献分布: 本文由李辉、张靓、李明亮、陈治非、费书珂共同完成.

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

收稿日期: 2024-08-29

修回日期: 2024-10-04

接受日期: 2024-10-30

在线出版日期: 2024-12-28

Progress in application and research of tsRNAs in digestive system tumors

Hui Li, Liang Zhang, Ming-Liang Li, Zhi-Fei Chen, Shu-Ke Fei

Hui Li, Ming-Liang Li, Shu-Ke Fei, Department of Hepatobiliary, Pancreatic, and Splenic Surgery, The Second Affiliated Hospital, Hengyang Medical School, University of South China, Hengyang 421001, Hunan Province, China

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

Zhi-Fei Chen, Department of General Surgery, The Third Hospital of Changsha, Changsha 410000, Hunan Province, China

Supported by: Natural Science Foundation of Hunan Province-Department Joint Fund Project, No. 2023JJ60354; Hengyang City Guiding Plan Project, No. 202323036767.

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

Received: 2024-08-29

Revised: 2024-10-04

Accepted: 2024-10-30

Published online: 2024-12-28

Abstract

Transfer RNA-derived small RNAs (tsRNAs) are a class of non-coding small RNAs derived from mature transfer RNAs or transfer RNA precursors under specific conditions, and they exhibit abnormal expression in various digestive system tumors. In recent years, research has revealed that abnormal expression of tsRNAs can not only serve as biomarkers for the early diagnosis of digestive system tumors but also play significant regulatory roles in the proliferation, invasion, and metastasis of digestive system tumor cells. tsRNAs provide a novel group of biomarkers for early diagnosis and new therapeutic directions for patients with digestive system tumors. This article reviews the progress in application and research of tsRNAs in common digestive system tumors such as gastric cancer, liver cancer, and colorectal cancer, providing new directions for their clinical diagnosis and treatment.

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

Key Words: tsRNA; Gastric cancer; Liver cancer; Colorectal cancer; Digestive system tumors

Citation: Li H, Zhang L, Li ML, Chen ZF, Fei SK. Progress in application and research of tsRNAs in digestive system tumors. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2024; 32(12): 872-877

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i12/872.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v32.i12.872>

摘要

转运小RNA(tRNA-derived small RNA, tsRNA)是由成熟的转运RNA或转运RNA前体在特定的条件下所产生的一类非编码小RNA, 在多种消化系统肿瘤中出现了异常表达。近年来, 研究发现tsRNA的异常表达不仅可以作为消化系统肿瘤早期诊断的生物标志物, 还可以在消化系统肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移过程中发挥重要的调节作用, 为消化系统肿瘤患者的早期诊断提供了一种新型生物标志物及新的治疗方向。因此, 本文就tsRNA在胃癌、肝癌、结直肠癌等常见的消化系统肿瘤中的应用及研究进展进行总结, 为临床上消化系统肿瘤的诊治提供新的方向。

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

关键词: tsRNA; 胃癌; 肝癌; 结直肠癌; 消化系统肿瘤

核心提要: 转运小RNA(tRNA-derived small RNA, tsRNA)在消化系统肿瘤中的异常表达不仅可以作为肿瘤早期诊断的生物标志物, 在肿瘤细胞增殖、侵袭和转移中也发挥了重要调节作用。通过总结tsRNA在胃癌、肝癌和结直肠癌中的应用及研究进展, 为临床上消化系统肿瘤的诊治提供新方向。

文献来源: 李辉, 张靓, 李明亮, 陈治非, 费书珂. 转运小RNA在消化系统肿瘤中的应用及研究进展. 世界华人消化杂志 2024; 32(12): 872–877

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i12/872.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i12.872>

0 引言

消化系统肿瘤是我国常见的恶性肿瘤, 其中胃癌(gastric cancer, GC)、肝癌与结直肠癌(colorectal cancer, CRC)发病率与死亡率皆居前5位^[1]。由于消化系统具有强大的代偿功能, 所以早期肿瘤往往不易被发现, 传统的肿瘤标志物对早期肿瘤敏感性较低, 大多数患者在确诊时已经达到中晚期, 导致预后较差^[2]。因此, 探索更灵敏的肿瘤生物标志物和新的治疗靶点对消化系统肿瘤的早期诊断和治疗具有重要的临床意义。

tsRNA是在缺氧和营养缺乏等应激条件下, 由特殊的酶对成熟的转运RNA(transfer RNA, tRNA)或转运RNA前体(pre-tRNA)进行切割所产生的一类非编码小RNA^[3]。在不同的应激条件下所产生的tsRNA主要可分为两大类, 分别是tRNA半分子(tRNA-half, tiRNA)和tRNA衍生片段(tRNA-derived fragment, tRF)^[4]。由于tsRNA不易降解的特性, 在人的唾液、血浆、尿液和胆汁等多种体液中均可被检测到, 因此tsRNA作为一种新的生物标志物被广泛应用于肿瘤的早期诊断^[5]。目前已有研究表明, 在

GC、肝癌和CRC等常见的消化系统肿瘤中异常表达的tsRNA不仅可以作为新型肿瘤生物标志物, 还通过不同的作用机制在消化系统肿瘤中发挥着重要的调控作用^[6]。因此, 本文就tsRNA在GC、肝癌和CRC等消化系统肿瘤中的应用及研究进展进行总结, 为临床上消化系统肿瘤的早期诊断及治疗提供新的方向。

1 tsRNA的概述

tsRNA可以在细胞或组织中发挥着不同的作用, 它们通过调控mRNA的转录、蛋白质的翻译和细胞间信号传递来参与炎症反应的调节、肿瘤细胞增殖与凋亡等多种生物学作用^[7-9]。不同条件下所产生的tsRNA的功能也有差异, 如tiRNA在蛋白质的翻译过程中与翻译抑制因子YB-1相结合可以抑制蛋白质的翻译^[10]; 在炎症反应中可以通过抑制caspases的激活及凋亡小体的形成来减轻炎症反应^[11,12]; 在应激状态下作为一种细胞间的信号分子被分泌到细胞外来传递应激相关信息, 使机体对应激作出快速反应^[13]; 在肿瘤中通过调节细胞的增殖及逃避免疫反应导致癌细胞的增殖和更容易发生远处转移^[12,14]。而tRF在蛋白质翻译过程中则是通过与核糖体或氨基酰基tRNA合成酶相互作用来发挥调节作用^[15]; 在肿瘤中与Ago蛋白相互作用来抑制内源性肿瘤复制蛋白的表达, 从而发挥抗肿瘤的作用^[16]。由此可见, tsRNA作为一种常见的非编码小RNA在多种疾病中发挥重要的调节作用。

2 tsRNA在消化系统肿瘤中的应用及研究进展

2.1 tsRNA可作为消化系统肿瘤早期诊断及预后的生物标志物 消化系统肿瘤常因传统的肿瘤标志物对早期肿瘤敏感性低及早期诊断困难等因素导致预后较差, 探索敏感的肿瘤标志物对消化系统肿瘤患者的早期诊断及预后十分重要^[3]。tsRNA作为一种新的肿瘤标志物在胰腺癌、卵巢癌和乳腺癌等肿瘤的早期诊断中发挥了重要作用^[17-19]。近年来, 研究发现在肝癌、胃癌和结直肠癌等消化系统肿瘤患者血清中异常表达的tsRNA作为肿瘤标志物亦是可行的^[20-23]。因此, 为了探索tsRNA在消化系统肿瘤早期诊断中的优势, Zhan等^[24]将tsRNA(tRF-Gln-TTG-006)与传统的肝癌肿瘤标志物AFP进行对比后发现tRF-Gln-TTG-006在早期肝癌的诊断中具有更高的敏感性和特异性。在早期GC中也发现tsRNA较传统的肿瘤标志物CEA具有更高的灵敏性和特异性^[21,22]。Mao及其同事研究发现在GC血清和组织中高表达的tRF-17-18VBY9M不仅与GC的T分期、肿瘤淋巴结转移及神经/血管侵袭密切相关, 而且tRF-17-18VBY9M在GC中的诊断价值也优于CEA、CA199和CA724等传统肿瘤标志物。

志物^[25]. 在CRC中, 结肠镜检查虽是诊断CRC的常规方法, 但其作为早期筛查CRC患者的方法存在病人依从性低、价格昂贵、并发症多等诸多缺点^[26,27]. 为进一步提高消化系统肿瘤患者的早期检出率, 一些学者将tsRNA与CEA、CA199和CA724等传统的肿瘤标志物联合使用可以显著提高早期GC和CRC的检出率^[23,28]. 由此可见, tsRNA作为一种无创检测方法可提高患者的依从性及降低并发症的发生, 为消化系统肿瘤患者的早期筛查提供了一种新的无创检测方法.

tsRNA的表达异常还可以作为消化系统肿瘤患者预后的标志物, 研究发现tsRNA的表达水平不仅与肿瘤的TNM分期、淋巴结转移、神经/血管侵犯密切相关, 且手术后血清中tsRNA的表达情况可作为肿瘤患者的预后依据^[23,29,30]. Tsiakanikas等^[31]通过单因素Cox回归分析发现高表达tsRNA(5'-tiRNA-ProTGG)的CRC患者不仅死亡率显著增加, 而且多因素Cox回归分析显示5'-tiRNA-ProTGG的高表达是预测CRC患者短期复发和不良预后的独立危险因素. 由此可见, 通过检测肿瘤患者术前血浆中tsRNA表达可以初步判断肿瘤的TNM分期与远处转移情况, 通过检测肿瘤患者术后血浆中tsRNA表达可以作为判断患者预后的指标, 从而为临床上消化系统肿瘤患者制定个体化治疗方案的提供可靠依据.

2.2 tsRNA在消化系统肿瘤中的研究进展

2.2.1 tsRNA在GC中的研究进展:

tsRNA在GC中通过影响肿瘤细胞增殖、迁移及远处转移等过程在肿瘤的发生发展中发挥了重要的调控作用. Shen等^[32]发现tsRNA(tRF-19-3L7L73JD)在肿瘤的分化过程中可使GC细胞停滞于G0/G1期, 阻止肿瘤细胞的成熟来发挥抑制GC细胞增殖的作用. Zhang等^[33]研究发现在GC组织中tRF-33-p4r8yp9lon4vdp(tRF-33)的表达水平低于正常组织, 为进一步研究tRF-33在GC中差异表达的作用, 通过实验观察到tRF-33与AGO2蛋白结合后通过沉默STAT3信号通路抑制GC细胞活力, 从而发挥抗肿瘤作用. 另一方面, tsRNA(tRF-Glu-TTC-027)可以作为一种信号分子通过调节MAPK信号通路的表达来发挥抑制GC细胞增殖的作用^[34]. 既往研究发现PTEN基因(gene of phosphate and tension homology deleted on chromosome ten, PTEN)是体内的一种抑癌基因, 而PTEN/PI3K/AKT信号通路在肿瘤细胞的迁移过程中起着重要作用, 其中PI3K和AKT是该通路的正调控因子, 增强肿瘤细胞的迁移能力, PTEN是该通路的负调控因子, 抑制肿瘤细胞的迁移能力^[35,36]. tsRNA(tRF-5026a)可以通过抑制PI3K/AKT信号通路并增加PTEN在体内的表达水平, 从而抑制GC细胞的迁移能力发挥抗肿瘤的作用^[37]. 低密度脂蛋白受体相关蛋白6(Low density lipoprotein receptor-related protein 6, LRP6)

作为Wnt/ β -catenin信号通路中的关键膜蛋白受体, 以往的研究中表明LRP6在促进GC远处转移过程中发挥了重要的调控作用. 近年来发现tsRNA(tiRNA-Val-CAC-001)通过靶向调节LRP6抑制Wnt/ β -catenin信号通路的激活, 从而发挥抑制GC发生远处转移的作用^[38].

综上所述, tsRNA作为一种重要的调控因子, 不仅可以阻止肿瘤细胞分化成熟过程, 还可以作为一类信号分子, 通过调控STAT3、MAPK、PTEN/PI3K/AKT和Wnt/ β -catenin等多条信号通路在GC细胞的增殖、迁移和远处转移过程中发挥了重要的调节作用, 为临床上GC患者的治疗提供了新的治疗靶点.

2.2.2 tsRNA在肝癌中的研究进展:

近年来, 研究发现肝癌患者体内存在多种tsRNA表达失调的现象, 而这些差异性表达的tsRNA在肝癌的发生发展中发挥了重要的调节作用. 在过去的研究中hsa-mir-215作为CRC和多发性骨髓瘤等肿瘤中的抑制因子, 通过多种途径抑制肿瘤细胞的增殖来发挥抗肿瘤的作用^[39,40]. Zuo等^[2]通过对肝癌组织中异常表达的tsRNA进行分析, 研究发现在肝癌患者中异常表达的tsRNA(ts-N102)作为一个原癌基因通过抑制肿瘤抑制因子hsa-miR-215来促进肝癌的发生发展. 此外, Xu等^[41]采用高通量测序技术筛选肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)组织和肿瘤邻近组织中差异表达的tsRNA发现tRF-39-8HM2OSRNLNKSEKH9在HCC组织中的表达明显表达高于癌旁组织, 且其表达情况与肿瘤大小呈显著正相关, 提示其与HCC的发生发展有着密切的联系. 为了研究tsRNA在肝癌的增殖和转移过程中的具体作用机制, 研究发现tsRNA(Gly-tRF)通过靶向负调控Nedd4家族相互作用蛋白2(NDFIP2)的表达, 从而增强肝癌干细胞(liver cancer stem cells, LCSC)的增殖特性及上皮间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)促进肝癌细胞的增殖和发生远处转移^[42]. 既往研究发现钙粘蛋白E(E-cadherin)的表达缺失是EMT的标志, 而E-cadherin的减少会导致细胞间黏附降低, 使癌细胞更容易发生远处转移. 在肝癌组织中异常增高的tsRNA(5'tRF-Gly)通过直接负调控癌胚抗原相关细胞粘附分子1降低E-cadherin的表达水平, 促进了肝癌细胞发生远处转移^[43]. 相反, 在抑制肝癌的作用机制中发现tsRNA(tRF-Gln-TTG-006)作为信号分子可以靶向负调控JAK-STAT信号通路降低肝癌细胞的侵袭能力并抑制肿瘤细胞发生远处转移^[24]. 在肝癌的能量代谢方面, 将肝癌组织中的tsRNA进行功能富集分析发现其可能在脂肪酸的合成和代谢过程中发挥重要的调节作用^[2].

综上所述, 不同类型的tsRNA在肝癌中可以作为肿

瘤的原癌基因, 抑制抑癌基因的表达, 打破原癌/抑癌基因的平衡促进肝癌的发生. 在肝癌的发展过程中, tsRNA不仅通过增强LCSC的增殖特性、加速EMT的形成、降低E-cadherin的表达促进肿瘤细胞的增殖和远处转移以及影响肿瘤细胞的能量代谢, 促进肿瘤的发生发展. 但部分tsRNA也可以作为一类信号分子调控JAK-STAT信号通路来抑制肝癌的发生发展. 因此, 根据肿瘤细胞的特性, 研发高选择性的tsRNA调节剂可为临床上肝癌患者的诊疗提供新的治疗方向.

2.2.3 tsRNA在结直肠癌中的研究进展: CRC作为常见的消化系统肿瘤存在多种类型的tsRNA异常表达, 为了研究其在CRC细胞中的作用, Tsiakanikas等^[31]通过富集分析显示tsRNA(5'-tiRNA-ProTGG)在维持肿瘤细胞稳态、信号转导和细胞运动方面发挥了关键的作用. 在维持肿瘤细胞稳态方面, tsRNA(tiRNAHisGTG)通过降低CRC细胞的活力和增加肿瘤细胞的凋亡发挥抑制肿瘤的作用^[44]. tsRNA作为一种信号分子在调节肿瘤生长的信号通路中也发挥了重要的调节作用, 如tsRNA(5'tiRNA-His-GTG)可以与大型肿瘤抑制蛋白激酶2相互作用, 从而影响Hippo信号通路来抑制CRC细胞的增殖^[45]. 此外, Jagged2(JAG2)作为一种重要的Notch配体, 在Notch信号通路的激活与癌细胞的增殖和远处转移有着密切联系^[46]. Huang等^[47]发现tsRNA(tRF/miR-1280)通过靶向调控JAG2来抑制Notch信号通路, 从而发挥抑制CRC细胞的增殖和远处转移的作用. 然而, 在CRC细胞中, tsRNA(5'tiRNA-Val)的异常表达可以影响血管生成素(angiogenin, ANG)的生成并通过激活ANG-tiRNAs-细胞迁移和侵袭调节轴来促进CRC细胞发生远处转移^[48].

综上所述, 不同类型的tsRNA在CRC的发生发展中不仅可以通过影响肿瘤细胞的内环境稳态, 还可以作为信号分子影响Hippo、Notch信号通路和ANG-tiRNAs-细胞迁移和侵袭调节轴在细胞迁移和侵袭的调节过程发挥了重要的调节作用.

3 结论

tsRNA是近年来新发现的一类非编码小RNA, 在多种疾病中均有作用, 尤其是在消化系统肿瘤中的作用值得关注. 研究发现tsRNA可以作为GC、肝癌、CRC等消化系统肿瘤早期诊断的生物标志物, 并可通过与传统标志物联合使用可以提高对消化系统肿瘤的早期检出率, 为消化系统肿瘤的早期诊断及筛查提供了一种新的无创检测方法. 此外, tsRNA的异常表达与肿瘤的临床分期、远处转移及远期预后密切相关, 提示其可以作为一项判断肿瘤预后的依据及监测肿瘤进展的指标. 在肿瘤的发生发展过程中, tsRNA可以作为信号调节因子来调控

PTEN/PI3K/AKT、MAPK、Notch、Hippo等多条癌症相关信号通路来影响肿瘤细胞的增殖和转移过程, 靶向调控tsRNA的表达可以为消化系统肿瘤提供新的治疗靶点. 在未来, 通过研发tsRNA的检测试剂, 可以作为临床上消化系统肿瘤筛查及早期诊断的无创检测方法. 针对tsRNA在消化系统肿瘤中的不同作用机制, 我们可进一步研发高选择性tsRNA的调节剂, 为临床上消化系统肿瘤患者的治疗提供有效的治疗方法, 值得我们继续深入研究.

4 参考文献

- 1 苏琦. 非编码RNA在消化系统肿瘤中的作用. 中南医学科学杂志 2022; 50: 781-784 [DOI: 10.15972/j.cnki.43-1509/r.2022.06.001]
- 2 Zuo Y, Chen S, Yan L, Hu L, Bowler S, Zitello E, Huang G, Deng Y. Development of a tRNA-derived small RNA diagnostic and prognostic signature in liver cancer. *Genes Dis* 2022; 9: 393-400 [PMID: 35224155 DOI: 10.1016/j.gendis.2021.01.006]
- 3 Xie Y, Yao L, Yu X, Ruan Y, Li Z, Guo J. Action mechanisms and research methods of tRNA-derived small RNAs. *Signal Transduct Target Ther* 2020; 5: 109 [PMID: 32606362 DOI: 10.1038/s41392-020-00217-4]
- 4 Liu B, Cao J, Wang X, Guo C, Liu Y, Wang T. Deciphering the tRNA-derived small RNAs: origin, development, and future. *Cell Death Dis* 2021; 13: 24 [PMID: 34934044 DOI: 10.1038/s41419-021-04472-3]
- 5 Park J, Ahn SH, Shin MG, Kim HK, Chang S. tRNA-Derived Small RNAs: Novel Epigenetic Regulators. *Cancers (Basel)* 2020; 12 [PMID: 32992597 DOI: 10.3390/cancers12102773]
- 6 Wang BG, Yan LR, Xu Q, Zhong XP. The role of Transfer RNA-Derived Small RNAs (tsRNAs) in Digestive System Tumors. *J Cancer* 2020; 11: 7237-7245 [PMID: 33193887 DOI: 10.7150/jca.46055]
- 7 Lin Y, Cai J, Huang D, Zhou B, Luo Z, Yu S, Lu J. Effects of dexmedetomidine on the expression profile of tsRNAs in LPS-induced acute lung injury. *J Clin Lab Anal* 2022; 36: e24115 [PMID: 34811808 DOI: 10.1002/jcla.24115]
- 8 谭冬梅, 谭毅, 段恩奎. tsRNA研究进展与展望. 生物化学与生物物理进展 2019; 46: 1063-1072 [DOI: 10.16476/j.pibb.2019.0163]
- 9 Yan Z, Cui X, Huang M, Luo Z, Zhou Q, Li H, Duan M, Yan Z, Ran Y, Zhang P, Jiang B, Liang P, Huang X. Integrated analysis of tRNA-derived small RNAs reveals new therapeutic genes of hyperbaric oxygen in diabetic foot ulcers. *Epigenomics* 2021; 13: 1817-1829 [PMID: 34657473 DOI: 10.2217/epi-2021-0284]
- 10 Ivanov P, Emara MM, Villen J, Gygi SP, Anderson P. Angiogenin-induced tRNA fragments inhibit translation initiation. *Mol Cell* 2011; 43: 613-623 [PMID: 21855800 DOI: 10.1016/j.molcel.2011.06.022]
- 11 Zou H, Li Y, Liu X, Wang X. An APAF-1-cytochrome c multimeric complex is a functional apoptosome that activates procaspase-9. *J Biol Chem* 1999; 274: 11549-11556 [PMID: 10206961 DOI: 10.1074/jbc.274.17.11549]
- 12 Cao J, Cowan DB, Wang DZ. tRNA-Derived Small RNAs and Their Potential Roles in Cardiac Hypertrophy. *Front Pharmacol* 2020; 11: 572941 [PMID: 33041815 DOI: 10.3389/fphar.2020.572941]
- 13 Gámbaro F, Li Calzi M, Fagúndez P, Costa B, Greif G, Mallick E, Lyons S, Ivanov P, Witwer K, Cayota A, Tosar JP. Stable tRNA halves can be sorted into extracellular vesicles and delivered to recipient cells in a concentration-dependent manner. *RNA Biol* 2020; 17: 1168-1182 [PMID: 31885318 DOI: 10.1080/15476286.2019.1708548]
- 14 Honda S, Loher P, Shigematsu M, Palazzo JP, Suzuki R, Imoto I, Rigoutsos I, Kirino Y. Sex hormone-dependent tRNA halves

- enhance cell proliferation in breast and prostate cancers. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015; 112: E3816-E3825 [PMID: 26124144 DOI: 10.1073/pnas.1510077112]
- 15 Zhang Y, Bi Z, Dong X, Yu M, Wang K, Song X, Xie L, Song X. tRNA-derived fragments: tRF-Gly-CCC-046, tRF-Tyr-GTA-010 and tRF-Pro-TGG-001 as novel diagnostic biomarkers for breast cancer. *Thorac Cancer* 2021; 12: 2314-2323 [PMID: 34254739 DOI: 10.1111/1759-7714.14072]
 - 16 Pandey KK, Madhry D, Ravi Kumar YS, Malvankar S, Sapra L, Srivastava RK, Bhattacharyya S, Verma B. Regulatory roles of tRNA-derived RNA fragments in human pathophysiology. *Mol Ther Nucleic Acids* 2021; 26: 161-173 [PMID: 34513302 DOI: 10.1016/j.omtn.2021.06.023]
 - 17 Xue M, Shi M, Xie J, Zhang J, Jiang L, Deng X, Peng C, Shen B, Xu H, Chen H. Serum tRNA-derived small RNAs as potential novel diagnostic biomarkers for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Am J Cancer Res* 2021; 11: 837-848 [PMID: 33791157]
 - 18 Wang J, Ma G, Ge H, Han X, Mao X, Wang X, Veeramootoo JS, Xia T, Liu X, Wang S. Circulating tRNA-derived small RNAs (tsRNAs) signature for the diagnosis and prognosis of breast cancer. *NPJ Breast Cancer* 2021; 7: 4 [PMID: 33402674 DOI: 10.1038/s41523-020-00211-7]
 - 19 Panoutsopoulou K, Magkou P, Dreyer T, Dorn J, Obermayr E, Mahner S, van Gorp T, Braicu I, Magdolen V, Zeillinger R, Avgeris M, Scorilas A. tRNA-derived small RNA 3'U-tRF(ValCAC) promotes tumour migration and early progression in ovarian cancer. *Eur J Cancer* 2023; 180: 134-145 [PMID: 36599181 DOI: 10.1016/j.ejca.2022.11.033]
 - 20 Zhu L, Li J, Gong Y, Wu Q, Tan S, Sun D, Xu X, Zuo Y, Zhao Y, Wei YQ, Wei XW, Peng Y. Exosomal tRNA-derived small RNA as a promising biomarker for cancer diagnosis. *Mol Cancer* 2019; 18: 74 [PMID: 30940133 DOI: 10.1186/s12943-019-1000-8]
 - 21 Lin C, Zheng L, Huang R, Yang G, Chen J, Li H. tRFs as Potential Exosome tRNA-Derived Fragment Biomarkers for Gastric Carcinoma. *Clin Lab* 2020; 66 [PMID: 32538051 DOI: 10.7754/Clin.Lab.2019.190811]
 - 22 Huang Y, Zhang H, Gu X, Qin S, Zheng M, Shi X, Peng C, Ju S. Elucidating the Role of Serum tRF-31-U5YKFN8DYDZDD as a Novel Diagnostic Biomarker in Gastric Cancer (GC). *Front Oncol* 2021; 11: 723753 [PMID: 34497770 DOI: 10.3389/fonc.2021.723753]
 - 23 Wu Y, Yang X, Jiang G, Zhang H, Ge L, Chen F, Li J, Liu H, Wang H. 5'-tRF-GlyGCC: a tRNA-derived small RNA as a novel biomarker for colorectal cancer diagnosis. *Genome Med* 2021; 13: 20 [PMID: 33563322 DOI: 10.1186/s13073-021-00833-x]
 - 24 Zhan S, Yang P, Zhou S, Xu Y, Xu R, Liang G, Zhang C, Chen X, Yang L, Jin F, Wang Y. Serum mitochondrial tsRNA serves as a novel biomarker for hepatocarcinoma diagnosis. *Front Med* 2022; 16: 216-226 [PMID: 35416630 DOI: 10.1007/s11684-022-0920-7]
 - 25 Mao C, Zhang Z, Fang R, Yuan W, Wu Y, Cong H. A novel tRNA-derived fragment tRF-17-18VBY9M works as a potential diagnostic biomarker for gastric cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2024; 150: 263 [PMID: 38767702 DOI: 10.1007/s00432-024-05792-5]
 - 26 Wang X, Zhang Y, Ghareeb WM, Lin S, Lu X, Huang Y, Huang S, Xu Z, Chi P. A Comprehensive Repertoire of Transfer RNA-Derived Fragments and Their Regulatory Networks in Colorectal Cancer. *J Comput Biol* 2020; 27: 1644-1655 [PMID: 32392430 DOI: 10.1089/cmb.2019.0305]
 - 27 Ribeiro MS, Wallace MB. Endoscopic Treatment of Early Cancer of the Colon. *Gastroenterol Hepatol (NY)* 2015; 11: 445-452 [PMID: 27118940]
 - 28 Zhang Y, Gu X, Qin X, Huang Y, Ju S. Evaluation of serum tRF-23-Q99P9P9NDD as a potential biomarker for the clinical diagnosis of gastric cancer. *Mol Med* 2022; 28: 63 [PMID: 35690737 DOI: 10.1186/s10020-022-00491-8]
 - 29 Gu X, Zhang Y, Huang Y, Ju S. Comprehensive Evaluation of Serum tRF-17-WS7K092 as a Promising Biomarker for the Diagnosis of Gastric Cancer. *J Oncol* 2022; 2022: 8438726 [PMID: 36245992 DOI: 10.1155/2022/8438726]
 - 30 Chen H, Xu Z, Cai H, Peng Y, Yang L, Wang Z. Identifying Differentially Expressed tRNA-Derived Small Fragments as a Biomarker for the Progression and Metastasis of Colorectal Cancer. *Dis Markers* 2022; 2022: 2646173 [PMID: 35035608 DOI: 10.1155/2022/2646173]
 - 31 Tsiakanikas P, Adamopoulos PG, Tsiirba D, Artemaki PI, Papadopoulos IN, Kontos CK, Scorilas A. High Expression of a tRNA(Pro) Derivative Associates with Poor Survival and Independently Predicts Colorectal Cancer Recurrence. *Biomedicines* 2022; 10 [PMID: 35625858 DOI: 10.3390/biomedicines10051120]
 - 32 Shen Y, Xie Y, Yu X, Zhang S, Wen Q, Ye G, Guo J. Clinical diagnostic values of transfer RNA-derived fragment tRF-19-3L7L73JD and its effects on the growth of gastric cancer cells. *J Cancer* 2021; 12: 3230-3238 [PMID: 33976732 DOI: 10.7150/jca.51567]
 - 33 Zhang S, Gu Y, Ge J, Xie Y, Yu X, Wu X, Sun D, Zhang X, Guo J, Guo J. tRF-33-P4R8YP9LON4VDP inhibits gastric cancer progression via modulating STAT3 signaling pathway in an AGO2-dependent manner. *Oncogene* 2024; 43: 2160-2171 [PMID: 38783100 DOI: 10.1038/s41388-024-03062-9]
 - 34 Xu W, Zhou B, Wang J, Tang L, Hu Q, Wang J, Chen H, Zheng J, Yan F, Chen H. tRNA-Derived Fragment tRF-Glu-TTC-027 Regulates the Progression of Gastric Carcinoma via MAPK Signaling Pathway. *Front Oncol* 2021; 11: 733763 [PMID: 34497772 DOI: 10.3389/fonc.2021.733763]
 - 35 Rochester MA, Riedemann J, Hellawell GO, Brewster SF, Macaulay VM. Silencing of the IGF1R gene enhances sensitivity to DNA-damaging agents in both PTEN wild-type and mutant human prostate cancer. *Cancer Gene Ther* 2005; 12: 90-100 [PMID: 15499378 DOI: 10.1038/sj.cgt.7700775]
 - 36 Rodrigues Alves APN, Fernandes JC, Fenerich BA, Coelho-Silva JL, Scheucher PS, Simões BP, Rego EM, Ridley AJ, Machado-Neto JA, Traina F. IGF1R/IRS1 targeting has cytotoxic activity and inhibits PI3K/AKT/mTOR and MAPK signaling in acute lymphoblastic leukemia cells. *Cancer Lett* 2019; 456: 59-68 [PMID: 31042587 DOI: 10.1016/j.canlet.2019.04.030]
 - 37 Zhu L, Li Z, Yu X, Ruan Y, Shen Y, Shao Y, Zhang X, Ye G, Guo J. The tRNA-derived fragment 5026a inhibits the proliferation of gastric cancer cells by regulating the PTEN/PI3K/AKT signaling pathway. *Stem Cell Res Ther* 2021; 12: 418 [PMID: 34294122 DOI: 10.1186/s13287-021-02497-1]
 - 38 Wang X, Lu B, Dai C, Fu Y, Hao K, Zhao B, Chen Z, Fu L. Caveolin-1 Promotes Chemoresistance of Gastric Cancer Cells to Cisplatin by Activating WNT/ β -Catenin Pathway. *Front Oncol* 2020; 10: 46 [PMID: 32117718 DOI: 10.3389/fonc.2020.00046]
 - 39 Liu S, Zhang Y, Huang C, Lin S. miR-215-5p is an anticancer gene in multiple myeloma by targeting RUNX1 and deactivating the PI3K/AKT/mTOR pathway. *J Cell Biochem* 2020; 121: 1475-1490 [PMID: 31498483 DOI: 10.1002/jcb.29383]
 - 40 Zhao H, Chen J, Chen J, Kong X, Zhu H, Zhang Y, Dong H, Wang J, Ren Q, Wang Q, Chen S, Deng Z, Chen Z, Cui Q, Zheng J, Lu J, Wang S, Tan J. miR-192/215-5p act as tumor suppressors and link Crohn's disease and colorectal cancer by targeting common metabolic pathways: An integrated informatics analysis and experimental study. *J Cell Physiol* 2019; 234: 21060-21075 [PMID: 31020657 DOI: 10.1002/jcp.28709]
 - 41 Xu T, Yuan J, Song F, Zhang N, Gao C, Chen Z. Exploring the functional role of tRF-39-8HMM2OSRNLNKSEKH9 in hepatocellular carcinoma. *Heliyon* 2024; 10: e27153 [PMID: 38455567 DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e27153]
 - 42 Zhou Y, Hu J, Liu L, Yan M, Zhang Q, Song X, Lin Y, Zhu D, Wei Y, Fu Z, Hu L, Chen Y, Li X. Gly-tRF enhances LCSC-like properties and promotes HCC cells migration by targeting NDFIP2. *Cancer*

- Cell Int* 2021; 21: 502 [PMID: 34537070 DOI: 10.1186/s12935-021-02102-8]
- 43 Liu D, Wu C, Wang J, Zhang L, Sun Z, Chen S, Ding Y, Wang W. Transfer RNA-derived fragment 5'tRF-Gly promotes the development of hepatocellular carcinoma by direct targeting of carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 1. *Cancer Sci* 2022; 113: 3476-3488 [PMID: 35879647 DOI: 10.1111/cas.15505]
 - 44 Yang C, Song J, Park S, Ham J, Park W, Park H, An G, Hong T, Kim HS, Song G, Lim W. Targeting Thymidylate Synthase and tRNA-Derived Non-Coding RNAs Improves Therapeutic Sensitivity in Colorectal Cancer. *Antioxidants (Basel)* 2022; 11 [PMID: 36358529 DOI: 10.3390/antiox11112158]
 - 45 Tao EW, Wang HL, Cheng WY, Liu QQ, Chen YX, Gao QY. A specific tRNA half, 5'tiRNA-His-GTG, responds to hypoxia via the HIF1 α /ANG axis and promotes colorectal cancer progression by regulating LATS2. *J Exp Clin Cancer Res* 2021; 40: 67 [PMID: 33588913 DOI: 10.1186/s13046-021-01836-7]
 - 46 Yang Y, Ahn YH, Gibbons DL, Zang Y, Lin W, Thilaganathan N, Alvarez CA, Moreira DC, Creighton CJ, Gregory PA, Goodall GJ, Kurie JM. The Notch ligand Jagged2 promotes lung adenocarcinoma metastasis through a miR-200-dependent pathway in mice. *J Clin Invest* 2011; 121: 1373-1385 [PMID: 21403400 DOI: 10.1172/JCI42579]
 - 47 Huang B, Yang H, Cheng X, Wang D, Fu S, Shen W, Zhang Q, Zhang L, Xue Z, Li Y, Da Y, Yang Q, Li Z, Liu L, Qiao L, Kong Y, Yao Z, Zhao P, Li M, Zhang R. tRF/miR-1280 Suppresses Stem Cell-like Cells and Metastasis in Colorectal Cancer. *Cancer Res* 2017; 77: 3194-3206 [PMID: 28446464 DOI: 10.1158/0008-5472]
 - 48 Li S, Shi X, Chen M, Xu N, Sun D, Bai R, Chen H, Ding K, Sheng J, Xu Z. Angiogenin promotes colorectal cancer metastasis via tiRNA production. *Int J Cancer* 2019; 145: 1395-1407 [PMID: 30828790 DOI: 10.1002/ijc.32245]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



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

• 消息 •

书 讯



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

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

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

口-肠-脑轴在精神神经疾病中的作用

段志敏, 吴灵飞

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

段志敏, 硕士研究生, 主要从事消化系统肿瘤的临床及基础研究.

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

作者贡献分布: 本述评由段志敏完成, 吴灵飞审核.

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

收稿日期: 2024-10-08

修回日期: 2024-11-06

接受日期: 2024-12-17

在线出版日期: 2024-12-28

Role of oral-gut-brain axis in psychiatric and neurological disorders

Zhi-Min Duan, Ling-Fei Wu

Zhi-Min Duan, Ling-Fei Wu, Department of Gastroenterology, The Second Affiliated Hospital of Shantou University Medical College, Shantou 515041, Guangdong Province, China

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

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

Received: 2024-10-08

Revised: 2024-11-06

Accepted: 2024-12-17

Published online: 2024-12-28

Abstract

The oral cavity and gut are two important microbial habitats in the human body, harboring the most ecologically rich and

taxonomically diverse microbial communities in humans, which play a key role in microbiome related diseases. In recent years, the emerging concept of the oral-gut-brain axis has attracted widespread attention in the fields of neuroscience, digestive science, and microbiology. It is not only an anatomical description, but also a comprehensive concept that covers multiple physiological functions and pathological mechanisms. Simply put, the oral-gut-brain axis refers to the complex network that connects the mouth, gut, and brain tightly together through neural connections and hormonal and immune pathways. With the deepening of research on the oral-gut-brain axis theory, more and more evidence shows that it plays an important role in depression, Parkinson's disease, and other neurodegenerative diseases. This article reviews the recent progress in research of the oral-gut-brain axis in psychiatric and neurological diseases.

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

Key Words: Oral-gut-brain axis; Psychiatric and neurological disorders; Microbiota; Neurodegenerative diseases; Depression

Citation: Duan ZM, Wu LF. Role of oral-gut-brain axis in psychiatric and neurological disorders. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2024; 32(12): 878-886

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i12/878.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v32.i12.878>

摘要

口腔和肠道是人体中两个重要的微生物栖息地, 被认为是人类中生态最丰富, 分类最多样化的微生物群落, 它们在微生物组相关疾病中起着关键的作用. 近年来, 口-肠-脑轴这一新兴的概念在神经科学, 消化科学和微生物学等领域引起了广泛关注. 它不仅仅是一个解剖学上的描述, 更是一个涵盖了多重生理功能与病理机制的综合性概念. 简而言之, 口-肠-脑轴是指通

过神经连接, 激素和免疫途径, 将口腔、肠道和大脑紧密连接在一起的复杂网络. 随着对口-肠-脑轴理论研究的不断深入, 越来越多证据表明其在抑郁症、帕金森病等精神神经疾病的发生发展及治疗中发挥重要作用. 本文对口-肠-脑轴在精神神经疾病中的最新进展进行综述.

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

关键词: 口-肠-脑轴; 精神神经疾病; 微生物群; 神经退行性疾病; 抑郁症

核心提要: 口腔及肠道微生物群落在多种神经疾病患者中发生了变化, 而调控这些微生物可以减轻小鼠模型中的神经疾病症状. 本文拓展了口-肠-脑轴在神经疾病中的认识, 加强了对保护黏膜及血脑屏障、改善局部菌群及其代谢产物进而调节脑神经功能重要性的理解.

文献来源: 段志敏, 吴灵飞. 口-肠-脑轴在精神神经疾病中的作用. 世界华人消化杂志 2024; 32(12): 878–886

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i12/878.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v32.i12.878>

0 引言

目前, 精神神经疾病的高发病率已成为严重威胁人类健康的公共卫生问题. 胃肠道微生物群作为一重要媒介, 通过口-肠-脑轴在多种精神神经疾病中发挥重要作用. 大量研究表明, 精神神经疾病往往与功能性胃肠病共存, 它们通过双向交流而产生“菌-肠-脑轴”的异常互动. 例如, 功能性胃肠病患者常伴随焦虑、抑郁及睡眠障碍, 与之相对应的是老年神经疾病病人早期常出现便秘、腹胀、消化不良或口腔炎症. 据统计, 牙周炎患者出现认知或精神障碍的比例明显高于口腔健康的人群, 这在帕金森病患者更为常见^[1]. 在人体微生物系统中, 口腔和肠道拥有最密集和多样化的微生物群落, 占人体微生物总量的78.68%, 其中, 胃肠道大约有5亿个神经元, 70%的人体免疫细胞和多达400-1000种不同种类的菌种, 是人体微生物最重要的组成部分. 1921年英国生理学家Langley在研究哺乳动物胃肠道的神经支配时, 发现胃肠道有一个独立于中枢神经系统(central nervous system, CNS)的神经结构, 首次提出肠神经系统(enteric nervous system, ENS)概念. Schroeder等^[2]报道, 肠道菌群失调不仅会引起ENS功能障碍, 亦会导致牙周病和神经退行性疾病的发生. 1989年英国剑桥皇后学院举行大脑-肠道互动研讨会, 全面总结了脑-肠相互作用的神经解剖学及病理生理学基础, 正式确立了“肠-脑轴”这一概念^[3]. 2014年Braniste通过无菌小鼠实验首次发现肠道微生物可影

响血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)通透性^[4]. 德国学者Möhle进一步证实杀灭肠道正常细菌后可影响大脑海马区的神经功能^[5]. 上述研究为口腔、肠道菌群参与ENS和CNS的信息传递提供了实验依据, 因此产生出“口-肠-脑轴”这一新概念^[1,6-8].

1 口腔和肠道菌群

口腔作为消化道的起始部, 主要由牙齿、牙龈、颊黏膜、软腭、硬腭以及舌头各部分组成, 前者口裂与外界环境相通, 后者经咽峡与咽、气管及食管相连, 是人体内部与外界环境进行物质交换的关键场所, 也是病原微生物及毒物侵入机体的重要门户. 口腔适宜的温度、湿度和弱碱环境为微生物生长繁殖提供了条件. 健康人群口腔约有700多种细菌, 其中94%为放线菌、拟杆菌、厚壁菌、梭杆菌、变形菌和螺旋体, 它们形成了一个物种丰富的异质生态系统^[9]. 这些细菌多为非致病菌, 部分为条件致病菌, 它们相互依存, 彼此拮抗, 保持动态的平衡. 当细菌种类的数量平衡被打乱, 遭受致病菌侵袭或免疫系统功能损伤时就会产生疾病. 口腔菌群失调不仅可诱发龋齿, 牙周病, 冠周炎等多种疾病, 还与糖尿病, 动脉粥样硬化, 神经退行性疾病及肿瘤等全身疾病紧密相关^[1]. 作为消化道的两端, 口腔和肠道有着解剖学、微生物学和免疫学的密切联系. 口腔来源的细菌, 如牙龈卟啉单胞菌(*porphyromonas gingivalis*, Pg), 聚集杆菌和梭杆菌等可跨越消化道胃酸及黏膜屏障, 逃避肠内抗菌肽, 溶酶体的拦截而进入肠道定植, 成为肠道致病菌^[10]. 口腔微生物群落不仅包含大量细菌, 还包括真菌, 病毒及古生菌等. 这些微生物定植在口腔表面, 被自身分泌的黏性物质包裹, 共同构成了生物膜. 龋齿和牙周病是由生物膜引发的最常见口腔感染性疾病. Konkel等^[11]研究发现, 口腔生物膜可免受胃酸消化而到达肠道定植, 改变肠道微生物的群落结构^[7]. 患有严重牙周炎的患者每天吞咽大量Pg, 可诱发肠道菌群失调, 激活肠道中的Toll样受体(Toll-like receptors, TLRs)导致肠道黏膜通透性增加而产生局部炎症^[12]. Bao等^[13]发现将重度牙周炎患者的唾液移植到小鼠体内, 结果肠道菌群结构改变, 有害的Pg和梭杆菌增多, 有益的嗜黏蛋白阿克曼菌减少. Li等^[14]通过Spearman相关性分析, 证实口腔中克蓝姆氏菌丰度与肠道肠球菌, 链球菌之间存在明显正相关, 它们均属于肠道有害菌群. 正常情况下, 肠道益生菌与有害菌群保持相对平衡的比例, 正常菌群不仅能够帮助人体分解和储存脂肪, 调节免疫功能与促进血管生成, 还可以通过神经及内分泌机制调控机体代谢和神经功能. 一旦有害菌群比例增加, 则可释放炎性介质进入血液导致局部肠道或系统性炎症发生.

2 □-肠-脑轴的调控机制

2.1 神经途径 三叉神经是口腔与大脑之间(□-脑轴)的重要神经连接。Banks等^[15]在AD患者的三叉神经节、脑桥和海马组织中发现密螺旋体,提示口腔细菌可能沿三叉神经侵犯脑组织。Sundar等^[16]还证实不仅肺炎衣原体能够经嗅球进入嗅觉皮层和海马组织,密螺旋体也可以沿嗅丝和嗅束进入CNS。表明口腔及鼻咽部细菌可通过神经传导通路进入大脑。此外,直接侵入脑组织的口腔细菌及其代谢产物如肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-1、脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)等均可激活小胶质细胞或产生 β 淀粉样蛋白(amyloid β , A β)沉积而诱发神经炎症,产生免疫级联反应,造成脑神经损伤。

迷走神经和脊髓中的自主神经系统是肠道和大脑之间(肠-脑轴)双向交通的桥梁之一,从脑干发出的迷走神经延伸到胃和肠道,传递感觉信息,参与消化功能的调控。细菌及其代谢产物通过迷走神经和ENS传入神经元的刺激,可及时将肠道信息传递到CNS,以产生适应性或不适应等调节反应(图1)。在鼠李糖乳杆菌可显著降低小鼠体内皮质酮水平以及应激产生的焦虑,而一旦迷走神经被切断,食用鼠李糖乳杆菌的小鼠则不降低皮质酮水平,也不产生抗焦虑效果^[17]。基于迷走神经与大脑之间信息传递的研究结果,迷走神经刺激术已被美国食品药品监督管理局批准治疗难治性癫痫和抑郁症等疾病。

2.2 神经内分泌途径 神经内分泌网络如下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA axis)是一个直接作用和反馈互动的复杂集合系统,主要在各种应激反应中发挥作用。HPA轴可因胃肠道应激反应的发生或促炎细胞因子的增加而激活,刺激垂体分泌促肾上腺皮质激素使皮质醇分泌增加,进而激活大脑小胶质细胞^[18,19]。文献报道^[20],牙周血管系统通透性增加可导致LPS“渗漏”。口腔病原体产生的LPS或牙龈蛋白酶可与小胶质细胞和星形胶质细胞相互作用,导致神经炎症反应。其他肠道菌群代谢物如短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFAs)等亦可通过血液循环和神经途径作用于大脑,激活小胶质细胞并加剧神经炎症损伤^[21]。肠内分泌细胞能够产生多种激素,如色氨酸、5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、褪黑素等,这些激素和神经活性肽亦可以通过血液到达大脑,影响人体情绪和食欲。一旦菌群失调,致病菌产生的多种代谢产物即可活化HPA轴,增加应急激素和神经递质的产生^[22];或诱导小胶质细胞有丝分裂原活化蛋白激酶以及核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)信号通路,加剧神经炎症反应^[23],见图1。

2.3 免疫途径 口腔微生物群可通过其代谢产物或神经

递质影响宿主的免疫系统。牙龈卟啉单胞菌可通过血流迁移到冠状动脉和股动脉内膜层,引起局部炎症反应并产生多种细胞因子。这些细胞因子通过特定的转运蛋白穿过血脑屏障而进入大脑。正常情况下,小胶质细胞是CNS内主要的免疫效应细胞。一旦受到LPS,细胞因子及组胺的刺激,小胶质细胞表面的CD14、TLRs即可与LPS等发生特异性结合,促进炎症因子释放,发挥神经保护作用。如果炎症反应加重或持续时间较长,“渗漏”的LPS则可损伤血脑屏障,导致口腔细菌直接进入大脑,加重脑神经损伤^[24]。

肠道是人体最大的免疫器官,肠道微生物群落与免疫系统紧密相连。肠道菌群可以通过代谢产生SCFAs、色氨酸、胆汁酸等代谢产物,它们通过激活特定的神经元和免疫细胞来调节免疫反应,从而维持肠黏膜的免疫稳态。一些细菌的代谢产物,如4-甲基苯甲酸、3,4-二甲基苯甲酸、己酸和庚酸等,则会加重黏膜上皮损伤,从而影响机体的免疫功能^[25]。除了产生酶和其他代谢物之外,细菌本身的成分,包括LPS、细胞囊碳水化合物和其他内毒素,也可能被释放并对宿主产生二次影响(图1)。在婴儿和儿童阶段,肠道微生物群落还对大脑的发育产生影响^[26]。研究证实,对肠道菌群进行干预能够影响小胶质细胞的成熟和功能,有效抑制神经炎症的发生。Emy等^[22]发现,小鼠微生物群的根除可显著改变其大脑小胶质细胞的生理特性,无菌小鼠的小胶质细胞常呈现整体缺陷,如细胞比例改变、表型不成熟及先天免疫功能受损;而微生物群的再定植则可部分恢复小胶质细胞的生理特征,表明调节肠道微生物菌群可影响颅内神经细胞的免疫功能。

3 □-肠-脑轴与神经退行性疾病

神经退行性疾病是一组以大脑特定区域神经元进行性减少为特征,最终导致运动或认知功能障碍的疾病^[27]。据报道,全球10亿以上人群受到此病的影响,每年约有700万人死于此类疾病。神经系统疾病已经成为全球第二大死亡原因^[28,29]。图1所示,氧化应激和神经炎症是触发和延续神经系统退行性病变的关键病理事件^[30,31]。大脑神经元对能量需求较高,大部分属于有丝分裂后细胞,其细胞膜富含多不饱和脂肪酸,这导致了大脑对活性氧(reactive oxidative species, ROS)介导的氧化损伤作用更为敏感^[32]。ROS在神经元细胞膜上持续蓄积会刺激小胶质细胞活化并产生炎症反应。正常情况下,小胶质细胞能感应并及时清除炎症因子及各种ROS以减轻炎症反应。当炎症持续时间较长或程度较剧烈时,小胶质细胞会出现功能障碍,导致脑神经疾病进展。

3.1 □-肠-脑轴与阿尔兹海默症 阿尔兹海默病

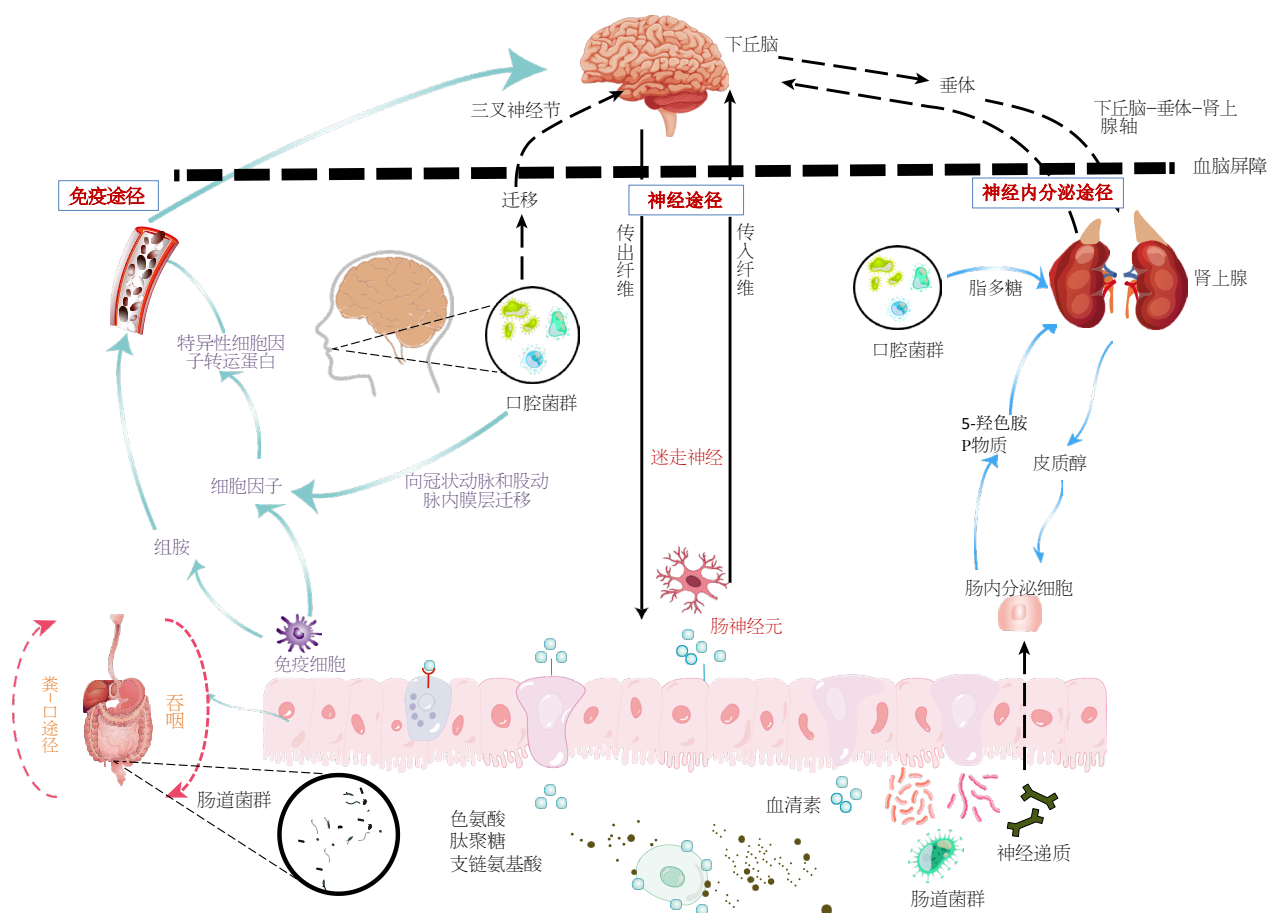


图1 □-肠-脑轴的复杂调控机制。

(alzheimer's disease, AD)是神经退行性疾病的主要类型,其临床特征是不可逆的学习和记忆功能损害,渐进性认知障碍和行为能力失调^[33],病理学主要表现为脑细胞外A β 沉积、细胞内Tau蛋白过度磷酸化、神经原纤维缠结(neurofibrillary tangle, NFT)及神经炎症^[34]。研究发现口腔微生物和肠道菌群可在A β 斑块和NFT形成中发挥作用^[35]。口腔细菌感染会通过直接和间接作用造成大脑内A β 代谢失衡、Tau蛋白过磷酸化、沉积形成老年斑并损伤神经元^[36]。AD患者的脑组织和脑脊液尸检中均可发现口腔细菌^[37]。另外,AD患者的三叉神经节和海马中亦可找到齿状密螺旋体。通过基因组测序并进行口腔菌群多样性分析,发现AD患者梭杆菌属和卟啉单胞菌属的多样性显著高于健康对照组^[38]。AD患者常伴有肠道菌群失调和血脑屏障通透性增加,促使大量细菌淀粉样蛋白和LPS进入循环系统和CNS,导致患者认知功能障碍^[39]。牙周病患者通过循环或神经系统产生的A β 进入颅内可增加AD的患病风险^[40,41]。AD患者菌群失调可导致病情进展,其机制与细菌内毒素到达大脑后激活TLR4并下调髓系细胞触发受体2有关^[34]。

慢性牙周炎能够产生轻度全身炎症并通过血液和神经途径将病原体传播到大脑^[42]。牙周病原体Pg产生的外膜囊泡可参与神经胶质细胞的活化,导致神经炎症及记忆力减退^[43]。Peng等^[44]研究表明, LPS活化小胶质细胞能显著增强神经毒素MPP⁺介导的多巴胺神经元退行性病变,增加细胞内的JNK及NF- κ B表达而加重神经损伤。与肠道微生物群相比,一旦血脑屏障受损,口腔微生物群可更直接和快速到达大脑,导致A β 清除障碍并诱导AD发生^[45]。文献报道^[37],杀灭颅内Pg病原菌可阻断A β 产生,减轻神经炎症并挽救海马区受损的神经细胞。将AD模型小鼠的肠道细菌种植于无菌小鼠体内,可导致无菌小鼠脑组织中出现更多的斑块沉积。与正常小鼠相比,无菌小鼠表现出学习和记忆功能降低,而给予益生菌治疗则可改善无菌小鼠的记忆功能^[46],说明肠道菌群在调控小鼠学习及认知功能方面发挥重要作用。

生理条件下, Tau调节微管动力并参与细胞内运输。在AD发作期间, 过度磷酸化的Tau蛋白影响了神经元骨架微管蛋白的稳定性,导致神经原纤维缠结,进而破坏了神经元及突触的正常功能^[47]。AD患者大脑中可发现牙

龈蛋白酶与Tau缠结共定位^[37]. 牙周病患者牙龈卟啉单胞菌衍生的LPS可诱导Tau过度磷酸化^[48]. 在小鼠实验中, Pg释放的OMVs会激活NLRP3炎症小体, 导致大脑Tau蛋白过度磷酸化及认知障碍^[43]. 轻度认知障碍的AD患者肠道菌群失调率显著高于正常人群, 其消化不良症状常始于AD早期^[49]. 通过调节肠道微生物群、靶向改变小胶质细胞功能状态, 对于抑制神经炎症, 改善神经退行性疾病具有潜在的应用价值^[50,51].

3.2 □-肠-脑轴与帕金森病 PD是一种进行性神经系统疾病, 可导致震颤、肌肉僵硬、行走不稳以及平衡失调. PD的发生与黑质多巴胺能神经元变性坏死, 线粒体功能障碍, α -突触核蛋白(α -Syn)错误折叠和聚集等密切相关^[52,53]. 将帕金森病人的肠道菌群移植到小鼠体内会加剧小鼠运动缺陷^[52]. 口服Pg可导致LRRK2 R1441G小鼠结肠通透性增加及肠道神经元中 α -Syn聚集^[54,55], α -Syn蛋白则以类似朊病毒的方式通过迷走神经从肠道传播到大脑^[56], 加剧了 α -Syn蛋白在大脑中错误折叠及沉积^[57]. Pg还可活化小胶质细胞, 导致小鼠黑质多巴胺能神经元减少^[58,59]. Xiang等^[60]建立了一种全新的转基因诱导肠道神经元表达 α -Syn的帕金森病小鼠模型, 发现肠源性 α -Syn可出现自发性聚集, 并通过迷走神经播散至脑内迷走神经背核, 孤束核等儿茶酚胺类, 乙酰胆碱能神经元区, 甚至更远的脑区, 这些都揭示了菌群失调在PD中的作用. 人群研究表明, PD患者乙状结肠黏膜与正常人群存在差异, 产生抗丁酸盐的细菌低于正常人群, 而促炎的变形杆菌种类明显增多^[61]. 此外, α -Syn神经元病变首先出现在乙状结肠, 2-5年后才出现PD的特征性神经症状^[62]. Zhao等^[63]发现, 粪菌移植可减轻BBB损伤并降低LPS水平, 抑制黑质区域的神经炎症, 减少多巴胺能神经元的损伤. 上述研究均提示, 肠道菌群失调, 肠道病变与神经退行性疾病相关^[64]. 肠道系统发生病变的时点往往早于神经系统, 表明菌群失调导致的肠道病变参与了神经退行性疾病的发病机制.

3.3 □-肠-脑轴与亨廷顿病 亨廷顿病(huntington's disease, HD)是亨廷顿蛋白HTT基因中CAG重复序列扩增引起的神经退行性疾病, 于1872年由亨廷顿首次提出^[65], 典型症状包括舞蹈样不自主运动, 认知障碍及精神行为异常三联征. HTT基因在整个大脑和身体病变部位, 包括肠道上皮和肠道神经细胞均表达.

研究发现, HD患者龋齿和牙菌斑较正常人群明显增多^[66]. HD患者肠道微生物群数量和丰度均明显下降^[67]. 肠道菌群比例失调^[68], 拟杆菌门比例增加, 厚壁菌门比例减少^[69-73], 这些特定肠道微生物的丰度变化与HD疾病的严重程度明显相关^[74]. 微生物衍生的代谢物(如短链脂肪酸)的变化及线粒体功能和氧化应激均可加剧HD进展^[75].

因此, 预防牙科疾病是亨廷顿病治疗中的重要环节^[66].

4 □-肠-脑轴与抑郁症

抑郁, 焦虑是现代社会中严重影响人类健康的疾病. 根据世界卫生组织的一份报告, 全球抑郁症患者每年都在急剧增加^[76]. 重度抑郁症是最具致残性的精神障碍疾病之一, 影响着全球超过3500万人. 重度抑郁障碍(major depressive disorder, MDD)的特征是显著且持续的情绪低落, 并由遗传和环境因素共同驱动^[73]. MDD可能与许多生物途径和系统的变化有关, 包括菌群失调、免疫系统、激素和氧化应激^[77].

牙周炎患者重度抑郁症的患病率较高^[78]. 慢性牙周炎可能干扰HPA轴, 通过炎症级联反应诱发皮质醇增加并产生神经炎症^[79,80]. 色氨酸代谢在抑郁症发病中具有重要作用. 人体内95%的色氨酸通过犬尿途径被代谢, 其关键代谢酶吲哚胺2,3-双加氧酶及色氨酸2,3-双加氧酶均可被炎症因子激活, 导致具有特定神经活性的代谢产物(如5-HT)过多^[81,82]. Hsu等^[83]通过多因素Cox回归模型证实牙周炎是抑郁症患者的独立危险因素. 牙周炎患者口腔微生物群通过直接影响宿主肠道微生物群而加重抑郁症状^[84]. Kelly等^[85]研究发现, 抑郁症患者肠道菌群的丰度和多样性显著降低, 若将抑郁症患者的粪便移植给无菌小鼠, 小鼠则出现狂躁和焦虑等行为, 同时伴有色氨酸代谢的变化. 肠道菌群失调及炎症反应还可影响肠嗜铬细胞活性, 而嗜铬细胞产生5-HT等神经递质不仅可调节肠蠕动, 还影响着人体的情绪^[86]. MDD患者拟杆菌门/厚壁菌门比例的增加, 其比例变化与亨廷顿病患者一致^[87]. Yu等^[88]采用16SrRNA基因测序技术结合代谢组学方法对大鼠抑郁模型进行研究, 结果发现抑郁症能够影响肠道菌群并改变宿主的代谢表型. 文献报道^[89], 补充乳酸杆菌可减轻小鼠因压力而导致焦虑的行为. 使用人类的共生脆弱拟杆菌可保持肠道菌群趋于稳态并改善自闭症状^[90]. 在动物及人体实验中, 给予益生菌治疗可缓解抑郁及焦虑症状^[91-94], 为神经精神疾病的治疗探索了一种新的方法, 有待于临床大规模、多中心进一步验证.

5 结论

口腔, 肠道微生物群通过神经系统、免疫系统和神经内分泌相关通路的双向调节, 在维持口腔、肠道内环境和大脑神经稳态发挥重要作用. 通过保护黏膜上皮及血脑屏障的完整性, 改善局部菌群组成、菌群多样性及其代谢产物进而在表观遗传层面调节脑神经功能, 将有助于改变宿主的生物学行为并影响疾病的发生和进展. “□-肠-脑轴”这一新概念的提出有助于找到神经疾病的原

始或伴随病因, 为预防及治疗这类疾病提供了新的手段。目前, 关于菌群失调与神经精神疾病病理变化的时序关系还未充分证明。表观遗传机制在脑神经发育及功能调节中的作用研究尚少, 不同疾病的菌群失调表达谱特征尚未绘制, 基于病理学基础的有效药物报道也不多, 仅少数基因的多样性被发现在菌群紊乱与神经精神疾病之间存在作用。未来采用生物信息技术及多组学手段对肠道菌群、免疫系统与表观遗传之间的关系进行研究, 同时开展大规模益生菌对神经精神系统疾病治疗, 以期筛选出有效改善神经系统疾病的优良菌株, 为早期防治神经精神疾病开启新的篇章。

6 参考文献

- 1 Yamazaki K. Oral-gut axis as a novel biological mechanism linking periodontal disease and systemic diseases: A review. *Jpn Dent Sci Rev* 2023; 59: 273-280 [PMID: 37674899 DOI: 10.1016/j.jdsr.2023.08.003]
- 2 Schroeder BO, Bäckhed F. Signals from the gut microbiota to distant organs in physiology and disease. *Nat Med* 2016; 22: 1079-1089 [PMID: 27711063 DOI: 10.1038/nm.4185]
- 3 Shanahan F. The Brain-Gut Axis and the Mucosal Immunoinflammatory Response[M/OL]//Szabo S, Taché Y, Glavin GB. Neuroendocrinology of Gastrointestinal Ulceration. Boston, MA: Springer US, 1995: 103-108 [DOI: 10.1007/978-1-4615-1867-9_10]
- 4 Braniste V, Al-Asmakh M, Kowal C, Anuar F, Abbaspour A, Tóth M, Korecka A, Bakocevic N, Ng LG, Kundu P, Gulyás B, Halldin C, Hultenby K, Nilsson H, Hebert H, Volpe BT, Diamond B, Pettersson S. The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice. *Sci Transl Med* 2014; 6: 263ra158 [PMID: 25411471 DOI: 10.1126/scitranslmed.3009759]
- 5 Möhle L, Mattei D, Heimesaat MM, Bereswill S, Fischer A, Alutis M, French T, Hambardzumyan D, Matzinger P, Dunay IR, Wolf SA. Ly6C(hi) Monocytes Provide a Link between Antibiotic-Induced Changes in Gut Microbiota and Adult Hippocampal Neurogenesis. *Cell Rep* 2016; 15: 1945-1956 [PMID: 27210745 DOI: 10.1016/j.celrep.2016.04.074]
- 6 Ilievski V, Zuchowska PK, Green SJ, Toth PT, Ragozzino ME, Le K, Aljewari HW, O'Brien-Simpson NM, Reynolds EC, Watanabe K. Chronic oral application of a periodontal pathogen results in brain inflammation, neurodegeneration and amyloid beta production in wild type mice. *PLoS One* 2018; 13: e0204941 [PMID: 30281647 DOI: 10.1371/journal.pone.0204941]
- 7 Narengaowa, Kong W, Lan F, Awan UF, Qing H, Ni J. The Oral-Gut-Brain AXIS: The Influence of Microbes in Alzheimer's Disease. *Front Cell Neurosci* 2021; 15: 633735 [PMID: 33935651 DOI: 10.3389/fncel.2021.633735]
- 8 Bowland GB, Weyrich LS. The Oral-Microbiome-Brain Axis and Neuropsychiatric Disorders: An Anthropological Perspective. *Front Psychiatry* 2022; 13: 810008 [PMID: 35432038 DOI: 10.3389/fpsy.2022.810008]
- 9 Dewhirst FE, Chen T, Izard J, Paster BJ, Tanner AC, Yu WH, Lakshmanan A, Wade WG. The human oral microbiome. *J Bacteriol* 2010; 192: 5002-5017 [PMID: 20656903 DOI: 10.1128/JB.00542-10]
- 10 du Teil Espina M, Gabarrini G, Harmsen HJM, Westra J, van Winkelhoff AJ, van Dijk JM. Talk to your gut: the oral-gut microbiome axis and its immunomodulatory role in the etiology of rheumatoid arthritis. *FEMS Microbiol Rev* 2019; 43: 1-18 [PMID: 30219863 DOI: 10.1093/femsre/fuy035]
- 11 Konkel JE, O'Boyle C, Krishnan S. Distal Consequences of Oral Inflammation. *Front Immunol* 2019; 10: 1403 [PMID: 31293577 DOI: 10.3389/fimmu.2019.01403]
- 12 Taati Moghadam M, Amirmozafari N, Mojtahedi A, Bakhshayesh B, Shariati A, Masjedian Jazi F. Association of perturbation of oral bacterial with incident of Alzheimer's disease: A pilot study. *J Clin Lab Anal* 2022; 36: e24483 [PMID: 35689551 DOI: 10.1002/jcla.24483]
- 13 Bao J, Li L, Zhang Y, Wang M, Chen F, Ge S, Chen B, Yan F. Periodontitis may induce gut microbiota dysbiosis via salivary microbiota. *Int J Oral Sci* 2022; 14: 32 [PMID: 35732628 DOI: 10.1038/s41368-022-00183-3]
- 14 Li Y, Liu P. Characteristics of Oral-Gut Microbiota in Model Rats with CUMS-Induced Depression. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2024; 20: 221-232 [PMID: 38344423 DOI: 10.2147/NDT.S448940]
- 15 Banks WA, Farr SA, Morley JE. Entry of blood-borne cytokines into the central nervous system: effects on cognitive processes. *Neuroimmunomodulation* 2002-2003; 10: 319-327 [PMID: 12907838 DOI: 10.1159/000071472]
- 16 Sundar S, Battistoni C, McNulty R, Morales F, Gorky J, Foley H, Dhurjati P. An agent-based model to investigate microbial initiation of Alzheimer's via the olfactory system. *Theor Biol Med Model* 2020; 17: 5 [PMID: 32290858 DOI: 10.1186/s12976-020-00123-w]
- 17 Kaelberer MM, Rupprecht LE, Liu WW, Weng P, Bohórquez DV. Neuropod Cells: The Emerging Biology of Gut-Brain Sensory Transduction. *Annu Rev Neurosci* 2020; 43: 337-353 [PMID: 32101483 DOI: 10.1146/annurev-neuro-091619-022657]
- 18 Rea K, Dinan TG, Cryan JF. The microbiome: A key regulator of stress and neuroinflammation. *Neurobiol Stress* 2016; 4: 23-33 [PMID: 27981187 DOI: 10.1016/j.jynstr.2016.03.001]
- 19 Rusch JA, Layden BT, Dugas LR. Signalling cognition: the gut microbiota and hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023; 14: 1130689 [PMID: 37404311 DOI: 10.3389/fendo.2023.1130689]
- 20 Li X, Kiprowska M, Kansara T, Kansara P, Li P. Neuroinflammation: A Distal Consequence of Periodontitis. *J Dent Res* 2022; 101: 1441-1449 [PMID: 35708472 DOI: 10.1177/00220345221102084]
- 21 Marizzoni M, Cattaneo A, Mirabelli P, Festari C, Lopizzo N, Nicolosi V, Mombelli E, Mazzelli M, Luongo D, Naviglio D, Coppola L, Salvatore M, Frisoni GB. Short-Chain Fatty Acids and Lipopolysaccharide as Mediators Between Gut Dysbiosis and Amyloid Pathology in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis* 2020; 78: 683-697 [PMID: 33074224 DOI: 10.3233/JAD-200306]
- 22 Emy D, Hrabě de Angelis AL, Jaitin D, Wieghofer P, Staszewski O, David E, Keren-Shaul H, Mhlahkoiv T, Jakobshagen K, Buch T, Schwierzeck V, Utermöhlen O, Chun E, Garrett WS, McCoy KD, Diefenbach A, Staeheli P, Stecher B, Amit I, Prinz M. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nat Neurosci* 2015; 18: 965-977 [PMID: 26030851 DOI: 10.1038/nn.4030]
- 23 Dhapola R, Hota SS, Sarma P, Bhattacharyya A, Medhi B, Reddy DH. Recent advances in molecular pathways and therapeutic implications targeting neuroinflammation for Alzheimer's disease. *Inflammopharmacology* 2021; 29: 1669-1681 [PMID: 34813026 DOI: 10.1007/s10787-021-00889-6]
- 24 Geerts SO, Nys M, De MP, Charpentier J, Albert A, Legrand V, Rompen EH. Systemic release of endotoxins induced by gentle mastication: association with periodontitis severity. *J Periodontol* 2002; 73: 73-78 [PMID: 11846202 DOI: 10.1902/jop.2002.73.1.73]
- 25 Furness JB. The enteric nervous system and neurogastroenterology. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 9: 286-294 [PMID: 22392290 DOI: 10.1038/nrgastro.2012.32]
- 26 Sprockett D, Fukami T, Relman DA. Role of priority effects in the early-life assembly of the gut microbiota. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018; 15: 197-205 [PMID: 29362469 DOI: 10.1038/

- 27 Cummings J. Disease modification and Neuroprotection in neurodegenerative disorders. *Transl Neurodegener* 2017; 6: 25 [PMID: 29021896 DOI: 10.1186/s40035-017-0096-2]
- 28 Heemels MT. Neurodegenerative diseases. *Nature* 2016; 539: 179 [PMID: 27830810 DOI: 10.1038/539179a]
- 29 Logroscino G, Urso D, Savica R. Descriptive Epidemiology of Neurodegenerative Diseases: What Are the Critical Questions? *Neuroepidemiology* 2022; 56: 309-318 [PMID: 35728570 DOI: 10.1159/000525639]
- 30 Batista CRA, Gomes GF, Candelario-Jalil E, Fiebich BL, de Oliveira ACP. Lipopolysaccharide-Induced Neuroinflammation as a Bridge to Understand Neurodegeneration. *Int J Mol Sci* 2019; 20 [PMID: 31075861 DOI: 10.3390/ijms20092293]
- 31 Askari VR, Shafiee-Nick R. The protective effects of β -caryophyllene on LPS-induced primary microglia M(1)/M(2) imbalance: A mechanistic evaluation. *Life Sci* 2019; 219: 40-73 [PMID: 30620895 DOI: 10.1016/j.lfs.2018.12.059]
- 32 Wang X, Michaelis EK. Selective neuronal vulnerability to oxidative stress in the brain. *Front Aging Neurosci* 2010; 2: 12 [PMID: 20552050 DOI: 10.3389/fnagi.2010.00012]
- 33 Prince M, Ali GC, Guerchet M, Prina AM, Albanese E, Wu YT. Recent global trends in the prevalence and incidence of dementia, and survival with dementia. *Alzheimers Res Ther* 2016; 8: 23 [PMID: 27473681 DOI: 10.1186/s13195-016-0188-8]
- 34 Leng F, Edison P. Neuroinflammation and microglial activation in Alzheimer disease: where do we go from here? *Nat Rev Neurol* 2021; 17: 157-172 [PMID: 33318676 DOI: 10.1038/s41582-020-00435-y]
- 35 Barbour A, Elebyary O, Fine N, Oveisi M, Glogauer M. Metabolites of the oral microbiome: important mediators of multikingdom interactions. *FEMS Microbiol Rev* 2022; 46 [PMID: 34227664 DOI: 10.1093/femsre/fuab039]
- 36 Zhang M, Mi N, Ying Z, Lin X, Jin Y. Advances in the prevention and treatment of Alzheimer's disease based on oral bacteria. *Front Psychiatry* 2023; 14: 1291455 [PMID: 38156323 DOI: 10.3389/fpsy.2023.1291455]
- 37 Dominy SS, Lynch C, Ermini F, Benedyk M, Marczyk A, Konradi A, Nguyen M, Haditsch U, Raha D, Griffin C, Holsinger LJ, Arastu-Kapur S, Kaba S, Lee A, Ryder MJ, Potempa B, Mydel P, Hellvard A, Adamowicz K, Hasturk H, Walker GD, Reynolds EC, Faul RLM, Curtis MA, Dragunow M, Potempa J. Porphyromonas gingivalis in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors. *Sci Adv* 2019; 5: eaau3333 [PMID: 30746447 DOI: 10.1126/sciadv.aau3333]
- 38 Mao S, Huang CP, Lan H, Lau HG, Chiang CP, Chen YW. Association of periodontitis and oral microbiomes with Alzheimer's disease: A narrative systematic review. *J Dent Sci* 2022; 17: 1762-1779 [PMID: 36299333 DOI: 10.1016/j.jds.2022.07.001]
- 39 La Rosa F, Clerici M, Ratto D, Occhinegro A, Licito A, Romeo M, Iorio CD, Rossi P. The Gut-Brain Axis in Alzheimer's Disease and Omega-3. A Critical Overview of Clinical Trials. *Nutrients* 2018; 10 [PMID: 30205543 DOI: 10.3390/nu10091267]
- 40 Dibello V, Lozupone M, Manfredini D, Dibello A, Zupo R, Sardone R, Daniele A, Lobbezoo F, Panza F. Oral frailty and neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Neural Regen Res* 2021; 16: 2149-2153 [PMID: 33818486 DOI: 10.4103/1673-5374.310672]
- 41 Sureda A, Daglia M, Argüelles Castilla S, Sanadgol N, Fazel Nabavi S, Khan H, Belwal T, Jeandet P, Marchese A, Pistollato F, Forbes-Hernandez T, Battino M, Berindan-Neagoe I, D'Onofrio G, Nabavi SM. Oral microbiota and Alzheimer's disease: Do all roads lead to Rome? *Pharmacol Res* 2020; 151: 104582 [PMID: 31794871 DOI: 10.1016/j.phrs.2019.104582]
- 42 Guerrero-Carrasco M, Targett J, Olmos-Alonso A, Vargas-Caballero M, Gomez-Nicola D. Low-grade systemic inflammation stimulates microglial turnover and accelerates the onset of Alzheimer's-like pathology. *Glia* 2024; 72: 1340-1355 [PMID: 38597386 DOI: 10.1002/glia.24532]
- 43 Ma L, Cao Z. Membrane vesicles from periodontal pathogens and their potential roles in periodontal disease and systemic illnesses. *J Periodontol Res* 2021; 56: 646-655 [PMID: 33826135 DOI: 10.1111/jre.12884]
- 44 Peng Z, Luchtman DW, Wang X, Zhang Y, Song C. Activation of microglia synergistically enhances neurodegeneration caused by MPP(+) in human SH-SY5Y cells. *Eur J Pharmacol* 2019; 850: 64-74 [PMID: 30684467 DOI: 10.1016/j.ejphar.2019.01.024]
- 45 Cockerill I, Oliver JA, Xu H, Fu BM, Zhu D. Blood-Brain Barrier Integrity and Clearance of Amyloid- β from the BBB. *Adv Exp Med Biol* 2018; 1097: 261-278 [PMID: 30315550 DOI: 10.1007/978-3-319-96445-4_14]
- 46 Savignac HM, Tramullas M, Kiely B, Dinan TG, Cryan JF. Bifidobacteria modulate cognitive processes in an anxious mouse strain. *Behav Brain Res* 2015; 287: 59-72 [PMID: 25794930 DOI: 10.1016/j.bbr.2015.02.044]
- 47 García-Escudero V, Ruiz-Gabarré D, Gargini R, Pérez M, García E, Cuadros R, Hernández IH, Cabrera JR, García-Escudero R, Lucas JJ, Hernández F, Ávila J. A new non-aggregative splicing isoform of human Tau is decreased in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol* 2021; 142: 159-177 [PMID: 33934221 DOI: 10.1007/s00401-021-02317-z]
- 48 Li R, Wang J, Xiong W, Luo Y, Feng H, Zhou H, Peng Y, He Y, Ye Q. The oral-brain axis: can periodontal pathogens trigger the onset and progression of Alzheimer's disease? *Front Microbiol* 2024; 15: 1358179 [PMID: 38362505 DOI: 10.3389/fmicb.2024.1358179]
- 49 Zhang X, Wang Y, Liu W, Wang T, Wang L, Hao L, Ju M, Xiao R. Diet quality, gut microbiota, and microRNAs associated with mild cognitive impairment in middle-aged and elderly Chinese population. *Am J Clin Nutr* 2021; 114: 429-440 [PMID: 33871591 DOI: 10.1093/ajcn/nqab078]
- 50 Molinero N, Antón-Fernández A, Hernández F, Ávila J, Bartolomé B, Moreno-Arribas MV. Gut Microbiota, an Additional Hallmark of Human Aging and Neurodegeneration. *Neuroscience* 2023; 518: 141-161 [PMID: 36893982 DOI: 10.1016/j.neuroscience.2023.02.014]
- 51 Boeri L, Perottoni S, Izzo L, Giordano C, Albani D. Microbiota-Host Immunity Communication in Neurodegenerative Disorders: Bioengineering Challenges for In Vitro Modeling. *Adv Healthc Mater* 2021; 10: e2002043 [PMID: 33661580 DOI: 10.1002/adhm.202002043]
- 52 Sampson TR, Debelius JW, Thron T, Janssen S, Shastri GG, Ilhan ZE, Challis C, Schretter CE, Rocha S, Gradinaru V, Chesselet MF, Keshavarzian A, Shannon KM, Krajmalnik-Brown R, Wittung-Stafshede P, Knight R, Mazmanian SK. Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease. *Cell* 2016; 167: 1469-1480.e12 [PMID: 27912057 DOI: 10.1016/j.cell.2016.11.018]
- 53 Spires-Jones TL, Attems J, Thal DR. Interactions of pathological proteins in neurodegenerative diseases. *Acta Neuropathol* 2017; 134: 187-205 [PMID: 28401333 DOI: 10.1007/s00401-017-1709-7]
- 54 Braak H, Sastre M, Bohl JR, de Vos RA, Del Tredici K. Parkinson's disease: lesions in dorsal horn layer I, involvement of parasympathetic and sympathetic pre- and postganglionic neurons. *Acta Neuropathol* 2007; 113: 421-429 [PMID: 17294202 DOI: 10.1007/s00401-007-0193-x]
- 55 Kim S, Kwon SH, Kam TI, Panicker N, Karuppagounder SS, Lee S, Lee JH, Kim WR, Kook M, Foss CA, Shen C, Lee H, Kulkarni S, Pasricha PJ, Lee G, Pomper MG, Dawson VL, Dawson TM, Ko HS. Transneuronal Propagation of Pathologic α -Synuclein from the Gut to the Brain Models Parkinson's Disease. *Neuron* 2019; 103: 627-641.e7 [PMID: 31255487 DOI: 10.1016/j.neuron.2019.05.035]
- 56 Irwin DJ, Lee VM, Trojanowski JQ. Parkinson's disease dementia: convergence of α -synuclein, tau and amyloid- β pathologies. *Nat Rev Neurosci* 2013; 14: 626-636 [PMID: 23900411 DOI: 10.1038/nrn3549]

- 57 Karstens AJ, Tussing-Humphreys L, Zhan L, Rajendran N, Cohen J, Dion C, Zhou XJ, Lamar M. Associations of the Mediterranean diet with cognitive and neuroimaging phenotypes of dementia in healthy older adults. *Am J Clin Nutr* 2019; 109: 361-368 [PMID: 30698630 DOI: 10.1093/ajcn/nqy275]
- 58 Wang B, Zhang C, Shi C, Zhai T, Zhu J, Wei D, Shen J, Liu Z, Jia K, Zhao L. Mechanisms of oral microflora in Parkinson's disease. *Behav Brain Res* 2024; 474: 115200 [PMID: 39134178 DOI: 10.1016/j.bbr.2024.115200]
- 59 Feng YK, Wu QL, Peng YW, Liang FY, You HJ, Feng YW, Li G, Li XJ, Liu SH, Li YC, Zhang Y, Pei Z. Oral P. gingivalis impairs gut permeability and mediates immune responses associated with neurodegeneration in LRRK2 R1441G mice. *J Neuroinflammation* 2020; 17: 347 [PMID: 33213462 DOI: 10.1186/s12974-020-02027-5]
- 60 Xiang J, Tang J, Kang F, Ye J, Cui Y, Zhang Z, Wang J, Wu S, Ye K. Gut-induced alpha-Synuclein and Tau propagation initiate Parkinson's and Alzheimer's disease co-pathology and behavior impairments. *Neuron* 2024 [PMID: 39241780 DOI: 10.1016/j.neuron.2024.08.003]
- 61 Keshavarzian A, Green SJ, Engen PA, Voigt RM, Naqib A, Forsyth CB, Mutlu E, Shannon KM. Colonic bacterial composition in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015; 30: 1351-1360 [PMID: 26179554 DOI: 10.1002/mds.26307]
- 62 Shannon KM, Keshavarzian A, Dodiya HB, Jakate S, Kordower JH. Is alpha-synuclein in the colon a biomarker for premotor Parkinson's disease? Evidence from 3 cases. *Mov Disord* 2012; 27: 716-719 [PMID: 22550057 DOI: 10.1002/mds.25020]
- 63 Zhao Z, Ning J, Bao XQ, Shang M, Ma J, Li G, Zhang D. Fecal microbiota transplantation protects rotenone-induced Parkinson's disease mice via suppressing inflammation mediated by the lipopolysaccharide-TLR4 signaling pathway through the microbiota-gut-brain axis. *Microbiome* 2021; 9: 226 [PMID: 34784980 DOI: 10.1186/s40168-021-01107-9]
- 64 Chi L, Cheng X, Lin L, Yang T, Sun J, Feng Y, Liang F, Pei Z, Teng W. Porphyromonas gingivalis-Induced Cognitive Impairment Is Associated With Gut Dysbiosis, Neuroinflammation, and Glymphatic Dysfunction. *Front Cell Infect Microbiol* 2021; 11: 755925 [PMID: 34926316 DOI: 10.3389/fcimb.2021.755925]
- 65 Franklin GL, Teive HAG, Meira AT, Nepomuceno AMT, Tabrizi SJ. "On Chorea": 150 Years of the Beginning of Hope. *Mov Disord* 2022; 37: 2194-2196 [PMID: 35686970 DOI: 10.1002/mds.29121]
- 66 Saft C, Andrich JE, Müller T, Becker J, Jackowski J. Oral and dental health in Huntington's disease - an observational study. *BMC Neurol* 2013; 13: 114 [PMID: 24138900 DOI: 10.1186/1471-2377-13-114]
- 67 Wasser CI, Mercieca EC, Kong G, Hannan AJ, McKeown SJ, Glikmann-Johnston Y, Stout JC. Gut dysbiosis in Huntington's disease: associations among gut microbiota, cognitive performance and clinical outcomes. *Brain Commun* 2020; 2: fcaa110 [PMID: 33005892 DOI: 10.1093/braincomms/fcaa110]
- 68 Kong G, Lê Cao KA, Hannan AJ. Alterations in the Gut Fungal Community in a Mouse Model of Huntington's Disease. *Microbiol Spectr* 2022; 10: e0219221 [PMID: 35262396 DOI: 10.1128/spectrum.02192-21]
- 69 Gerhardt S, Mohajeri MH. Changes of Colonic Bacterial Composition in Parkinson's Disease and Other Neurodegenerative Diseases. *Nutrients* 2018; 10 [PMID: 29857583 DOI: 10.3390/nu10060708]
- 70 Khoshnab A. Gut Microbiota as a Modifier of Huntington's Disease Pathogenesis. *J Huntingtons Dis* 2024; 13: 133-147 [PMID: 38728199 DOI: 10.3233/JHD-240012]
- 71 Stan TL, Soyulu-Kucharz R, Burleigh S, Prykhodko O, Cao L, Franke N, Sjögren M, Haikal C, Hållenius F, Björkqvist M. Increased intestinal permeability and gut dysbiosis in the R6/2 mouse model of Huntington's disease. *Sci Rep* 2020; 10: 18270 [PMID: 33106549 DOI: 10.1038/s41598-020-75229-9]
- 72 Ekwudo MN, Gubert C, Hannan AJ. The microbiota-gut-brain axis in Huntington's disease: pathogenic mechanisms and therapeutic targets. *FEBS J* 2024 [PMID: 38426291 DOI: 10.1111/febs.17102]
- 73 Kong G, Cao KL, Judd LM, Li S, Renoir T, Hannan AJ. Microbiome profiling reveals gut dysbiosis in a transgenic mouse model of Huntington's disease. *Neurobiol Dis* 2020; 135: 104268 [PMID: 30194046 DOI: 10.1016/j.nbd.2018.09.001]
- 74 Sharma G, Biswas SS, Mishra J, Navik U, Kandimalla R, Reddy PH, Bhatti GK, Bhatti JS. Gut microbiota dysbiosis and Huntington's disease: Exploring the gut-brain axis and novel microbiota-based interventions. *Life Sci* 2023; 328: 121882 [PMID: 37356750 DOI: 10.1016/j.lfs.2023.121882]
- 75 Jodeiri Farshbaf M, Ghaedi K. Huntington's Disease and Mitochondria. *Neurotox Res* 2017; 32: 518-529 [PMID: 28639241 DOI: 10.1007/s12640-017-9766-1]
- 76 Song J, Kim YK. Animal models for the study of depressive disorder. *CNS Neurosci Ther* 2021; 27: 633-642 [PMID: 33650178 DOI: 10.1111/cns.13622]
- 77 Kennis M, Gerritsen L, van Dalen M, Williams A, Cuijpers P, Bockting C. Prospective biomarkers of major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry* 2020; 25: 321-338 [PMID: 31745238 DOI: 10.1038/s41380-019-0585-z]
- 78 Chang KH, Hsu YC, Chiu IM, Chen LC, Hsu CC, Lee CY, Fan HC, Chen HJ, Chou RH. Association between periodontitis and bipolar disorder: A nationwide cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2020; 99: e21423 [PMID: 32756145 DOI: 10.1097/MD.00000000000021423]
- 79 Jelavić S, Bajić Z, Filipčić IŠ, Čulina IJ, Filipčić I, Aurer A. Periodontal status and the efficacy of the first-line treatment of major depressive disorder. *Clin Exp Dent Res* 2022; 8: 366-373 [PMID: 34729949 DOI: 10.1002/cre2.492]
- 80 Hashioka S, Inoue K, Miyaoka T, Hayashida M, Wake R, Oh-Nishi A, Inagaki M. The Possible Causal Link of Periodontitis to Neuropsychiatric Disorders: More Than Psychosocial Mechanisms. *Int J Mol Sci* 2019; 20 [PMID: 31366073 DOI: 10.3390/ijms20153723]
- 81 Anderson G, Maes M. Bipolar disorder: role of immune-inflammatory cytokines, oxidative and nitrosative stress and tryptophan catabolites. *Curr Psychiatry Rep* 2015; 17: 8 [PMID: 25620790 DOI: 10.1007/s11920-014-0541-1]
- 82 Kennedy PJ, Cryan JE, Dinan TG, Clarke G. Kynurenine pathway metabolism and the microbiota-gut-brain axis. *Neuropharmacology* 2017; 112: 399-412 [PMID: 27392632 DOI: 10.1016/j.neuropharm.2016.07.002]
- 83 Hsu CC, Hsu YC, Chen HJ, Lin CC, Chang KH, Lee CY, Chong LW, Kao CH. Association of Periodontitis and Subsequent Depression: A Nationwide Population-Based Study. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e2347 [PMID: 26705230 DOI: 10.1097/MD.0000000000002347]
- 84 Qian J, Lu J, Cheng S, Zou X, Tao Q, Wang M, Wang N, Zheng L, Liao W, Li Y, Yan F. Periodontitis salivary microbiota exacerbates colitis-induced anxiety-like behavior via gut microbiota. *NPJ Biofilms Microbiomes* 2023; 9: 93 [PMID: 38062089 DOI: 10.1038/s41522-023-00462-9]
- 85 Kelly JR, Borre Y, O'Brien C, Patterson E, El Aidy S, Deane J, Kennedy PJ, Beers S, Scott K, Moloney G, Hoban AE, Scott L, Fitzgerald P, Ross P, Stanton C, Clarke G, Cryan JE, Dinan TG. Transferring the blues: Depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat. *J Psychiatr Res* 2016; 82: 109-118 [PMID: 27491067 DOI: 10.1016/j.jpsychires.2016.07.019]
- 86 Evrensel A, Ünsalver BÖ, Ceylan ME. Immune-Kynurenine Pathways and the Gut Microbiota-Brain Axis in Anxiety Disorders. *Adv Exp Med Biol* 2020; 1191: 155-167 [PMID: 32002928 DOI: 10.1007/978-981-32-9705-0_10]
- 87 Liu L, Wang H, Zhang H, Chen X, Zhang Y, Wu J, Zhao L, Wang D, Pu J, Ji P, Xie P. Toward a Deeper Understanding of Gut Microbiome in Depression: The Promise of Clinical Applicability.

- Adv Sci (Weinh)* 2022; 9: e2203707 [PMID: 36285702 DOI: 10.1002/advs.202203707]
- 88 Yu M, Jia H, Zhou C, Yang Y, Zhao Y, Yang M, Zou Z. Variations in gut microbiota and fecal metabolic phenotype associated with depression by 16S rRNA gene sequencing and LC/MS-based metabolomics. *J Pharm Biomed Anal* 2017; 138: 231-239 [PMID: 28219800 DOI: 10.1016/j.jpba.2017.02.008]
- 89 Kim YK, Jeon SW. Neuroinflammation and the Immune-Kynurenine Pathway in Anxiety Disorders. *Curr Neuropsychopharmacol* 2018; 16: 574-582 [PMID: 28901278 DOI: 10.2174/1570159X15666170913110426]
- 90 Hsiao EY, McBride SW, Hsien S, Sharon G, Hyde ER, McCue T, Codelli JA, Chow J, Reisman SE, Petrosino JF, Patterson PH, Mazmanian SK. Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders. *Cell* 2013; 155: 1451-1463 [PMID: 24315484 DOI: 10.1016/j.cell.2013.11.024]
- 91 Dowling LR, Strazzari MR, Keely S, Kaiko GE. Enteric nervous system and intestinal epithelial regulation of the gut-brain axis. *J Allergy Clin Immunol* 2022; 150: 513-522 [PMID: 36075637 DOI: 10.1016/j.jaci.2022.07.015]
- 92 Wang H, Li Y, Feng X, Li Y, Wang W, Qiu C, Xu J, Yang Z, Li Z, Zhou Q, Yao K, Wang H, Li Y, Li D, Dai W, Zheng Y. Dysfunctional gut microbiota and relative co-abundance network in infantile eczema. *Gut Pathog* 2016; 8: 36 [PMID: 27453732 DOI: 10.1186/s13099-016-0118-0]
- 93 Ma Q, Xing C, Long W, Wang HY, Liu Q, Wang RF. Impact of microbiota on central nervous system and neurological diseases: the gut-brain axis. *J Neuroinflammation* 2019; 16: 53 [PMID: 30823925 DOI: 10.1186/s12974-019-1434-3]
- 94 Jang HM, Lee HJ, Jang SE, Han MJ, Kim DH. Evidence for interplay among antibacterial-induced gut microbiota disturbance, neuro-inflammation, and anxiety in mice. *Mucosal Immunol* 2018; 11: 1386-1397 [PMID: 29867078 DOI: 10.1038/s41385-018-0042-3]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

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

1 修回稿信件

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

2 稿件修改

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

3 版权

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

肠上皮糖萼与肠道疾病

高建伟, 刘艳迪, 靳明星

高建伟, 南开大学医学院 天津市 300071

刘艳迪, 靳明星, 天津市人民医院消化科 天津市 300071

高建伟, 硕士在读, 主要从事炎症性肠病方面的研究.

作者贡献分布: 本论文写作由高建伟完成; 刘艳迪、靳明星修改审核.

通讯作者: 刘艳迪, 主任医师, 教授, 300121, 天津市红桥区芥园道190号, 天津市人民医院消化内科. liuyandi66@163.com

收稿日期: 2024-10-11

修回日期: 2024-11-08

接受日期: 2024-12-17

在线出版日期: 2024-12-28

Intestinal epithelial glycocalyx and intestinal disease

Jian-Wei Gao, Yan-Di Liu, Ming-Xing Jin

Jian-Wei Gao, School of Medicine, Nankai University, Tianjin 300071, China

Yan-Di Liu, Ming-Xing Jin, Department of Gastroenterology, Tianjin People's Hospital, Tianjin 300071, China

Corresponding author: Yan-Di Liu, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Tianjin People's Hospital, No. 190 Mustard Road, Hongqiao District, Tianjin 300121, China. liuyandi66@163.com

Received: 2024-10-11

Revised: 2024-11-08

Accepted: 2024-12-17

Published online: 2024-12-28

Abstract

With the continuous research on glycobiology, more and more diseases are found to be associated with the glycocalyx. Glycocalyx can be categorized as endothelial glycocalyx and epithelial glycocalyx. Past studies mostly target endothelial

glycocalyx, and this review focuses on the structure and function of intestinal epithelial glycocalyx, its degradation mechanism and biological relevance to different diseases of the intestinal tract, as well as the targeted delivery of drugs to organs by nanoparticle libraries mimicking the glycocalyx, in order to provide a theoretical basis for the study of potential diagnostic markers and therapeutic targets of intestinal epithelial glycocalyx in intestinal diseases.

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

Key Words: Intestinal epithelial glycocalyx; Structure; Function; Mucosal barrier; Intestinal diseases; Glycocalyx-mimicking nanoparticles

Citation: Gao JW, Liu YD, Jin MX. Intestinal epithelial glycocalyx and intestinal disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2024; 32(12): 887-896

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i12/887.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v32.i12.887>

摘要

随着对糖生物学的不断研究, 发现越来越多的疾病与糖萼相关. 糖萼根据所在部位不同, 大致可分为内皮糖萼与上皮糖萼. 在过去的研究中多为内皮糖萼, 本综述主要介绍肠上皮糖萼的生物学特性、其降解机制、与肠道不同疾病的生物相关性以及模拟糖萼的纳米颗粒文库对器官的靶向递送药物等方面进行分析, 以期肠上皮糖萼在肠道疾病中潜在的诊断标志物以及治疗靶点的研究提供理论依据.

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

关键词: 肠上皮糖萼; 结构; 功能; 黏膜屏障; 肠道疾病; 模拟糖萼的纳米颗粒

核心提要: 糖萼存在与人体中的每个细胞表层, 发挥其特定的生物学特性. 肠上皮糖萼在维持肠道黏膜完整性中发挥至关重要的作用, 与肠道菌群相互作用正向或负向的影响人体, 同时根据糖萼的结构模拟的纳米颗粒在众多疾病的诊疗中有广阔应用前景. 本文从肠上皮糖萼的结构及功能与炎症性肠病、结直肠癌、肠易激综合征的内在联系进行综述.

文献来源: 高建伟, 刘艳迪, 靳明星. 肠上皮糖萼与肠道疾病. 世界华人消化杂志 2024; 32(12): 887-896

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i12/887.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i12.887>

0 引言

糖萼: 存在与人体中的每个细胞的表层-内皮细胞、免疫细胞、肌肉细胞、血细胞、神经元和所有其他细胞. 糖萼构成的关键单位是各种单糖, 若单糖以多种方式连接形成糖共轭物或糖胺聚糖(glycosaminoglycans, GAGs); 与蛋白质相连, 从而产生糖蛋白和蛋白多糖(proteoglycans, PGs); 与脂质, 从而产生糖脂. 因此, 糖萼是细胞表面存在的全部GAGs、PGs、糖蛋白和糖脂的总称^[1]. 根据所在部位不同, 可大致分为在血管内皮上的内皮糖萼(endothelial glycocalyx, eGCX)和在肠道上皮的肠上皮糖萼, 在过去的研究中多为eGCX, 它覆盖于血管内皮细胞管腔侧的多糖蛋白复合物, 其在调节血管通透性、炎症以及剪应力的机械传导等生理功能中起重要作用^[2]. 另有研究表明^[3]肠道黏膜是位于消化道内的一层薄膜, 是防止有害微生物、毒素和抗原进入血液的屏障, 而肠上皮糖萼在维持肠道黏膜屏障中起到重要支持作用. 本文主要介绍了肠上皮糖萼的结构及功能, 与肠道菌群及黏膜屏障的关系, 分析了肠上皮糖萼与炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)、结直肠癌(colorectal cancer, CRC)、肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)的相关性以及模拟糖萼的纳米颗粒文库对器官的靶向递送药物等, 为肠上皮糖萼在肠道疾病中的潜在诊断和治疗提供理论依据.

1 糖萼的结构及功能

1.1 eGCX eGCX主要由与脂质相连的寡糖链、内在蛋白和细胞膜吸收的外周蛋白组成, 大约 50年前, Luft^[4]已经使用透射电镜观察到了eGCX, 它主要包括为GAGs、PGs、糖蛋白、及血浆蛋白等组成. 在糖蛋白、PGs中的组成也各不相同, 其组成型膜糖缀合物结构的多样性, 决定了糖萼的广泛生物学功能^[5].

GAGs主要包括: 肝素/硫酸乙酰肝素、透明质酸(hyaluronic acid, HA)、硫酸软骨素、硫酸皮肤素硫酸

角质素五大类^[6]. 蛋白聚糖由一种或多种GAGs与一个核心蛋白连接组成的特殊糖蛋白, 是糖萼的核心蛋白, 组成糖萼的骨架^[7]. 其中主要包括多配体聚糖-1(Syndecan-1)、磷脂酰肌醇聚糖及唾液酸^[8].

eGCX具有物理屏障、抗炎、抗凝、参与细胞信号转导等多种作用. 它在多种疾病中发挥重要功能与心血管疾病、肿瘤、脓毒症、新型冠状病毒感染、眼表感染、糖尿病、缺血再灌注损伤、系统性红斑狼疮、强直性脊柱炎、IBD、创伤、炎症等众多相关^[9].

1.2 肠上皮糖萼 肠上皮糖萼的组成: 肠上皮糖萼在可视化成像中为一层均匀的致密丝状物质, 被肠上皮细胞的微绒毛包围, 是顶端表面的一层高度糖基化的膜黏蛋白组成的致密糖萼^[5]. 黏蛋白(mucoprotein, MUC)分为跨模型和分泌型, 分泌型包括MUC2、MUC5、MUC6等为黏液层提供结构骨架的黏蛋白, 跨模型包括MUC1、MUC3、MUC4、MUC12、MUC13、MUC15、MUC17等(形成覆盖底层上皮细胞的糖萼层的黏蛋白), 它通常由两个亚基组成; 高度糖基化且较大的细胞外亚基和较短的亚基由一个胞质区室、一个跨膜结构域和细胞外结构域组成. 细胞外蛋白骨架包含不同长度的串联重复单元, 这些单元由氨基酸脯氨酸、丝氨酸和苏氨酸组成, 它们为O-连接寡糖产生结合位点. 这种蛋白质骨架和O-连接聚糖结构也存在于分泌型黏蛋白中^[10]. 见图1. 黏膜屏障的组成: 肠黏膜屏障是抵御病原体、毒素有害物质的主要防线. 它由物理、化学、免疫、微生物屏障组成, 而肠道物理屏障是其他黏膜屏障的结构基础^[11], 它由黏液、肠上皮糖萼和肠上皮细胞组成. 其中肠上皮细胞主要包括杯状细胞、潘氏细胞、M细胞和肠内分泌细胞, 可分泌黏液、抗菌蛋白和分泌的免疫球蛋白A^[12]. 物理屏障中黏液层和糖萼最为重要, 他们主要都是由杯状细胞分泌的黏蛋白组成.

肠上皮糖萼与黏膜屏障的关系. 黏膜层在整个胃肠道中, 是由称为黏蛋白的高度糖基化蛋白质组成的独特黏液层, 在为食物的通过提供润滑、参与细胞信号通路和保护宿主上皮免受共生微生物和入侵病原体以及毒素和其他环境刺激物的侵害方面发挥着至关重要的作用^[13]. 但胃结肠与小肠的黏液层特点的不同, 胃和结肠包含双层黏液, 而小肠为单层黏液. 这两层可分为致密的内层和稀疏的外层. 这个稀疏的外层也可以被细菌穿透, 而致密的内层不被细菌穿透. 小肠只包含一层松散的黏液, 细菌可以穿透^[14]. 令人感兴趣的是肠上皮糖萼, 它位于黏液层与上皮细胞层之间, 充当分泌的黏液层和上皮之间的屏障. 糖萼是一层动态且脆弱的物质, 还包含特定的水解酶和糖基转移酶以及蛋白质载体, 同时它具有亲水性可以作为一层物理屏障隔绝外部毒素、病

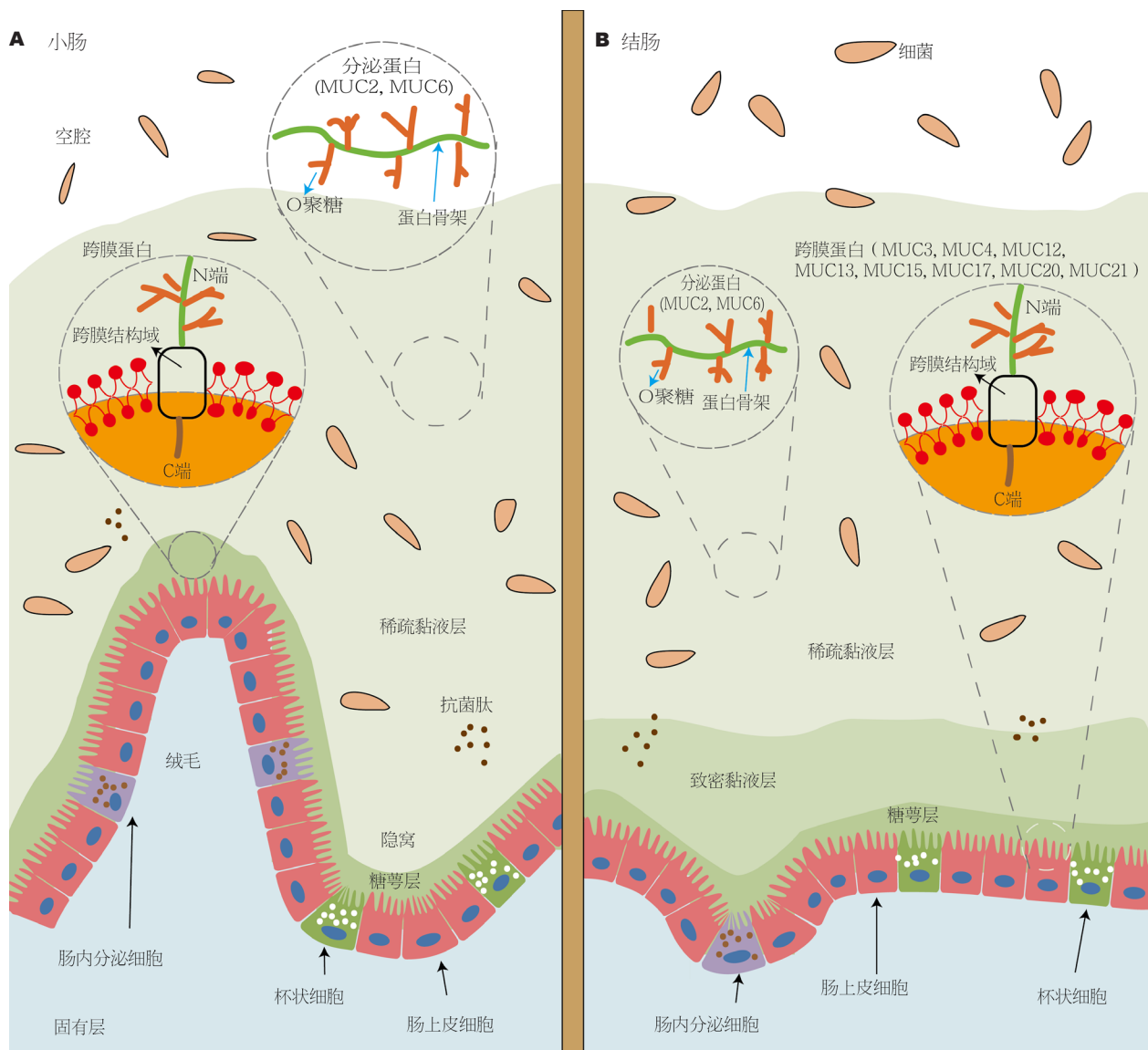


图1 肠上皮糖萼在肠道黏膜屏障中的结构图。A: 小肠黏膜: 由稀疏黏液层, 糖萼层, 上皮细胞层构成。稀疏黏液层: 分泌黏蛋白组成。糖萼层: 跨膜黏蛋白组成; B: 结肠黏膜: 由稀疏黏液层, 致密黏液层, 糖萼层, 上皮细胞层构成。黏液层: 分泌黏蛋白组成; 糖萼层: 跨膜黏蛋白组成。

原体等对肠上皮细胞的破坏^[15]。

总而言之, 肠黏膜屏障与肠上皮细胞糖萼的关系是相辅相成的, 上皮细胞中的杯状细胞产生跨膜黏蛋白组成了上皮糖萼, 同时上皮糖萼直接保护了上皮细胞免受细菌、病原体和毒素等多种物质的破坏。

2 肠上皮糖萼的生物学功能

2.1 肠上皮糖萼的功能 肠道是一个动态而复杂的系统, 肠道黏膜屏障的完整性在维持其稳定方面发挥了重要作用。肠道物理屏障对其他类型的黏膜屏障有支持作用, 而黏液层和肠上皮糖萼层发挥关键作用^[12]。(1)肠上皮糖萼的功能首先确保肠上皮细胞膜对蛋白水解降解起保护作用, 与外界细菌毒物的物理屏障作用; (2)此外, 外表面上表现出的特异性糖基模式参与细胞识别和黏附,

参与细胞内信号传导^[16], 肠上皮糖萼可能发挥类似于抗原的关键作用, 但也可以作为激素、干扰素、凝集素、病原体的受体, 并可能导致周转过程或分子运输。

肠上皮糖萼作为黏膜屏障的一部分, 在维持肠道黏膜屏障发挥重要作用。其保护机制: Honigfort等^[17]研究发现: 肠上皮糖萼以大小和密度依赖性方式抑制凝集素(SNA)和病毒(H1N1)黏附的速率, 这与目前认为黏蛋白提供抵御病原体的保护屏障的观点一致。但与我们直觉相反, 增加黏蛋白模拟物的密度增强了结合的凝集素和病毒的保留。因此表明聚糖靶向病原体可能利用黏蛋白的生物物理和生物力学特性来克服黏膜糖萼屏障, 但具体机制有待进一步发现。

2.2 肠上皮糖萼与肠道菌群的相互作用 正常情况下肠道的微生物种类及数量动态变化中相互平衡, 这对维持

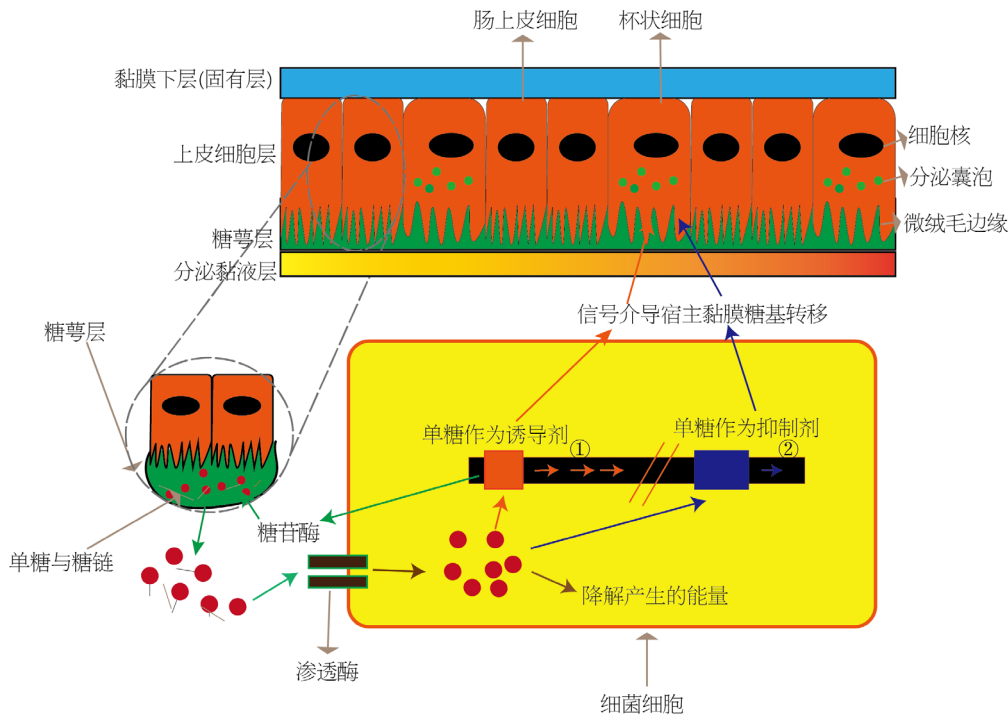


图2 两个基因座。①基因: 以单糖作为诱导剂作用于宿主细胞, 诱导糖萼层增多; ②基因: 以单糖作为抑制剂作用于宿主细胞, 诱导糖萼层减少; 糖苷酶: 分解糖萼层中的聚糖为单糖。

和调节肠黏膜屏障的功能至关重要。菌群通过释放抗菌物质来提高对致病菌的抵抗力, 另一方面, 肠道微生物组限制了肠道免疫系统的过度反应, 以保证免疫耐受和体内平衡^[18]。根据聚糖立法了解细菌与肠上皮糖萼的相互影响, 图2^[19]是众多细菌基因中一个代表性的细菌细胞, 显示了其中2个基因对糖萼的影响。一个基因编码的酶释放(糖苷酶)并摄取存在于糖萼和分泌黏液中的单个单糖, 以及降解单个单糖以进入已知能量产生途径的酶; 另一个编码化学信号分子的基因, 所述化学信号分子分泌并作用于宿主黏膜上皮细胞以诱导糖萼的生物合成。见图2。

另外Koropatkin等^[20]研究发现共生菌有效利用宿主黏蛋白, 释放的单糖在细菌代谢中产生短脂肪酸, 乙酸盐、丙酸盐和丁酸盐。短脂肪酸通过内黏液层扩散回去, 并将喂养局部上皮细胞, 并在一定程度上喂养身体。同时膳食和内源性聚糖丰度的波动, 加上这些分子之间巨大的化学变化, 创造了肠道微生物增殖的动态和异质环境。Jakobsson等^[21]研究证明不同微生物群对肠黏膜屏障有着不同的影响, 以此影响人体的健康和疾病。此外, Yamamoto等^[22]研究大鼠发现消化道中糖萼的特殊糖表达非常重要, 因为它为附着在上皮细胞上提供了细菌凝集素的可能配体, 因此糖的表达在消化道的各个部分之间各不相同。这些位点差异可能反映了大鼠消化道中常驻细菌种类的差异。

由此可推测菌群多样性可能与肠上皮糖萼相关, 为未来肠道菌群研究可能提供新思路。总之人体与外界可能通过细菌与肠上皮糖萼中的成分相互影响, 以维持黏膜屏障的完整性和肠道菌群的多样性。

3 糖萼层减少的可能影响因素及机制

肠上皮糖萼在维持肠道物理黏膜完整性中至关重要, 降解增多的可能影响因素及机制。

3.1 细菌 肠上皮糖萼的降解可能是由管腔细菌驱动的。肠道病原体(如鼠伤寒沙门氏菌)有水解酶, 可以分解糖萼的聚糖并突破上皮。Arabyan等^[23]研究中发现: 沙门氏菌含有47中糖基水解酶(glycoside hydrolases, GH), 其中的两种酶降解宿主糖萼功能较强, 同时宿主细胞在微生物聚糖降解过程中修饰自身的聚糖, 上皮细胞和病原体之间复杂的分子相互作用会导致结合改变, 但如果细菌具有适当的GH可以克服聚糖而占优势, 则感染会继续进行。另一种机制: 生物鞭毛(微生物毒力的代表)与肠上皮糖萼接触。这种接触导致糖萼的破坏, 从而导致传导至上皮细胞-细胞连接的信号缺陷, 连接处分解, 屏障不再维持^[24]。另外肠菌群失调或小肠细菌过度生长, 以及可能更多的肠上皮糖萼降解。同时有研究表明, 细菌脂多糖会破坏糖萼层完整性, 导致通透性增加, 毒素、病原体等物质入血加重机体炎症反应及氧化应激。MUC17是肠上皮糖萼重要的组成部分, 它可抑制革兰氏阴性细

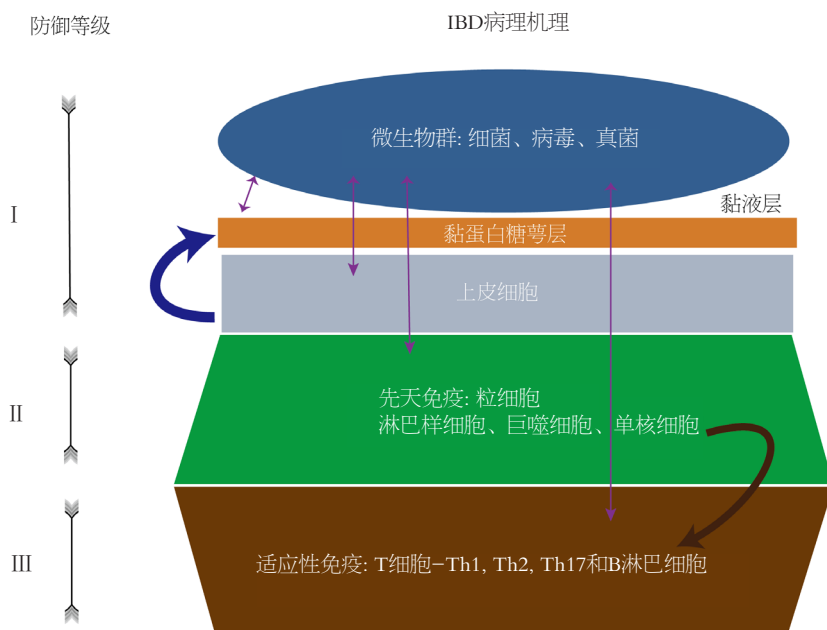


图3 IBD中各级防御。I级防御主要由黏膜层、糖萼层、上皮层组成；II级防御主要由先天免疫组成；III级防御主要由适应性免疫组成。IBD：炎症性肠病；Th-1：辅助T细胞1；Th-2：辅助T细胞2；Th-17：辅助T细胞17。

菌释放脂多糖，阻止细菌入血。同时有研究表明：白细胞介素-22促进断奶期间出生后小肠中MUC17糖萼屏障的形成^[25]。

3.2 氧化应激、炎症 从炎症的角度，糖萼损伤多为eGCX，其降解产物是能够在炎症期间诱导内皮高通透性和微血管渗漏的致病因子，eGCX的破坏是微血管损伤的结果和原因。eGCX和血管内皮细胞容易受到氧化应激过程中产生的循环超氧和羟基自由基的影响。它暴露于其中会促进糖萼中GAGs的破坏^[26]。人体在肠道的炎症状态亦会增加结肠通透性，细菌侵入增加，加重自身炎症反应。肠道疾病中IBD主要的炎症途径为肿瘤坏死因子 α 和诱导性一氧化氮合酶^[27]，同时炎症反应加剧eGCX的破坏形成恶性循环加重全身炎症反应。

3.3 其他 压力对肠上皮糖萼的影响在人类中是未知的；Da Silva等^[28]研究发现：黏蛋白的O-糖基化受到大鼠避水应激的强烈影响，黏液层内聚特性变平和丧失，糖萼完整性缺损。糖萼的降解增加也可由吡啶美辛等非甾体抗炎药物^[29]、膳食中短链脂肪酸的剥夺引起的^[30]。

4 肠上皮糖萼与肠道疾病的关系

4.1 IBD与黏膜屏障及糖萼的关系 IBD是一组以胃肠道慢性非感染性炎症反应为主要特征的自身免疫性疾病，其在发达国家及发展中国家的患病率不断增加^[31]。克罗恩病(Crohn's disease, CD)和溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)都可以解释为一种慢性病，其中微生物群占主导地位并成功缓慢侵入宿主结构^[32]，从而激活屏障的

所有防御水平，引起炎症反应，见图3^[33]。

黏膜屏障缺损：IBD的具体发病机制仍不明确，但有更多证据表明，黏膜屏障缺损可能是始动因素，其中肠上皮糖萼层在黏液层与上皮层之间起屏障作用。Johansson等^[34]研究的葡萄糖硫酸钠诱导的鼠模型中，发现黏液层减少及黏膜通透性增加导致微生物到达肠上皮细胞，这种早期细菌入侵可能在IBD发病中其关键作用。近年来，CD中肠黏膜屏障通透性的增加发生在临床复发之前。CD患者的一级亲属发现肠道通透性增加，这些健康的一级亲属大多最终可能会发展成IBD^[35]。另有研究证明了CD患者非发炎回肠中糖萼层也存在破坏，糖萼的组成成分MUC17生物合成或运输缺陷是炎症之前的早期上皮缺陷^[36]。另外在Alipour等^[37]中发现表明，在小儿UC中即使在没有炎症部位，受UC影响的肠道也存在潜在缺陷，由此可推测可能是由全身性黏膜屏障缺陷伴异常细菌定植引起的，并且这些变化先于并可能促进炎症。人类遗传学表明，由于潘氏细胞、防御素和黏液缺陷引起的黏膜反应中的许多基本缺陷是原发性的^[33]。另外杯状细胞分泌的MUC4是一种跨膜黏蛋白，是糖萼的重要组成部分，Das等^[38]研究表明：缺乏MUC4的小鼠表现出对DSS结肠炎的抵抗力增强，重要的机制可能是缺乏Muc4引起黏蛋白Muc2、Muc3的代偿性上调引起对炎症抵抗力，证明Muc4在驱动IBD和IBD相关肿瘤发生中的作用。Buisine等^[39]在CD患者的病理切片中发现组成糖萼的跨膜黏蛋白MUC3和MUC4以及分泌的黏蛋白MUC5B的基因表达降低，这表明发生局部炎症时，可能

已有肠上皮糖萼层的损伤. 因此糖萼层的黏蛋白作为先天防御成分的区域特异性作用, 这些成分在宿主上皮和肠道微生物群之间创造了一个关键界面. 总之上述研究证明黏膜屏障的缺损在IBD的发展中至关重要.

黏膜屏障缺损与菌群失调的关系: IBD的菌群失调亦是公认的致病因素, 但与黏膜屏障缺损的关系有待进一步研究. 2002年研究中对照组和IBD患者之间的黏膜微生物群存在根本差异. 在患病的黏膜中, 有高浓度的细菌以厚细菌带的形式附着在糖萼上, 而在对照中, 黏膜含有少量细菌^[40]. 根据前文的聚糖立法原则, 糖萼与肠道细菌相互影响, 另有研究证明糖萼层的MUC17可实现两个目的: 形成阻断细菌的糖萼并调节宿主对细菌的选择^[36]. Raygoza Garay等^[41]证明肠道微生物组组成与CD的未来发作有关, 它是CD发病机制的潜在贡献者细菌. 在UC和CD的微生物学也不同, 但其特点是细菌多样性和丰富度降低. 在IBD中, 上皮上方的黏液层被细菌污染, 免疫反应以抗菌反应为主, 菌群失调同时破坏黏膜层. 黏膜屏障缺陷与异常菌群的鸡与蛋的关系引人思考, 但更多证据表明黏膜损伤先与菌群失调^[37], 因此重塑黏膜屏障完整性和恢复肠道微生物群的多样性可能会成为预防和治疗途径的目标. 而肠上皮糖萼维持黏膜完整性与菌群隔绝, 起屏障作用. 同时为细菌凝集素提供结合位点, 其糖萼的成分与细菌相互影响, 因此糖萼在维持黏膜屏障和调节细菌菌群中发挥着至关重要的作用.

炎症反应与糖萼的关系: 一旦肠黏膜屏障受损, 大量细菌到达固有层的免疫细胞, 就会触发明显的炎症反应, 进一步驱动黏液分泌并导致UC的急性发作^[42], 导致自身免疫耐受被破坏和免疫稳态失衡, 加重IBD的全身炎症反应^[16]. 在炎症时期就多与eGCX的损伤相关, 其中的硫酸GAGs是细胞因子和生长因子的蓄水池, 参与炎症过程. 非硫酸GAGs的HA与IBD最为相关, 积极参与伤口愈合、增殖、细胞迁移和炎症过程的调节, 其裂解的小片段作为炎症因子在IBD中发挥重要作用, 此外HA还有与胰蛋白酶结合加重炎症反应^[43]. Derkacz等^[44]研究中发现UC患者治疗12个月前后血液中的透明质酸浓度与Mayo评分得出的疾病活性之间存在相关性. 糖萼中的另一种物质PGs: 属于I型跨膜硫酸肝素蛋白多糖家族syndecans-PGs其中syndecan-1(CD138)在IBD中作为促炎因子和生长因子在炎症过程中发挥重要作用. 因此糖萼损伤标志物HA、syndecans-PGs是在整个IBD的潜在有用的诊断标记物, 可能对诊断和疾病活动度监测有作用, 但其价值仍需进一步检测.

总之, (1)eGCX参与血管通透性的炎症反应. 因此eGCX裂解标志物如HA、syndecans-PGs可作为IBD的诊断潜在生物标志物, 但其他损伤eGCX的炎症性疾病可能

影响其诊断; (2)而肠上皮糖萼的在黏膜屏障中其关键作用, 其黏膜屏障缺损在IBD发病机制上有很高研究价值. 大胆推测肠上皮糖萼的可视化研究在未来IBD的发病机制、诊断和监测疾病严重程度有很大研究价值, 由它判断黏膜屏障的完整度, 以确定IBD的严重程度.

4.2 糖萼与CRC的关系 CRC是全球最普遍和最常见的癌症之一, 也是导致死亡的重要原因. 如果早期发现CRC, 它是可以治愈的. 因此, 早期发现可以降低CRC的死亡率, 癌症的早期诊断至关重要. 目前主要的检测方法有FIT及内窥镜检查, 后补充血液检测的筛选方法新的生物标志物甲基化基因septin9^[45]. 在CRC的早期诊断中寻找新标记物, Ramaker等^[46]研究使用透射电子显微镜分析了健康和肿瘤性人类结直肠组织的管腔表面是否存在糖萼. 结果显示, 93%的健康黏膜被完整的糖萼覆盖. 相反, 在超过90%的肿瘤细胞表面不存在糖萼. 我们的标志物“无糖萼”的敏感性和特异性非常好, 腺癌为91%(83%-96%)和96%(89%-99%), 癌前息肉为94%(73%-100%)和92%(85%-97%)(平均值和95%置信区间), 因此无糖萼可作为未来的一种诊断早期CRC的手段. 虽然在结直肠组织层面无糖萼层覆盖, 但在癌细胞表面的糖萼过表达. 透明质酸、跨膜黏蛋白、糖蛋白、糖脂等糖萼的组成成分在上皮细胞肿瘤中(包括CRC)严重上调, 肿瘤细胞可以构建具有物理和生化属性的糖萼, 通过监视免疫细胞和工程细胞疗法来抵御免疫细胞攻击^[47]. 在癌症治疗相关方面, Park等^[48]研究发现自然杀伤细胞介导的细胞毒性与肿瘤靶细胞的糖萼厚度呈负相关, 糖萼厚度约10 nm的变化可以改变对免疫细胞攻击的易感性. 因此可以通过工程效应细胞来显示糖萼编辑酶(包括黏蛋白酶和唾液酸酶)以克服癌细胞的糖萼盔甲, 从而增强细胞毒性. 如果可以通过蛋白质工程识别或开发优先切割癌症相关黏蛋白的选择性黏蛋白酶, 则为效应免疫细胞配备破坏糖萼结构的酶以增强肿瘤细胞杀伤^[49]. 这种方法可能为嵌合抗原受体T细胞提供补充或替代策略, 增强细胞介导的对癌细胞的细胞毒性.

另外Paszek研究发现^[50]恶性肿瘤产生大块的糖萼促进整合素聚集, 通过增强细胞表面受体功能来促进转移. 糖萼组成成分Syndecan-1(SDC1/CD138)是一种细胞表面硫酸乙酰肝素蛋白聚糖, 与多种恶性肿瘤相关, 通过与肿瘤细胞存活、增殖、血管生成和转移的分子介质相互作用来影响肿瘤发生^[51]. 另外Akca等^[52]研究发现消化系统另外一疾病: 食管腺癌, 很大一部分是强CD138阳性(13.3%), 其表达是食管腺癌中独立的有利预后标志物, 可通过此靶点进行靶向药物治疗. 在晚期结肠癌预后中, Tanaka等^[53]研究发现, 血清SDC1水平的动态变化可作为可切除晚期CRC的预后生物标志物, 当术后SDC1水平

高于术前SDC1水平时, 在可切除的晚期CRC患者中观察到无病生存期延长。

因此糖萼在CRC的早期发现和晚期预后中都有较大的帮助, 同时肿瘤细胞糖萼成分的上调可帮助细胞进行免疫逃逸。效应免疫细胞配备破坏糖萼结构的酶以增强肿瘤细胞杀伤的研究, 在未来有很大的研究前景, 可能破除目前癌症免疫治疗的障壁。

4.3 肠上皮糖萼与IBS的关系 IBS是我们社会上最普遍的胃肠道疾病之一, 其特征是反复发作的腹痛、不适和排便习惯改变为主要表现^[54]。病因因素尚不清楚, 但目前包括内脏超敏反应、肠上皮通透性增加、菌群失调、炎症、遗传学以及脑-肠道相互作用改变^[55]。IBS目前分为四个亚型分别是: 将IBS分为腹泻型肠易激综合征(irritable bowel syndrome with predominant diarrhea, IBS-D)、便秘型肠易激综合征、混合型肠易激综合征和未定型肠易激综合征4种亚型^[56]。本综述主要介绍IBS-D型, 发现其黏膜屏障完整性降低为主要病理特征。IBS中, 肠上皮完整性降低主要的影响因素包括: 细胞骨架浓缩、细胞间隙增加、细胞连蛋白的表达、磷酸化和定位改变^[57-60], 这可能是上皮通透性增加的原因。

尽管黏液层在防止管腔细菌与上皮细胞直接接触方面发挥着重要作用, 但黏液层对IBS屏障防御的作用具体机制仍然未知^[15]。让人们感到好奇的是肠上皮糖萼, 充当分泌的黏液层和上皮之间的屏障, 影响多种细胞信号通路, 调节炎症反应, 并调节增殖、分化和细胞凋亡^[10]。事实上, 上皮屏障缺损一直是IBS的病理生理的中心机制, 但导致疾病的具体机制尚未可知。在肠道损伤的研究中, 糖萼层减少与微生物对上皮的通透性和黏附性增加有关^[61]。在Pardo-Camacho等^[62]的研究中在IBS-D, 首次确定了空肠糖萼的减少及其与黏膜浆细胞活化和靠近神经的关联。糖萼层的减少促进了管腔抗原的通过, 这可能会触发局部体液反应。因此, 在以肠道通透性增加、低度黏膜炎症及糖萼层减少为特征的情况下, 加强糖萼可能至关重要。未来可能会有潜在的治疗靶点来挽救糖萼的完整性, 或者通过黏膜保护剂、牛奶低聚糖或不易消化的碳水化合物来补充糖萼完整性^[63,64]。

5 模拟糖萼的纳米颗粒可能在临床中的应用

5.1 纳米颗粒 简单介绍下纳米颗粒(nanoparticles, NP)介导的药物递送系统在疾病治疗中的优势, 目前NP介导的药物递送系统已应用于慢性炎症疾病的治疗。如在IBD治疗中的优势: (1)在NP负载的药物较常规药物(片剂、胶囊)可在较低浓度下发挥相应的作用; (2)NPs可改善负

载药物的药代动力学, 减轻毒副作用、全身分布和给药频次剂量等^[65]。但在NP的结构设计中存在很大的困难。目前在IBD的治疗中采用多响应的NP系统来靶向递送药物^[66](多响应系统是指: 感染肠道和健康肠道之间的这些单一的差异因素如: 酶、pH、时间、压力、受体、超声等相互组合而成的影响因素)。复杂NP设计领域的一个热门话题是开发基于双功能(即同时具有诊断和治疗能力)NP的递送系统^[67]。

5.2 模拟糖萼的纳米颗粒 肠上皮糖萼是肠道上皮细胞上一种富含碳水化合物的保护涂层, 是共生菌黏附的主要部位, 在特定病理条件下发生转变, 病原体通过糖萼介导的相互作用黏附并渗透黏液层^[1], 根据此构建了模拟糖萼的纳米颗粒库。糖纳米颗粒(glyconanoparticles, GlyNPs), 它是最丰富的5中天然糖(β -葡萄糖、 β -半乳糖、 α -甘露糖、 β -N-乙酰氨基葡萄糖和 β -N-乙酰半乳糖胺)随机组合而成的糖共聚物库。在IBD的治疗中, 其中构建了急性结肠炎小鼠模型, 口服GlyNPs比药物5-氨基水杨酸能更能减轻结肠炎症, 其中含有甘露糖和N-乙酰氨基葡萄糖的纳米颗粒疗效最佳; 另外GlyNPs干预还可显著降低小鼠炎症因子浓度, 刺激抗炎因子产生, 并减少氧化应激; 同时GlyNPs干预的免疫抑制作用仅限于肠道发炎区域, 能最大限度减少不利的全身副作用^[68], 因此在IBD的治疗中拥有更好的前景的治疗方式。

在其他器官的靶向递送中, Whang等^[69]证明GlyNP文库是一个多功能平台, 使用新型 GlyNP 平台开发靶向癌症纳米药物的潜力, 模拟糖萼的GlyNPs作为能够筛选和鉴定针对各种类型癌症的糖纳米颗粒的平台。另外Kim等^[70]研究的含五个随机组合的糖部分的模拟糖萼纳米颗粒(GlyNPs)文库, 用来筛选识别在肝、脾、肺、肾、心脏和脑中具有优先生物分布的GlyNPs。发现每个靶向器官的GlyNP命中都显示器官内的细胞趋向性。目前基于糖萼模拟纳米颗粒(GlyNPs)可能在未来实现器官、细胞靶向治疗货物的递送和癌症筛查与鉴定。总之, GlyNPs在疾病治疗和诊断中有很大的研究前景, GlyNPs可以克服常规药物的全身毒副作用, 增加靶向递送药物的药物利用率, 亦可用于各类癌症的筛选和鉴定的工具。

6 结论

综上所述, 本文主要介绍了肠上皮糖萼的基本结构及功能, 它处于在消化道的黏液层和上皮细胞之间, 在维持肠道黏膜完整性中发挥至关重要的作用, 同时与肠道菌群相互作用正向或负向影响人体。与IBD、IBS-D、CRC等疾病有着紧密关系。另外根据糖萼的生物学结构及功能, 建立了模拟糖萼的纳米颗粒文库, 在靶向药物递送

及其他疾病的筛选和鉴别中拥有重大研究前景。

7 致谢

感谢本次科研及论文协作过程中导师及科室同事的指导和大力支持。

8 参考文献

- Möckl L. The Emerging Role of the Mammalian Glycocalyx in Functional Membrane Organization and Immune System Regulation. *Front Cell Dev Biol* 2020; 8: 253 [PMID: 32351961 DOI: 10.3389/fcell.2020.00253]
- Chignalia AZ, Yetimakman F, Christiaans SC, Unal S, Bayrakci B, Wagener BM, Russell RT, Kerby JD, Pittet JF, Dull RO. THE GLYCOCALYX AND TRAUMA: A REVIEW. *Shock* 2016; 45: 338-348 [PMID: 26513707 DOI: 10.1097/SHK.0000000000000513]
- Pelaseyed T, Hansson GC. Membrane mucins of the intestine at a glance. *J Cell Sci* 2020; 133 [PMID: 32169835 DOI: 10.1242/jcs.240929]
- Luft JH. The structure and properties of the cell surface coat. *Int Rev Cytol* 1976; 45: 291-382 [PMID: 60298 DOI: 10.1016/s0074-7696(08)60081-9]
- Chevalier L, Selim J, Genty D, Baste JM, Piton N, Boukhalfa I, Hamzaoui M, Pareige P, Richard V. Electron microscopy approach for the visualization of the epithelial and endothelial glycocalyx. *Morphologie* 2017; 101: 55-63 [PMID: 28506708 DOI: 10.1016/j.morpho.2017.04.001]
- Ricard-Blum S, Perez S. Glycosaminoglycan interaction networks and databases. *Curr Opin Struct Biol* 2022; 74: 102355 [PMID: 35306322 DOI: 10.1016/j.sbi.2022.102355]
- Jin J, Fang F, Gao W, Chen H, Wen J, Wen X, Chen J. The Structure and Function of the Glycocalyx and Its Connection With Blood-Brain Barrier. *Front Cell Neurosci* 2021; 15: 739699 [PMID: 34690703 DOI: 10.3389/fncel.2021.739699]
- Reitsma S, Slaaf DW, Vink H, van Zandvoort MA, oude Egbrink MG. The endothelial glycocalyx: composition, functions, and visualization. *Pflugers Arch* 2007; 454: 345-359 [PMID: 17256154 DOI: 10.1007/s00424-007-0212-8]
- 董佳慧, 李慧敏, 李南焱, 彭冠群, 孙云波, 龚桂芳, 刘曙晨. 糖萼与疾病的相关性及其降解机制研究进展. *解放军医学杂志* 2023; 48: 345-354 [DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.2023.03.0345]
- Grondin JA, Kwon YH, Far PM, Haq S, Khan WI. Mucins in Intestinal Mucosal Defense and Inflammation: Learning From Clinical and Experimental Studies. *Front Immunol* 2020; 11: 2054 [PMID: 33013869 DOI: 10.3389/fimmu.2020.02054]
- Turner JR. Intestinal mucosal barrier function in health and disease. *Nat Rev Immunol* 2009; 9: 799-809 [PMID: 19855405 DOI: 10.1038/nri2653]
- An J, Liu Y, Wang Y, Fan R, Hu X, Zhang F, Yang J, Chen J. The Role of Intestinal Mucosal Barrier in Autoimmune Disease: A Potential Target. *Front Immunol* 2022; 13: 871713 [PMID: 35844539 DOI: 10.3389/fimmu.2022.871713]
- Kim JJ, Khan WI. Goblet cells and mucins: role in innate defense in enteric infections. *Pathogens* 2013; 2: 55-70 [PMID: 25436881 DOI: 10.3390/pathogens2010055]
- Hansson GC. Role of mucus layers in gut infection and inflammation. *Curr Opin Microbiol* 2012; 15: 57-62 [PMID: 22177113 DOI: 10.1016/j.mib.2011.11.002]
- Pelaseyed T, Bergström JH, Gustafsson JK, Ermund A, Birchenough GM, Schütte A, van der Post S, Svensson F, Rodríguez-Piñero AM, Nyström EE, Wising C, Johansson ME, Hansson GC. The mucus and mucins of the goblet cells and enterocytes provide the first defense line of the gastrointestinal tract and interact with the immune system. *Immunol Rev* 2014; 260: 8-20 [PMID: 24942678 DOI: 10.1111/imr.12182]
- Singh PK, Hollingsworth MA. Cell surface-associated mucins in signal transduction. *Trends Cell Biol* 2006; 16: 467-476 [PMID: 16904320 DOI: 10.1016/j.tcb.2006.07.006]
- Honigfort DJ, Altman MO, Gagneux P, Godula K. Glycocalyx crowding with mucin mimetics strengthens binding of soluble and virus-associated lectins to host cell glycan receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2021; 118 [PMID: 34583992 DOI: 10.1073/pnas.2107896118]
- Martens EC, Neumann M, Desai MS. Interactions of commensal and pathogenic microorganisms with the intestinal mucosal barrier. *Nat Rev Microbiol* 2018; 16: 457-470 [PMID: 29904082 DOI: 10.1038/s41579-018-0036-x]
- Patsos G, Corfield A. Management of the human mucosal defensive barrier: evidence for glycan legislation. *Biol Chem* 2009; 390: 581-590 [PMID: 19335202 DOI: 10.1515/BC.2009.052]
- Koropatkin NM, Cameron EA, Martens EC. How glycan metabolism shapes the human gut microbiota. *Nat Rev Microbiol* 2012; 10: 323-335 [PMID: 22491358 DOI: 10.1038/nrmicro2746]
- Jakobsson HE, Rodríguez-Piñero AM, Schütte A, Ermund A, Boysen P, Bemarck M, Sommer F, Bäckhed F, Hansson GC, Johansson ME. The composition of the gut microbiota shapes the colon mucus barrier. *EMBO Rep* 2015; 16: 164-177 [PMID: 25525071 DOI: 10.15252/embr.201439263]
- Yamamoto K, Qi WM, Yokoo Y, Miyata H, Udayanga KG, Kawano J, Yokoyama T, Hoshi N, Kitagawa H. Lectin histochemical detection of special sugars on the mucosal surfaces of the rat alimentary tract. *J Vet Med Sci* 2010; 72: 1119-1127 [PMID: 20379083 DOI: 10.1292/jvms.10-0011]
- Arabyan N, Park D, Foutouhi S, Weis AM, Huang BC, Williams CC, Desai P, Shah J, Jeannotte R, Kong N, Lebrilla CB, Weimer BC. Salmonella Degrades the Host Glycocalyx Leading to Altered Infection and Glycan Remodeling. *Sci Rep* 2016; 6: 29525 [PMID: 27389966 DOI: 10.1038/srep29525]
- Rescigno M. Mucosal immunology and bacterial handling in the intestine. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2013; 27: 17-24 [PMID: 23768549 DOI: 10.1016/j.bpg.2013.03.004]
- Layunta E, Jäverfelt S, Dolan B, Arike L, Pelaseyed T. IL-22 promotes the formation of a MUC17 glycocalyx barrier in the postnatal small intestine during weaning. *Cell Rep* 2021; 34: 108757 [PMID: 33596425 DOI: 10.1016/j.celrep.2021.108757]
- Villalba N, Baby S, Yuan SY. The Endothelial Glycocalyx as a Double-Edged Sword in Microvascular Homeostasis and Pathogenesis. *Front Cell Dev Biol* 2021; 9: 711003 [PMID: 34336864 DOI: 10.3389/fcell.2021.711003]
- Hu C, Liao S, Lv L, Li C, Mei Z. Intestinal Immune Imbalance is an Alarm in the Development of IBD. *Mediators Inflamm* 2023; 2023: 1073984 [PMID: 37554552 DOI: 10.1155/2023/1073984]
- Da Silva S, Robbe-Masselot C, Ait-Belgnaoui A, Mancuso A, Mercade-Loubière M, Salvador-Cartier C, Gillet M, Ferrier L, Loubière P, Dague E, Theodorou V, Mercier-Bonin M. Stress disrupts intestinal mucus barrier in rats via mucin O-glycosylation shift: prevention by a probiotic treatment. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2014; 307: G420-G429 [PMID: 24970779 DOI: 10.1152/ajpgi.00290.2013]
- Basivireddy J, Jacob M, Ramamoorthy P, Balasubramanian KA. Alterations in the intestinal glycocalyx and bacterial flora in response to oral indomethacin. *Int J Biochem Cell Biol* 2005; 37: 2321-2332 [PMID: 15979923 DOI: 10.1016/j.biocel.2005.05.010]
- Chassaing B, Koren O, Goodrich JK, Poole AC, Srinivasan S, Ley RE, Gewirtz AT. Dietary emulsifiers impact the mouse gut microbiota promoting colitis and metabolic syndrome. *Nature* 2015; 519: 92-96 [PMID: 25731162 DOI: 10.1038/nature14232]
- GBD 2017 Inflammatory Bowel Disease Collaborators. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic

- analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5: 17-30 [PMID: 31648971 DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30333-4]
- 32 Guo X, Huang C, Xu J, Xu H, Liu L, Zhao H, Wang J, Huang W, Peng W, Chen Y, Nie Y, Zhou Y, Zhou Y. Gut Microbiota Is a Potential Biomarker in Inflammatory Bowel Disease. *Front Nutr* 2021; 8: 818902 [PMID: 35127797 DOI: 10.3389/fnut.2021.818902]
 - 33 Stange EF, Schroeder BO. Microbiota and mucosal defense in IBD: an update. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2019; 13: 963-976 [PMID: 31603356 DOI: 10.1080/17474124.2019.1671822]
 - 34 Johansson ME, Gustafsson JK, Sjöberg KE, Petersson J, Holm L, Sjövall H, Hansson GC. Bacteria penetrate the inner mucus layer before inflammation in the dextran sulfate colitis model. *PLoS One* 2010; 5: e12238 [PMID: 20805871 DOI: 10.1371/journal.pone.0012238]
 - 35 Xu P, Elamin E, Elizalde M, Bours PPHA, Pierik MJ, Masclee AAM, Jonkers DMAE. Modulation of Intestinal Epithelial Permeability by Plasma from Patients with Crohn's Disease in a Three-dimensional Cell Culture Model. *Sci Rep* 2019; 9: 2030 [PMID: 30765731 DOI: 10.1038/s41598-018-38322-8]
 - 36 Layunta E, Jäverfelt S, van de Koolwijk FC, Sivertsson M, Dolan B, Arike L, Thulin S, Vallance BA, Pelaseyed T. MUC17 is an essential small intestinal glycocalyx component that is disrupted in Crohn's disease. *bioRxiv* 2024 [PMID: 38405862 DOI: 10.1101/2024.02.08.578867]
 - 37 Alipour M, Zaidi D, Valcheva R, Jovel J, Martínez I, Sergi C, Walter J, Mason AL, Wong GK, Dieleman LA, Carroll MW, Huynh HQ, Wine E. Mucosal Barrier Depletion and Loss of Bacterial Diversity are Primary Abnormalities in Paediatric Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis* 2016; 10: 462-471 [PMID: 26660940 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjv223]
 - 38 Das S, Rachagani S, Sheinin Y, Smith LM, Gurumurthy CB, Roy HK, Batra SK. Mice deficient in Muc4 are resistant to experimental colitis and colitis-associated colorectal cancer. *Oncogene* 2016; 35: 2645-2654 [PMID: 26364605 DOI: 10.1038/onc.2015.327]
 - 39 Buisine MP, Desreumaux P, Debailleul V, Gambiez L, Geboes K, Ectors N, Delescaut MP, Degand P, Aubert JP, Colombel JF, Porchet N. Abnormalities in mucin gene expression in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 1999; 5: 24-32 [PMID: 10028446 DOI: 10.1097/00054725-199902000-00004]
 - 40 Swidsinski A, Ladhoff A, Pernthaler A, Swidsinski S, Loening-Baucke V, Ortner M, Weber J, Hoffmann U, Schreiber S, Dietel M, Lochs H. Mucosal flora in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2002; 122: 44-54 [PMID: 11781279 DOI: 10.1053/gast.2002.30294]
 - 41 Raygoza Garay JA, Turpin W, Lee SH, Smith MI, Goethel A, Griffiths AM, Moayyedi P, Espin-Garcia O, Abreu M, Aumais GL, Bernstein CN, Biron IA, Cino M, Deslandres C, Dotan I, El-Matary W, Feagan B, Guttman DS, Huynh H, Dieleman LA, Hyams JS, Jacobson K, Mack D, Marshall JK, Otley A, Panaccione R, Ropeleski M, Silverberg MS, Steinhart AH, Turner D, Yerushalmi B, Paterson AD, Xu W; CCC GEM Project Research Consortium, Croitoru K. Gut Microbiome Composition Is Associated With Future Onset of Crohn's Disease in Healthy First-Degree Relatives. *Gastroenterology* 2023; 165: 670-681 [PMID: 37263307 DOI: 10.1053/j.gastro.2023.05.032]
 - 42 Hansson GC. Mucins and the Microbiome. *Annu Rev Biochem* 2020; 89: 769-793 [PMID: 32243763 DOI: 10.1146/annurev-biochem-011520-105053]
 - 43 Derkacz A, Olczyk P, Olczyk K, Komosinska-Vassev K. The Role of Extracellular Matrix Components in Inflammatory Bowel Diseases. *J Clin Med* 2021; 10 [PMID: 33800267 DOI: 10.3390/jcm10051122]
 - 44 Derkacz A, Olczyk P, Jura-Póltorak A, Olczyk K, Komosinska-Vassev K. The Diagnostic Usefulness of Circulating Profile of Extracellular Matrix Components: Sulfated Glycosaminoglycans (sGAG), Hyaluronan (HA) and Extracellular Part of Syndecan-1 (sCD138) in Patients with Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. *J Clin Med* 2021; 10 [PMID: 33923501 DOI: 10.3390/jcm10081722]
 - 45 Zygulska AL, Pierzchalski P. Novel Diagnostic Biomarkers in Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci* 2022; 23 [PMID: 35055034 DOI: 10.3390/ijms23020852]
 - 46 Ramaker K, Bade S, Röckendorf N, Meckelein B, Vollmer E, Schultz H, Fröschle GW, Frey A. Absence of the Epithelial Glycocalyx As Potential Tumor Marker for the Early Detection of Colorectal Cancer. *PLoS One* 2016; 11: e0168801 [PMID: 28033349 DOI: 10.1371/journal.pone.0168801]
 - 47 Ghasempour S, Freeman SA. The glycocalyx and immune evasion in cancer. *FEBS J* 2023; 290: 55-65 [PMID: 34665926 DOI: 10.1111/febs.16236]
 - 48 Park S, Colville MJ, Paek JH, Shurer CR, Singh A, Secor EJ, Sailer CJ, Huang LT, Kuo JC, Goudge MC, Su J, Kim M, DeLisa MP, Neelamegham S, Lammerding J, Zipfel WR, Fischbach C, Reesink HL, Paszek MJ. Immunoengineering can overcome the glycocalyx armour of cancer cells. *Nat Mater* 2024; 23: 429-438 [PMID: 38361041 DOI: 10.1038/s41563-024-01808-0]
 - 49 Pedram K, Shon DJ, Tender GS, Mantuano NR, Northey JJ, Metcalf KJ, Wisnovsky SP, Riley NM, Forcina GC, Malaker SA, Kuo A, George BM, Miller CL, Casey KM, Vilches-Moure JG, Ferracane MJ, Weaver VM, Läubli H, Bertozzi CR. Design of a mucin-selective protease for targeted degradation of cancer-associated mucins. *Nat Biotechnol* 2024; 42: 597-607 [PMID: 37537499 DOI: 10.1038/s41587-023-01840-6]
 - 50 Paszek MJ, DuFort CC, Rossier O, Bainer R, Mouw JK, Godula K, Hudak JE, Lakins JN, Wijekoon AC, Cassereau L, Rubashkin MG, Magbanua MJ, Thorn KS, Davidson MW, Rugo HS, Park JW, Hammer DA, Giannone G, Bertozzi CR, Weaver VM. The cancer glycocalyx mechanically primes integrin-mediated growth and survival. *Nature* 2014; 511: 319-325 [PMID: 25030168 DOI: 10.1038/nature13535]
 - 51 Lendorf ME, Manon-Jensen T, Kronqvist P, Multhaupt HA, Couchman JR. Syndecan-1 and syndecan-4 are independent indicators in breast carcinoma. *J Histochem Cytochem* 2011; 59: 615-629 [PMID: 21430259 DOI: 10.1369/0022155411405057]
 - 52 Akca D, Simon A, Buettner R, Bruns C, Schroeder W, Zander T, Gebauer F, Quaas A. Syndecan-1 expression is an independent favourable prognostic marker in oesophageal adenocarcinoma and represents a potential therapeutic target. *Oncol Lett* 2023; 26: 356 [PMID: 37545626 DOI: 10.3892/ol.2023.13942]
 - 53 Tanaka H, Hayashi H, Tomita H, Tokumaru Y, Fukada M, Tajima JY, Yokoi R, Tsuchiya H, Kuno M, Sato Y, Yasufuku I, Asai R, Mori R, Tanaka Y, Okumura N, Futamura M, Matsushashi N. Association of Preoperative and Postoperative Plasma Syndecan-1 and Colorectal Cancer Outcome. *Anticancer Res* 2024; 44: 1611-1618 [PMID: 38537984 DOI: 10.21873/anticancer.16959]
 - 54 Drossman DA. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. *Gastroenterology* 2016 [PMID: 27144617 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.032]
 - 55 Enck P, Aziz Q, Barbara G, Farmer AD, Fukudo S, Mayer EA, Niesler B, Quigley EM, Rajilić-Stojanović M, Schemann M, Schwiller-Kiuntke J, Simren M, Zipfel S, Spiller RC. Irritable bowel syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 2016; 2: 16014 [PMID: 27159638 DOI: 10.1038/nrdp.2016.14]
 - 56 Ford AC, Lacy BE, Talley NJ. Irritable Bowel Syndrome. *N Engl J Med* 2017; 376: 2566-2578 [PMID: 28657875 DOI: 10.1056/NEJMra1607547]
 - 57 Rodiño-Janeiro BK, Martínez C, Fortea M, Lobo B, Pigrau M, Nieto A, González-Castro AM, Salvo-Romero E, Guagnozzi D, Pardo-Camacho C, Iribarren C, Azpiroz F, Alonso-Cotoner C, Santos J, Vicario M. Decreased TESK1-mediated cofilin 1 phosphorylation in the jejunum of IBS-D patients may explain increased female predisposition to epithelial dysfunction. *Sci Rep*

- 2018; 8: 2255 [PMID: 29396473 DOI: 10.1038/s41598-018-20540-9]
- 58 Martínez C, Lobo B, Pigrau M, Ramos L, González-Castro AM, Alonso C, Guilarte M, Guila M, de Torres I, Azpiroz F, Santos J, Vicario M. Diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome: an organic disorder with structural abnormalities in the jejunal epithelial barrier. *Gut* 2013; 62: 1160-1168 [PMID: 22637702 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302093]
 - 59 Martínez C, Vicario M, Ramos L, Lobo B, Mosquera JL, Alonso C, Sánchez A, Guilarte M, Antolín M, de Torres I, González-Castro AM, Pigrau M, Saperas E, Azpiroz F, Santos J. The jejunum of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome shows molecular alterations in the tight junction signaling pathway that are associated with mucosal pathobiology and clinical manifestations. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 736-746 [PMID: 22415197 DOI: 10.1038/ajg.2011.472]
 - 60 Piche T, Barbara G, Aubert P, Bruley des Varannes S, Dainese R, Nano JL, Cremon C, Stanghellini V, De Giorgio R, Galmiche JP, Neunlist M. Impaired intestinal barrier integrity in the colon of patients with irritable bowel syndrome: involvement of soluble mediators. *Gut* 2009; 58: 196-201 [PMID: 18824556 DOI: 10.1136/gut.2007.140806]
 - 61 Wu J, Yin Y, Qin M, Li K, Liu F, Zhou X, Song X, Li B. Vagus Nerve Stimulation Protects Enterocyte Glycocalyx After Hemorrhagic Shock Via the Cholinergic Anti-Inflammatory Pathway. *Shock* 2021; 56: 832-839 [PMID: 33927140 DOI: 10.1097/SHK.0000000000001791]
 - 62 Pardo-Camacho C, Ganda Mall JP, Martínez C, Pigrau M, Expósito E, Albert-Bayo M, Melón-Ardanaz E, Nieto A, Rodiño-Janeiro B, Fortea M, Guagnozzi D, Rodríguez-Urrutia A, Torres I, Santos-Briones I, Azpiroz F, Lobo B, Alonso-Cotoner C, Santos J, González-Castro AM, Vicario M. Mucosal Plasma Cell Activation and Proximity to Nerve Fibres Are Associated with Glycocalyx Reduction in Diarrhoea-Predominant Irritable Bowel Syndrome: Jejunal Barrier Alterations Underlying Clinical Manifestations. *Cells* 2022; 11 [PMID: 35805133 DOI: 10.3390/cells11132046]
 - 63 Alonso-Cotoner C, Abril-Gil M, Albert-Bayo M, Mall JG, Expósito E, González-Castro AM, Lobo B, Santos J. The Role of Purported Mucoprotectants in Dealing with Irritable Bowel Syndrome, Functional Diarrhea, and Other Chronic Diarrheal Disorders in Adults. *Adv Ther* 2021; 38: 2054-2076 [PMID: 33738725 DOI: 10.1007/s12325-021-01676-z]
 - 64 Kong C, Elderman M, Cheng L, de Haan BJ, Nauta A, de Vos P. Modulation of Intestinal Epithelial Glycocalyx Development by Human Milk Oligosaccharides and Non-Digestible Carbohydrates. *Mol Nutr Food Res* 2019; 63: e1900303 [PMID: 31140746 DOI: 10.1002/mnfr.201900303]
 - 65 Melero A, Draheim C, Hansen S, Giner E, Carreras JJ, Talens-Visconti R, Garrigues TM, Peris JE, Recio MC, Giner R, Lehr CM. Targeted delivery of Cyclosporine A by polymeric nanocarriers improves the therapy of inflammatory bowel disease in a relevant mouse model. *Eur J Pharm Biopharm* 2017; 119: 361-371 [PMID: 28709903 DOI: 10.1016/j.ejpb.2017.07.004]
 - 66 Yang C, Merlin D. Nanoparticle-Mediated Drug Delivery Systems For The Treatment Of IBD: Current Perspectives. *Int J Nanomedicine* 2019; 14: 8875-8889 [PMID: 32009785 DOI: 10.2147/IJN.S210315]
 - 67 Xiao B, Ma L, Merlin D. Nanoparticle-mediated co-delivery of chemotherapeutic agent and siRNA for combination cancer therapy. *Expert Opin Drug Deliv* 2017; 14: 65-73 [PMID: 27337289 DOI: 10.1080/17425247.2016.1205583]
 - 68 Yoo D, Whang CH, Hong J, Kim D, Prayogo MC, Son Y, Jung W, Lee S, Lee HS, Jon S. Anti-inflammatory Glycocalyx-Mimicking Nanoparticles for Colitis Treatment: Construction and In Vivo Evaluation. *Angew Chem Int Ed Engl* 2023; 62: e202304815 [PMID: 37310766 DOI: 10.1002/anie.202304815]
 - 69 Whang CH, Hong J, Kim D, Ryu H, Jung W, Son Y, Keum H, Kim J, Shin H, Moon E, Noh I, Lee HS, Jon S. Systematic Screening and Therapeutic Evaluation of Glyconanoparticles with Differential Cancer Affinities for Targeted Cancer Therapy. *Adv Mater* 2022; 34: e2203993 [PMID: 35639412 DOI: 10.1002/adma.202203993]
 - 70 Kim D, Whang CH, Hong J, Prayogo MC, Jung W, Lee S, Shin H, Kim Y, Yu J, Kim MJ, Kim K, Lee HS, Jon S. Glycocalyx-Mimicking Nanoparticles with Differential Organ Selectivity for Drug Delivery and Therapy. *Adv Mater* 2024; 36: e2311283 [PMID: 38489768 DOI: 10.1002/adma.202311283]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



莫沙必利联合他克莫司治疗肾病综合征继发胃肠功能紊乱疗效观察

赵高琪, 陈军, 李莎

赵高琪, 陈军, 李莎, 金华市中心医院药剂科 浙江省金华市 321000

赵高琪, 药师, 研究方向为临床药学.

作者贡献分布: 赵高琪负责项目计划实施和文章撰写; 陈军负责文章资料收集和润色; 李莎负责项目统计分析.

通讯作者: 赵高琪, 药师, 321000, 浙江省金华市金东区东孝街道绣景路118号, 金华市中心医院药剂科. suyixi943272@163.com

收稿日期: 2024-10-16

修回日期: 2024-11-28

接受日期: 2024-12-17

在线出版日期: 2024-12-28

Efficacy of mosapride combined with tacrolimus in treatment of gastrointestinal dysfunction secondary to nephrotic syndrome

Gao-Qi Zhao, Jun Chen, Sha Li

Gao-Qi Zhao, Jun Chen, Sha Li, Department of Pharmacy, Jinhua Central Hospital, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Gao-Qi Zhao, Pharmacist, Department of Pharmacy, Jinhua Central Hospital, No. 118 Xiujing Road, Dongxiao Street, Jindong District, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China. suyixi943272@163.com

Received: 2024-10-16

Revised: 2024-11-28

Accepted: 2024-12-17

Published online: 2024-12-28

Abstract

BACKGROUND

Nephrotic syndrome (NS) is often accompanied by gastrointestinal hormone metabolic disorders, which can easily lead to gastrointestinal dysfunction. Tacrolimus capsules

are commonly used in clinical treatment of gastrointestinal dysfunction, and mosapride has the effect of promoting gastrointestinal peristalsis. This study attempted to use mosapride combined with tacrolimus to treat patients with gastrointestinal dysfunction secondary to NS.

AIM

To explore the efficacy of mosapride combined with tacrolimus in the treatment of gastrointestinal dysfunction secondary to NS.

METHODS

A total of 128 patients with gastrointestinal dysfunction secondary to NS in our hospital from May 2021 to May 2023 were randomly divided into a control group and a study group, with 64 cases in each group. Both groups were given diet control, exercise intervention, and tacrolimus capsules. On this basis, the control group was given probiotics treatment, and the study group was given mosapride + probiotics treatment. Both groups were treated continuously for 8 weeks. The treatment effects and adverse reaction rates of the two groups were compared, as well as the renal function indicators [blood urea nitrogen (BUN), serum creatinine (Scr), and 24-hour quantitative proteinuria (TUP)], inflammatory factors [interleukin-6 (IL-6), interleukin-17 (IL-17), and tumor necrosis factor alpha (TNF- α)], typical intestinal flora indicators (*Cocci*, *Lactobacilli*, *Bifidobacteria*, and *Enterobacterial* colony count) before treatment, 4 weeks after treatment, and 8 weeks after treatment.

RESULTS

The total effective rate of the study group (93.75% vs 81.25%) was higher than that of the control group ($P < 0.05$). After 4 and 8 weeks of treatment, the plasma GAS level in the study group was lower than that of the control group, and the levels of SS and MTL were higher than those of the control group ($P < 0.05$). The levels of peripheral blood Scr, BUN,

and 24 h urine TUP after 4 and 8 weeks of treatment were lower than those before treatment ($P < 0.05$). Serum levels of IL-6, IL-17, and TNF- α in the study group were lower than those of the control group after 4 and 8 weeks of treatment ($P < 0.05$). After 4 and 8 weeks of treatment, the number of colonies of *Enterobacter* and *Coccibacterium* was lower than that before treatment, and the number of colonies of *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* was higher than that before treatment ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the study group and the control group (10.94% vs 6.25%) ($P > 0.05$).

CONCLUSION

Moxapride combined with tacrolimus capsules has a significant effect in the treatment of gastrointestinal dysfunction secondary to NS, which can effectively improve gastrointestinal hormones and renal function in patients, and is worthy of promotion and application.

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

Key Words: Nephrotic syndrome; Gastrointestinal dysfunction; Mosapride; Tacrolimus capsules; Gastrointestinal hormone; Renal function

Citation: Zhao GQ, Chen J, Li S. Efficacy of mosapride combined with tacrolimus in treatment of gastrointestinal dysfunction secondary to nephrotic syndrome. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2024; 32(12): 897-903

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i12/897.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i12.897>

摘要

背景

肾病综合征(nephrotic syndrome, NS)多伴有胃肠激素代谢障碍, 易引发胃肠功能紊乱。他克莫司胶囊是临床治疗胃肠功能紊乱的常用药物, 莫沙必利具有促进胃肠道蠕动的作用。本研究尝试采用莫沙必利联合他克莫司治疗NS继发胃肠功能紊乱患者。

目的

探究莫沙必利联合他克莫司治疗NS继发胃肠功能紊乱疗效。

方法

选取2021-05/2023-05我院128例NS继发胃肠功能紊乱患者, 随机分为对照组、研究组, 每组64例。两组均给予控制饮食、运动干预, 并给予他克莫司胶囊, 在此基础上, 给予对照组益生菌治疗, 给予研究组莫沙必利+益生菌治疗, 连续治疗8 wk。对比两组治疗效果、不良反应发生率及治疗前、治疗4 wk、8 wk后肾功能指标[血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、血肌酐(serum creatinine, Scr)、24 h蛋白尿定量(24 h urinary

protein, TUP)]、炎症因子[白介素6(interleukin-6, IL-6)、白介素17(interleukin-17, IL-17)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)]、典型肠道菌群指标(球杆菌、乳杆菌、双歧杆菌、肠杆菌菌落数)。

结果

研究组总有效率(93.75% vs 81.25%)高于对照组($P < 0.05$); 两组治疗4 wk、8 wk后外周血Scr、BUN水平、尿液24 h TUP水平低于治疗前($P < 0.05$); 研究组治疗4 wk、8 wk后血清IL-6、IL-17、TNF- α 水平低于对照组($P < 0.05$); 两组治疗4 wk、8 wk后肠杆菌、球杆菌菌落数小于治疗前, 乳杆菌、双歧杆菌菌落数大于治疗前($P < 0.05$); 研究组不良反应发生率(10.94% vs 6.25%)与对照组对比差异无统计学意义。

结论

莫沙必利联合他克莫司胶囊治疗NS继发胃肠功能紊乱的效果显著, 能有效改善患者胃肠激素及肾功能, 值得推广应用。

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

关键词: 肾病综合征; 胃肠功能紊乱; 莫沙必利; 他克莫司胶囊; 胃肠激素; 肾功能

核心提要: 莫沙必利在肾病综合征(nephrotic syndrome, NS)继发胃肠功能紊乱中的治疗效果尚未明确。因此, 本研究创新性探究莫沙必利联合他克莫司胶囊治疗NS继发胃肠功能紊乱效果及对胃肠激素、肾功能的影响, 以期为临床治疗本病提供重要参考。

文献来源: 赵高琪, 陈军, 李莎. 莫沙必利联合他克莫司治疗肾病综合征继发胃肠功能紊乱疗效观察. *世界华人消化杂志* 2024; 32(12): 897-903

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i12/897.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i12.897>

0 引言

肾病综合征(nephrotic syndrome, NS)以高蛋白尿(超过3.5 g/24 h)、低白蛋白血症、全身水肿和高凝状态为主要特征, 已成为导致终末期肾病的主要原因之一^[1,2]。在成年人中, NS主要由糖尿病肾病、膜性肾病等引起, 随着病情加重可进展为肾衰竭, 威胁患者生命健康^[3]。研究发现^[4], 有肾脏疾病基础的患者多伴有胃肠激素代谢障碍, 可导致胃肠道黏膜充血、水肿, 最终引发胃肠功能紊乱, 严重影响患者生活质量。他克莫司胶囊是临床治疗NS的常用药物, 具有改善肾功能的作用, 其治疗效果已得到临床普遍认可^[5,6]。但对于NS继发胃肠功能紊乱患者, 仅采用他克莫司胶囊并不能缓解胃肠道症状。莫沙必利是一

表 1 两组治疗前一般资料对比[mean ± SD]/n(%)

组别	n	性别(男/女)	年龄(岁)	NS病程(年)	体重指数(kg/m ²)	慢性肾脏病分期 ^①			NS类型	
						I 期	II 期	III 期	原发性	继发性
研究组	64	40/24	30–75(51.26 ± 8.75)	1–8(4.03 ± 1.15)	18.9–27.5(23.46 ± 1.62)	30(46.88)	24(37.50)	10(15.63)	51(79.69)	13(20.31)
对照组	64	35/29	27–75(50.41 ± 8.49)	1–7(3.86 ± 1.09)	19.4–28.0(23.71 ± 1.74)	32(50.00)	26(40.63)	6(9.38)	56(87.50)	8(12.50)
$\chi^2/t/u$		0.805	0.558	0.858	0.841		0.584		1.424	
P		0.370	0.578	0.392	0.402		0.559		0.233	

NS: 肾病综合征。

种选择性5-羟色胺-4受体激动剂, 能促进胃肠道蠕动, 加速胃排空, 缓解胃肠道痉挛和消化不良等症状, 可有效改善胃肠道功能障碍, 在胃食管反流病、功能性消化不良、慢性胃炎等疾病治疗中获得良好应用效果^[7,8]。但莫沙必利在NS继发胃肠功能紊乱中的治疗效果尚未明确。因此, 本研究创新性探究莫沙必利联合他克莫司胶囊治疗NS继发胃肠功能紊乱效果及对胃肠激素、肾功能的影响, 以期为临床治疗本病提供重要参考。

1 材料和方法

1.1 材料 根据纳入排除标准选取2021-05/2023-05我院128例NS继发胃肠功能紊乱患者, 根据1:1对照原则, 采用电脑随机数字表法分为对照组、研究组, 各64例。纳入标准: (1)符合NS诊断标准^[9]; (2)继发胃肠功能紊乱符合诊断标准: 伴有腹胀、腹痛、恶心、消化不良、腹泻等一种或多种胃肠道症状表现^[10]; (3)认知功能正常; (4)对本研究药物无禁忌; (5)已签署同意书。排除标准: (1)其他原因引起的胃肠功能紊乱; (2)有胃肠道手术史; (3)恶性肿瘤; (4)免疫系统或血液系统疾病; (5)严重感染、心脑血管疾病; (6)长期应用激素类药物。对比两组一般资料差异无统计学意义。见表1。本研究通过医院伦理委员会审批。

1.2 方法 两组均给予控制饮食、运动干预, 并给予他克莫司胶囊(国药准字H20083943, 国药集团川抗制药), 口服, 0.05 mg/(kg·d), 均分为早晚两次服用。在此基础上, 给予对照组益生菌治疗, 口服地衣芽孢杆菌活菌胶囊(国药准字S20153010, 浙江京新药业)0.5 g/次, 3次/d。给予研究组莫沙必利(国药准字H20173152, 上海新黄河制药)+益生菌治疗, 益生菌治疗方法同对照组, 口服莫沙必利5 mg/次, 3次/d。均连续治疗8 wk。治疗期间禁止服用其他药物, 并将影响他克莫司治疗效果的食物列出, 制成手册发放给患者, 嘱咐患者禁止食用相关食物。他克莫司与莫沙必利根据说明书用药, 莫沙必利餐前服用, 他克莫司餐后2–3 h服用。

1.3 观察指标

1.3.1 治疗效果: 治疗8 wk后评估治疗效果, 显效: 腹胀、上腹不适等临床症状基本消失, X线钡餐检查胃功能恢复正常; 有效: 腹胀、上腹不适等临床症状明显减轻, X线钡餐检查胃功能明显改善; 无效: 临床症状、胃功能无明显改善甚至加重^[11]。将显效、有效纳入总有效。

1.3.2 肾功能指标: 分别于治疗前、治疗4 wk、8 wk后采集患者晨起空腹静脉血2 mL、及清洁中段尿, 取血液标本, 采用OTA-400型全自动生化分析仪(沈阳万泰医疗设备)检测血肌酐(serum creatinine, Scr)、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)水平, 取尿液标本, 采用H800型全自动尿液分析仪(长春迪瑞医疗)及配套试剂检测24 h蛋白尿定量(24 h urinary protein, TUP)。

1.3.3 炎症因子: 分别于治疗前、治疗4 wk、8 wk后采集患者晨起空腹静脉血3 mL, 离心处理(半径8 cm, 转速3000 r/min, 时间10 min)取上层清液, 采用酶联免疫吸附法(试剂盒厂家: 上海梵态生物)检测血清白介素6(interleukin-6, IL-6)、白介素17(interleukin-17, IL-17)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)水平。

1.3.4 典型肠道菌群指标: 分别于治疗前、治疗4 wk、8 wk后采集患者新鲜粪便, 30 min内送检, 由专业检测师取0.1 g标本与0.9 mL稀释液充分混合, 并以10倍稀释法稀释至1000 mL, 完成后接种培养, 采用ATB型全自动微生物检测仪(法国生物梅里埃)检测肠杆菌、球杆菌、乳杆菌、双歧杆菌, 并分离出肠杆菌、球杆菌、乳杆菌、双歧杆菌, 采用平板计数法对菌株计数, 计算菌落数。

1.3.5 不良反应: 统计治疗期间口干、皮疹、倦怠、头晕、血糖升高等发生情况。

统计学处理 采用SPSS 27.0软件统计、检验。计数资料(治疗效果、不良反应)以 n 描述, 采用 χ^2 检验。计量资料(肾功能指标、炎症因子、典型肠道菌群指标)采取Bartlett方差齐性检验与Kolmogorov-Smirnov正态性检验, 均确认具备方差齐性且服从正态分布, 以mean ± SD描述, 两组间比较采用独立样本 t 检验, 组内

表 2 两组治疗效果对比[n(%)]

组别	n	无效	有效	显效	总有效
研究组	64	4(6.25)	31(48.44)	29(45.31)	60(93.75) ^a
对照组	64	12(18.75)	28(43.75)	24(37.50)	52(81.25)
χ^2					4.571
P					0.033

^aP<0.05, 与对照组相比。

表 3 两组治疗前后肾功能指标对比(mean ± SD)

组别	n	Scr(μmol/L)			BUN(mmol/L)			24 h TUP(g/L)		
		治疗前	治疗4 wk后	治疗8 wk后	治疗前	治疗4 wk后	治疗8 wk后	治疗前	治疗4 wk后	治疗8 wk后
研究组	64	94.16 ± 8.53	76.18 ± 7.83 ^b	71.02 ± 7.19 ^b	9.12 ± 1.45	6.73 ± 1.12 ^b	6.15 ± 0.96 ^b	3.96 ± 0.41	0.78 ± 0.22 ^b	0.71 ± 0.20 ^b
对照组	64	93.42 ± 8.19	77.50 ± 7.91 ^b	72.37 ± 7.42 ^b	8.90 ± 1.37	6.91 ± 1.18 ^b	6.33 ± 0.99 ^b	3.89 ± 0.37	0.82 ± 0.24 ^b	0.75 ± 0.22 ^b
t		0.501	0.949	1.045	0.882	0.885	1.044	1.014	0.983	1.076
P		0.618	0.345	0.298	0.379	0.378	0.298	0.313	0.328	0.284

^bP<0.01, 与治疗前相比。Scr: 血肌酐; BUN: 血尿素氮; TUP: 24 h蛋白尿定量。

表 4 两组治疗前后炎症因子对比(mean ± SD)

组别	n	IL-6(pg/mL)			IL-17(μg/L)			TNF-α(pg/mL)		
		治疗前	治疗4 wk后	治疗8 wk后	治疗前	治疗4 wk后	治疗8 wk后	治疗前	治疗4 wk后	治疗8 wk后
研究组	64	13.81 ± 3.75	8.14 ± 3.51 ^{bd}	7.53 ± 3.24 ^{bd}	51.39 ± 8.42	36.27 ± 7.25 ^{bd}	30.43 ± 6.83 ^{bd}	15.43 ± 4.18	5.91 ± 2.27 ^{bd}	5.22 ± 1.86 ^{bd}
对照组	64	13.22 ± 3.60	10.29 ± 3.75 ^d	9.41 ± 3.41 ^d	50.27 ± 8.16	40.18 ± 7.54 ^d	35.69 ± 7.12 ^d	15.19 ± 4.02	7.23 ± 2.45 ^d	6.53 ± 1.95 ^d
t		0.908	3.349	3.197	0.764	2.990	4.265	0.331	3.162	3.889
P		0.366	0.001	0.002	0.446	0.003	<0.001	0.741	0.002	<0.001

^bP<0.01, 与对照组相比; ^dP<0.01, 与治疗前相比。IL-6: 白介素6; IL-17: 白介素17; TNF-α: 肿瘤坏死因子α。

比较采用配对t检验。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗效果对比 治疗8 wk后, 研究组总有效率为93.75%, 对照组为81.25%, 组间比较研究组高于对照组(P<0.05)。见表2。

2.2 两组治疗前后肾功能指标对比 两组治疗前、治疗4 wk、8 wk后外周血Scr、BUN水平、尿液24 h TUP水平对比差异无统计学意义; 两组治疗4 wk、8 wk后外周血Scr、BUN水平、尿液24 h TUP水平低于治疗前(P<0.05)。见表3。

2.3 两组治疗前后炎症因子对比 两组治疗前血清IL-6、IL-17、TNF-α水平对比差异无统计学意义; 治疗4 wk、8 wk后, 两组血清IL-6、IL-17、TNF-α水平低于治疗前, 且研究组低于对照组(P<0.05)。见表4。

2.4 两组治疗前后典型肠道菌群指标对比 两组治疗

前、治疗4 wk、8 wk后肠杆菌、球杆菌、乳杆菌、双歧杆菌菌落数对比差异无统计学意义; 两组治疗4 wk、8 wk后肠杆菌、球杆菌菌落数小于治疗前, 乳杆菌、双歧杆菌菌落数大于治疗前(P<0.05)。见表5。

2.5 两组治疗期间不良反应对比 治疗期间, 研究组不良反应发生率为10.94%, 对照组为6.25%, 组间比较差异无统计学意义。见表6。且两组不良反应均为轻微反应, 未经干预自动消失, 未对治疗造成明显影响。

3 讨论

目前, 他克莫司胶囊广泛应用NS治疗中, 他克莫司胶囊能明显改善NS患者肾功能及微循环状态, 是治疗NS的安全有效药物^[12]。Huang等^[13]报道指出, 他克莫司胶囊可作为难治性NS的一线免疫抑制剂, 在改善患者肾功能方面具有良好效果。由于慢性肾脏疾病可引起肠道菌群紊乱, 而益生菌被证实能通过调节肠道菌群改善胃肠道功

表 5 两组治疗前后典型肠道菌群指标对比(mean ± SD, lgN/g湿便)

组别	n	肠杆菌			球杆菌			乳杆菌			双歧杆菌		
		治疗前	治疗4wk后	治疗8wk后	治疗前	治疗4wk后	治疗8wk后	治疗前	治疗4wk后	治疗8wk后	治疗前	治疗4wk后	治疗8wk后
研究组	64	11.07 ± 1.14	9.21 ± 0.96 ^b	8.65 ± 0.92 ^b	8.24 ± 1.05	7.87 ± 0.91 ^a	7.63 ± 0.85 ^b	5.98 ± 0.97	7.65 ± 0.90 ^b	7.94 ± 0.85	6.88 ± 0.92	8.67 ± 0.90 ^b	8.94 ± 0.88 ^b
对照组	64	10.85 ± 1.09	9.43 ± 0.98 ^b	8.87 ± 0.95 ^b	8.31 ± 1.02	7.90 ± 0.94 ^a	7.86 ± 0.89 ^b	6.17 ± 0.99	7.52 ± 0.89 ^b	7.78 ± 0.87 ^b	7.01 ± 0.95	8.49 ± 0.92 ^b	8.72 ± 0.91 ^b
t		1.116	1.283	1.331	0.383	0.183	1.495	1.097	0.822	1.052	0.786	1.119	1.390
P		0.267	0.202	0.186	0.703	0.855	0.137	0.275	0.413	0.295	0.433	0.265	0.167

^aP<0.05, ^bP<0.01, 与治疗前相比.

表 6 两组治疗期间不良反应对比[n(%)]

组别	n	口干	皮疹	倦怠	头晕	血糖升高	合计
研究组	64	2(3.13)	1(1.56)	1(1.56)	2(3.13)	1(1.56)	7(10.94)
对照组	64	2(3.13)	0(0.00)	1(1.56)	1(1.56)	0(0.00)	4(6.25)
χ ²							0.895
P							0.344

能^[14,15]. 因此, 本研究将他克莫司胶囊联合益生菌作为NS继发胃肠功能紊乱患者的常规治疗方案. 结果显示, 他克莫司胶囊联合益生菌治疗能明显下调NS继发胃肠功能紊乱患者外周血Scr、BUN及尿液24 h TUP水平, 且能减少球杆菌、肠杆菌菌落数, 增加乳杆菌、双歧杆菌菌落数. 说明他克莫司胶囊联合益生菌治疗在改善患者肾功能及典型肠道菌群指标方面具有良好效果, 肾功能改善能减轻机体内毒素排泄障碍, 降低内毒素对胃肠功能紊乱的影响, 而典型肠道菌群指标改善能提高肠道免疫功能, 发挥修复肠道溃疡、改善肠道黏膜屏障功能的作用, 从而改善胃肠激素分泌, 减轻患者胃肠功能紊乱症状. 但他克莫司胶囊联合益生菌治疗NS继发胃肠功能紊乱的整体效果仍不尽理想, 总有效率仅为81.25%, 仍有待提高空间, 需联合其他药物治疗.

临床上治疗胃肠功能紊乱的其他常用药物包括抑酸药、促动力药、胃黏膜保护剂等, 其中莫沙必利是一种促动力药, 临床多将莫沙必利用于治疗功能性消化不良等消化道疾病, 也可应用反流性食管炎、2型糖尿病并发胃肠功能紊乱的治疗, 治疗效果良好^[16,17]. 但莫沙必利治疗NS继发胃肠功能紊乱的疗效鲜有研究报道, 为填补此方面的空白, 本研究在NS继发胃肠功能紊乱患者他克莫司胶囊联合益生菌治疗基础上加用莫沙必利, 结果显示, 加用莫沙必利能明显提高治疗效果. 说明加用莫沙必利能更有效改善治疗NS继发胃肠功能紊乱患者的效果. 分析其原因在于, 莫沙必利能通过促进乙酰胆碱释放刺激胃肠道, 发挥促动力的作用, 可加速胃排空, 进一步改善胃肠道症状, 提高治疗效果^[18]. 董丽娟等研究

显示, 莫沙必利能促进患者胃排空功能, 有效减轻患者胃肠道症状^[19]. 杨艳等报道指出, 加用莫沙必利能进一步减轻难治性胃食管反流病患者临床症状, 显著提升临床疗效^[20]. 支持本研究结果结论. 莫沙必利联合他克莫司胶囊、益生菌能发挥协同作用, 显著改善患者胃肠道功能, 明显提高治疗效果.

此外, 本研究采用血清IL-6、IL-17、TNF-α水平评估患者炎症反应程度, 结果显示, 与他克莫司胶囊联合益生菌治疗比较, 加用莫沙必利能进一步下调血清IL-6、IL-17、TNF-α水平. IL-6、IL-17、TNF-α是评估炎症反应的常用指标, 随着机体炎症反应的加重, 血清IL-6、IL-17、TNF-α水平逐渐升高. 且有报道指出慢性肾脏疾病胃肠功能紊乱患者存在不同程度炎症反应, 刺激多种炎症因子大量释放, 导致血清IL-6、TNF-α水平明显升高, 而炎症因子可刺激肾功能损害加重, 导致病情进展^[21]. 说明加用莫沙必利在降低炎症反应方面具有明显优势, 这可能与其能更有效缓解患者胃肠道症状有关, 有助于减轻局部炎症反应. 且加用莫沙必利不会明显增加不良反应发生率, 是一种安全可靠的治疗方案.

4 结论

综上所述, NS继发胃肠功能紊乱患者他克莫司胶囊联合益生菌治疗基础上加用莫沙必利, 能有效改善患者肾功能、典型肠道菌群指标, 且能更有效减轻炎症反应, 提高疗效, 安全可靠. 但本研究存在样本量较少的不足, 导致研究结果可能存在一定误差, 一定程度上限制了研究结果的泛化, 未来仍需通过多中心、大样本研究进一步

深入探讨.

文章亮点

实验背景

支持本研究结果结论. 莫沙必利联合他克莫司胶囊、益生菌能发挥协同作用, 显著改善患者胃肠道功能, 明显提高治疗效果.

实验动机

在成年人中, 肾病综合征(nephrotic syndrome, NS)主要由糖尿病肾病、膜性肾病等引起, 随着病情加重可进展为肾衰竭, 威胁患者生命健康.

实验目标

本研究创新性探究莫沙必利联合他克莫司胶囊治疗NS继发胃肠功能紊乱效果及对胃肠激素、肾功能的影响, 以期为临床治疗本病提供重要参考.

实验方法

选取2021-05/2023-05我院128例NS继发胃肠功能紊乱患者, 随机分为对照组、研究组, 每组64例. 两组均给予控制饮食、运动干预, 并给他克莫司胶囊, 于此基础上, 给予对照组益生菌治疗, 给予研究组莫沙必利+益生菌治疗, 连续治疗8 wk.

实验结果

研究组总有效率(93.75% vs 81.25%)高于对照组($P<0.05$); 两组治疗4 wk、8 wk后外周血血肌酐、血尿素氮水平、尿液24 h 蛋白尿定量水平低于治疗前($P<0.05$); 研究组治疗4 wk、8 wk后血清白介素(interleukin, IL)-6、IL-17、肿瘤坏死因子水平低于对照组($P<0.05$); 两组治疗4 wk、8 wk后肠杆菌、球杆菌菌落数小于治疗前, 乳杆菌、双歧杆菌菌落数大于治疗前($P<0.05$); 研究组不良反应发生率(10.94% vs 6.25%)与对照组对比差异无统计学意义.

实验结论

莫沙必利联合他克莫司胶囊治疗NS继发胃肠功能紊乱的效果显著, 能有效改善患者胃肠激素及肾功能, 值得推广应用.

展望前景

NS继发胃肠功能紊乱患者他克莫司胶囊联合益生菌治疗基础上加用莫沙必利, 能有效改善患者肾功能、典型肠道菌群指标, 且能更有效减轻炎症反应, 提高疗效, 安全可靠.

参考文献

- 1 Politano SA, Colbert GB, Hamiduzzaman N. Nephrotic Syndrome. *Prim Care* 2020; 47: 597-613 [PMID: 33121631 DOI: 10.1016/j.pop.2020.08.002]
- 2 Teplan V. [Multimorbidity in nephrotic syndrome]. *Vnitr Lek* 2023; 69: 156-165 [PMID: 37468310 DOI: 10.36290/vnl.2023.028]
- 3 Wada T, Ishimoto T, Nakaya I, Kawaguchi T, Sofue T, Shimizu S, Kurita N, Sasaki S, Nishiwaki H, Koizumi M, Saito S, Nishibori N, Oe Y, Yoshida M, Miyaoka Y, Akiyama S, Itano Y, Okazaki M, Ozeki T, Ichikawa D, Oguchi H, Kohsaka S, Kosaka S, Kataoka Y, Shima H, Shirai S, Sugiyama K, Suzuki T, Son D, Tanaka T, Nango E, Niihata K, Nishijima Y, Nozu K, Hasegawa M, Miyata R, Yazawa M, Yamamoto Y, Yamamoto R, Shibagaki Y, Furuichi K, Okada H, Narita I; Committee of Clinical Practical Guideline for Nephrotic Syndrome 2020. A digest of the Evidence-Based Clinical Practice Guideline for Nephrotic Syndrome 2020. *Clin Exp Nephrol* 2021; 25: 1277-1285 [PMID: 34564793 DOI: 10.1007/s10157-021-02098-5]
- 4 郭弋凡, 赵文景, 王梦迪, 刘志强, 王玉锋, 王亚伟, 沈晓琼, 董晋舟. 慢性肾衰竭胃肠功能紊乱的发病机制及中医药治疗进展. *中国中西医结合肾病杂志* 2020; 21: 1025-1028
- 5 Liao M, Wang M, Zhu X, Zhao L, Zhao M. Tacrolimus Population Pharmacokinetic Model in Adult Chinese Patients with Nephrotic Syndrome and Dosing Regimen Identification Using Monte Carlo Simulations. *Ther Drug Monit* 2022; 44: 615-624 [PMID: 36101928 DOI: 10.1097/FTD.0000000000001008]
- 6 张宇. 联合应用他克莫司与吗替麦考酚酯治疗成人难治性肾病综合征的临床观察. *中国冶金工业医学杂志* 2021; 38: 578-579 [DOI: 10.13586/j.cnki.yjyx.1984.2021.05.079]
- 7 Mao C, Wu X, Pu Z, Chen D, Pu Y, Peng A. Effects of mosapride combined with rabeprazole on symptom scores and inflammatory factors in elderly patients with reflux esophagitis. *Minerva Gastroenterol (Torino)* 2023; 69: 149-151 [PMID: 36149334 DOI: 10.23736/S2724-5985.22.03248-X]
- 8 Nishizawa T, Mori K, Yoshida S, Ebinuma H, Toyoshima O, Suzuki H. Additional Mosapride to Proton Pump Inhibitor for Gastroesophageal Reflux Disease: A Meta-Analysis. *J Clin Med* 2020; 9 [PMID: 32825721 DOI: 10.3390/jcm9092705]
- 9 葛均波, 徐永健. 内科学. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 369-378
- 10 罗马委员会. 功能性胃肠病罗马Ⅲ诊断标准. *胃肠病学* 2006; 11: 761-765 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2006.12.017]
- 11 中国康复医学会肾脏病康复专业委员会; 中关村肾病血液净化创新技术联盟肾康复专业委员会; 中国医师协会康复医师分会肾康复专业委员会. 慢性肾脏病患者功能评估及康复服务规范. *中华全科医学* 2021; 19: 1983-1988 [DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.002217]
- 12 贾倩倩, 梁燕, 程静茹. 百令胶囊联合他克莫司胶囊对肾病综合征患者肾功能及微循环状态的影响. *世界中西医结合杂志* 2021; 16: 1349-1352 [DOI: 10.13935/j.cnki.sjzx.210735]
- 13 Huang Q, Lin X, Wang Y, Chen X, Zheng W, Zhong X, Shang D, Huang M, Gao X, Deng H, Li J, Zeng F, Mo X. Tacrolimus pharmacokinetics in pediatric nephrotic syndrome: A combination of population pharmacokinetic modelling and machine learning approaches to improve individual prediction. *Front Pharmacol* 2022; 13: 942129 [PMID: 36457704 DOI: 10.3389/fphar.2022.942129]
- 14 Bhargava S, Merckelbach E, Noels H, Vohra A, Jankowski J. Homeostasis in the Gut Microbiota in Chronic Kidney Disease. *Toxins (Basel)* 2022; 14 [PMID: 36287917 DOI: 10.3390/toxins14100648]
- 15 Li L, Liu T, Gu Y, Wang X, Xie R, Sun Y, Wang B, Cao H. Regulation of gut microbiota-bile acids axis by probiotics in inflammatory bowel disease. *Front Immunol* 2022; 13: 974305 [PMID: 36211363 DOI: 10.3389/fimmu.2022.974305]
- 16 刘邓生. 雷贝拉唑加莫沙必利治疗反流性食管炎患者的效果及对胃分泌功能、不良反应的影响. *中国医学创新* 2023; 20: 53-56

- [DOI: 10.3969/j.issn.1674-4985.2023.06.013]
- 17 韩洁, 孙茜, 张伟, 许婧, 曹宁, 彭丽雅. 莫沙必利联合阿格列汀对2型糖尿病合并胃肠功能紊乱的疗效. 现代消化及介入诊疗 2020; 25: 1217-1220 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2020.09.019]
- 18 王晓峰. 酪酸梭菌和莫沙必利治疗功能性消化不良对患者胃肠功能恢复的作用研究. 中国药物与临床 2020; 20: 2033-2034 [DOI: 10.11655/zgywylc2020.12.055]
- 19 董丽娟, 贺继东, 赵文亭, 刘霞. 莫沙必利联合氟哌噻吨美利曲辛治疗功能性消化不良对患者近端胃舒张及胃排空功能影响分析. 临床误诊误治 2020; 33: 48-52 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2020.03.012]
- 20 杨艳, 张艇, 张芳旭, 张哲铭, 孔帅. 莫沙必利片联合奥美拉唑镁肠溶片治疗质子泵抑制药-难治性胃食管反流病患者的临床研究. 中国临床药理学杂志 2021; 37: 2875-2877 [DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2021.21.003]
- 21 刘慧, 米杰, 修方睿, 于琳琳, 丁彦敏, 苏珊珊. 不同Hp感染情况的慢性肾脏病胃肠功能紊乱患者血清TNF- α 、IL-6水平观察. 山东医药 2021; 61: 68-71 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2021.20.017]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

本刊讯 本刊正文标题层次为 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空 1 格写标题; 2 级标题后空 1 格接正文. 以下逐条陈述: (1) 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系. (2) 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可. (3) 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论. (4) 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述. 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: ...; B: ...; C: ...; D: ...; E: ...; F: ...; G: ... 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用: $^aP<0.05$, $^bP<0.01$ ($P>0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 P 值, 则 $^cP<0.05$, $^dP<0.01$; 第3套为 $^eP<0.05$, $^fP<0.01$. 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.

代偿期肝硬化和失代偿期肝硬化患者血小板计数与功能的差异对比分析

李 婷, 张 萌, 吴姣姣, 刘子涵, 李亚萍, 党双锁

李婷, 张萌, 吴姣姣, 刘子涵, 李亚萍, 党双锁, 西安交通大学第二附属医院感染科 陕西省西安市 710004

李婷, 硕士, 主要从事肝硬化基础及临床相关研究.

基金项目: 陕西省自然科学基金研究计划一般项目(青年项目), No. 2022JQ-916; 西安交通大学医学“基础-临床”融合创新项目, No. YXJLRH2022067; 2024年国家级大学生创新训练项目, No. 202411840040.

作者贡献分布: 课题设计由李婷、张萌、李亚萍、党双锁共同完成; 研究过程由张萌、吴姣姣、刘子涵、李亚萍共同完成; 数据分析由李婷完成; 论文写作由李婷完成.

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

收稿日期: 2024-10-31

修回日期: 2024-11-26

接受日期: 2024-12-17

在线出版日期: 2024-12-28

Comparative analysis of platelet count and function in patients with compensated and decompensated liver cirrhosis

Ting Li, Meng Zhang, Jiao-Jiao Wu, Zi-Han Liu, Ya-Ping Li, Shuang-Suo Dang

Ting Li, Meng Zhang, Jiao-Jiao Wu, Zi-Han Liu, Ya-Ping Li, Shuang-Suo Dang, Department of Infectious Diseases, Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Supported by: Shaanxi Provincial Natural Science Basic Research Program Funding Project, No. 2022JQ-916; Xi'an Jiaotong University "Basic-Clinical" Fusion Innovation Project, No. YXJLRH2022067; National Innovative Training Program For College Students In 2024, No. 202411840040.

Corresponding author: Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong

University, No. 157 Xiwu Road, Xincheng District, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China. dang212@126.com

Received: 2024-10-31

Revised: 2024-11-26

Accepted: 2024-12-17

Published online: 2024-12-28

Abstract BACKGROUND

In cirrhosis, both platelet count and function change. It remains unclear if there are differences in platelet count and function changes among patients with cirrhosis at different stages, and the relationship between the two changes is worthy of further investigation.

AIM

To investigate the difference in platelet count and function in patients with compensated and decompensated cirrhosis.

METHODS

One hundred and fifty patients with cirrhosis admitted to the Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University from January 2023 to December 2023 were included in this study. Their clinical data were collected and thromboelastography was used to detect platelet aggregation in peripheral blood. The difference in platelet count and function between patients with compensated cirrhosis and decompensated cirrhosis was compared, and the correlation between platelet count and function and liver function was assessed.

RESULTS

The platelet count $[(137.30 \pm 63.40) \times 10^9/L$ vs $(79.69 \pm 43.80) \times 10^9/L$, $P < 0.001$] and maximum amplitude (MA) $[(51.67 \pm 6.61) \text{ mm}$ vs $(45.68 \pm 9.40) \text{ mm}$, $P < 0.001$] values of patients with decompensated cirrhosis were significantly lower than

those of patients with compensated cirrhosis. Compared with patients without hypersplenism, patients with hypersplenism had lower MA values $[(53.59 \pm 5.70) \times 10^9/L \text{ vs } (45.92 \pm 9.02) \times 10^9/L, P < 0.01]$ and higher mean platelet volume (MPV) $[(10.89 \pm 0.90) \text{ fL vs } (11.91 \pm 1.15) \text{ fL}, P < 0.01]$. The platelet count and MA values were negatively correlated with Child-Pugh score, MELD score, and MELD-NA score. Further analysis of platelet count and function showed that platelet count was positively correlated with MA value ($r = 0.6014, P < 0.001$) and negatively correlated with MPV ($r = -0.4335, P = 0.011$); however, when platelet count was $< 50 \times 10^9/L$, platelet count was not significantly correlated with MA value and MPV value.

CONCLUSION

The platelet count and aggregation function of patients with decompensated cirrhosis are significantly lower than those of patients with compensated cirrhosis, and are closely related to the severity of cirrhosis. When the platelet count is less than $50 \times 10^9/L$, the platelet aggregation function is not consistent with the degree of decrease of platelet count.

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

Key Words: Compensated cirrhosis; Decompensated cirrhosis; Platelet count; Platelet aggregation function

Citation: Li T, Zhang M, Wu JJ, Liu ZH, Li YP, Dang SS. Comparative analysis of platelet count and function in patients with compensated and decompensated liver cirrhosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2024; 32(12): 904-911

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i12/904.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i12.904>

摘要

背景

在肝硬化疾病中, 不仅血小板计数会发生变化, 血小板功能也会随之发生变化. 那么, 在不同时期肝硬化患者中, 血小板计数和血小板功能的变化一样吗? 两者之间的变化有何关系? 这都值得我们进一步探究.

目的

探讨代偿期与失代偿期肝硬化患者血小板计数与功能的差异.

方法

研究纳入2023-01/2023-12于西安交通大学第二附属医院感染科住院治疗的肝硬化患者150例, 收集其临床资料, 并采用血栓弹力图检测外周血的血小板聚集功能. 比较代偿期肝硬化与失代偿期肝硬化患者血小板计数及功能的差异, 进一步评估血小板计数和功能变化与肝功能的相关性.

结果

失代偿期肝硬化患者的血小板计数 $[(137.30 \pm 63.40) \times 10^9/L \text{ vs } (79.69 \pm 43.80) \times 10^9/L, P < 0.001]$ 以及凝血最大振幅(maximum amplitude, MA)值 $[(51.67 \pm 6.61) \text{ mm vs } (45.68 \pm 9.40) \text{ mm}, P < 0.001]$ 低于代偿期肝硬化患者. 同时, 我们分析发现, 与没有脾功能亢进患者相比, 有脾功能亢进患者的最大振幅(maximum amplitude, MA)值较低 $[(53.59 \pm 5.70) \times 10^9/L \text{ vs } (45.92 \pm 9.02) \times 10^9/L, P < 0.01]$, 平均血小板体积(mean platelet volume, MPV)较高 $[(10.89 \pm 0.90) \text{ fL vs } (11.91 \pm 1.15) \text{ fL}, P < 0.01]$. 而血小板计数、MA值与Child评分、Meld评分以及Meld-Na评分呈负相关. 进一步分析血小板计数与血小板功能发现, 血小板计数与MA值($r = 0.6014, P < 0.001$)呈正相关, 与MPV($r = -0.4335, P = 0.011$)呈负相关, 而当血小板计数 $< 50 \times 10^9/L$ 时, 血小板计数与MA值及MPV均无显著相关性.

结论

随着血小板计数与血小板聚集功能的下降、血小板活化能力的提升, 肝硬化患者病情呈进行性加重. 然而当我们对血小板计数进行分层分析时, 发现当血小板计数降至 $< 50 \times 10^9/L$ 时, 血小板聚集功能以及血小板的活化能力与其并不呈现一致性, 可能有某种代偿机制参与其中.

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

关键词: 代偿期肝硬化; 失代偿期肝硬化; 血小板计数; 血小板聚集功能

核心提要: 失代偿期肝硬化患者的血小板计数及血小板聚集功能较代偿期肝硬化是显著下降的, 且与肝硬化疾病的严重程度密切相关, 当血小板计数降至 $< 50 \times 10^9/L$ 时, 血小板聚集功能并未随血小板计数的下降呈进行性下降.

文献来源: 李婷, 张萌, 吴姣姣, 刘子涵, 李亚萍, 党双锁. 代偿期肝硬化和失代偿期肝硬化患者血小板计数与功能的差异对比分析. *世界华人消化杂志* 2024; 32(12): 904-911

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i12/904.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i12.904>

0 引言

血小板减少症在慢性肝病中的发生率约为6%, 而在肝硬化中的发生率可高达78%^[1]. 随着肝脏疾病的进展, 血小板计数可能呈进行性下降. 血小板在肝硬化疾病的发生和发展过程中发挥着重要作用, 而肝硬化患者不仅存

在血小板计数的变化, 其血小板功能也会随之发生改变。因此, 在临床实践中, 我们应重视血小板功能在肝硬化患者中的变化。血栓弹力图采用全血直接进行血小板聚集功能的检测, 相比其他血小板聚集功能检测方法, 血栓弹力图更为快捷和精确, 能够体现血小板与凝血系统间的相互联系与作用, 是整体评价凝血功能的一个敏感指标^[2]。本研究旨在通过血栓弹力图检测外周凝血功能的变化, 结合临床资料分析比较代偿期与失代偿期肝硬化患者的血小板功能差异。

1 材料和方法

1.1 材料 选择2023-01/2023-12于西安交通大学第二附属医院住院的肝硬化患者203例, 按照入组和排除标准严格筛选, 最终纳入150例肝硬化患者。本研究已通过西安交通大学第二附属医院伦理委员会审批, 伦理批号2023408。

纳入标准: 符合《肝硬化诊治指南(2019版)》中肝硬化诊断标准。排除标准: 存在下列任意一项者予以排除。(1)合并严重的冠心病、心功能、肾功能衰竭的患者;(2)脾脏已切除的患者;(3)合并有血液系统疾病所致血小板计数及功能异常者;(4)合并有严重感染者;(5)急性上消化道出血患者;(6)合并有神经、精神疾患而无法合作或不愿合作者;(7)妊娠、哺乳期妇女或近期有生育计划者;(8)合并有任何肿瘤;(9)入选后无法同意者;(10)临床资料不全。

1.2 方法

1.2.1 代偿期肝硬化的诊断依据(下列四条之一): (1)组织学符合肝硬化诊断;(2)内镜显示食管胃静脉曲张或消化道异位静脉曲张, 除外非肝硬化性门静脉高压;(3)B超、LSM或CT等影像学检查提示肝硬化或门静脉高压特征: 如脾大、门静脉 ≥ 1.3 cm, LSM测定符合不同病因的肝硬化诊断界值;(4)无组织学、内镜或影像学检查者, 以下检查指标异常提示存在肝硬化(需符合4条中2条): ①血小板计数(platelet count, PLT) $< 100 \times 10^9/L$, 且无其他原因可以解释。②血清白蛋白 < 35 g/L, 排除营养不良或肾脏疾病等其他原因。③标准化比值(normalized ratio, INR) > 1.3 或凝血酶原时间(prothrombin time, PT)延长(停用溶栓或抗凝药7 d以上)。④谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)/PLT比率指数(aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index, APRI): 成人APRI评分 > 2 。

需注意降酶药物等因素对APRI的影响。失代偿期肝硬化的诊断依据在肝硬化基础上, 出现门静脉高压并发症和(或)肝功能减退。(1)具备肝硬化的诊断依据;(2)出现门静脉高压相关并发症: 如腹水、食管胃静脉曲张破裂

出血、脓毒症、肝性脑病、肝肾综合征等。

1.2.2 检测与检查: 收集资料包括性别、年龄、现病史、并发症(有无腹水、肝性脑病、消化道出血等)以及实验室检查, 包括血常规(白细胞计数、血小板计数等)、凝血功能(PT、凝血酶原活动度、INR)、各项生化指标[总胆红素、ALT、AST、 γ -转氨酶、碱性磷酸酶、白蛋白、肌酐、血钠(Na^+)等]、血栓弹力图[R时间、K时间、最大振幅(maximum amplitude, MA)等]等。评价指标: Child-Pugh分级评级方法: 将5个指标(肝性脑病、腹水、血清胆红素、白蛋白、凝血酶原时间)进行分层, 每个指标的评分进行相加。总分5-6分为A级, 7-9分为B级, 10-15分为C级。终末期肝病模型(end-stage liver disease model, MELD)评分的计算公式: $MELD = 3.78 \times \ln[\text{总胆红素}(\text{mg/dL})] + 11.2 \times \ln[\text{INR}] + 9.57 \times \ln[\text{肌酐}(\text{mg/dL})] + 6.43 \times \text{病因}(\text{胆汁性或酒精性}0, \text{其他}1)$ 。MELD-Na评分 = MELD + $1.59 \times (135 - Na)$, 公式中血清 Na^+ 水平 > 135 mmol/L者按135 mmol/L计算, 血清 Na^+ 水平 < 120 mmol/L者按120 mmol/L计算, $120 \text{ mmol/L} \leq \text{血清}Na^+ \text{水平} \leq 135 \text{ mmol/L}$ 者按照具体数值计算。

统计学处理 应用SPSS 22.0和GraphPad Prism 8.0.1软件进行统计学分析。根据Kolmogorov-Smirnov检验分析数据分布, 对符合正态分布的连续性变量表示为平均值 $\pm$ 标准差, 非正态分布数据表示为中位数, 分类变量表示为率。连续性变量采用单因素或独立样本 t 检验, 非正态分布数据采用Mann-Whitney U 检验, 分类资料采用 χ^2 检验或Fisher精确检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 本研究共纳入150例肝硬化患者(筛选流程图如图1), 其中男性92(61.3%)例, 女性58(38.7%)例; 平均年龄为 55.90 ± 11.32 岁, 病因学方面, 其中乙型肝炎肝硬化68(45.3%)例, 丙型肝炎肝硬化32(21.3%)例, 自身免疫性肝炎肝硬化21(14.0%)例, 酒精性肝硬化13(8.7%)例, 不明原因肝硬化16(10.7%)例。其中, 既往曾有上消化道出血的患者有15(10.0%)例, 合并有肝性脑病的患者有13(8.7%)例, 合并有腹水的患者有13(8.7%)例, 合并有门静脉血栓的患者有2(2.0%)例。

2.2 肝硬化患者血小板计数和功能差异 对肝硬化患者进行分析, 将其分为代偿期肝硬化组和失代偿期肝硬化组, 对比两组血小板相关参数, 结果如表1。同时, 对于代偿期肝硬化, 我们从病因学方面分析血小板参数相关差异, 发现乙型肝炎肝硬化患者和非乙型肝炎肝硬化在血小板计数、平均血小板体积(mean platelet volume, MPV)、

表 1 代偿期肝硬化和失代偿期肝硬化患者血小板相关参数比较

项目	代偿期肝硬化(<i>n</i> = 56)	失代偿期肝硬化(<i>n</i> = 94)	<i>P</i> 值
年龄(岁)	55.82 ± 12.07	55.95 ± 10.91	0.948
白细胞计数($\times 10^9/L$)	4.52 ± 1.62	3.61 ± 1.83	0.002
血小板计数($\times 10^9/L$)	137.30 ± 63.40	79.69 ± 43.80	<0.001
平均血小板体积(fL)	11.38 ± 1.23	11.77 ± 1.11	0.060
大血小板比例(%)	35.05 ± 10.60	41.54 ± 28.57	0.111
血小板比容(%)	0.150 ± 0.067	0.100 ± 0.049	<0.001
血小板体积分布宽度(%)	14.24 ± 3.75	15.40 ± 4.66	0.129
MA值(mm)	51.67 ± 6.61	45.68 ± 9.40	<0.001
R时间(min)	5.22 ± 1.94	5.12 ± 1.31	0.687
K时间(min)	2.75 ± 1.24	3.82 ± 3.53	0.031
Angle角	58.02 ± 9.63	55.56 ± 11.29	0.176
LY30	0.79 ± 1.20	0.59 ± 0.86	0.239

MA值: 最大振幅值; R时间: 反应时间; K时间: 凝固时间; Angle角: 凝固角; LY30: 纤溶活性。

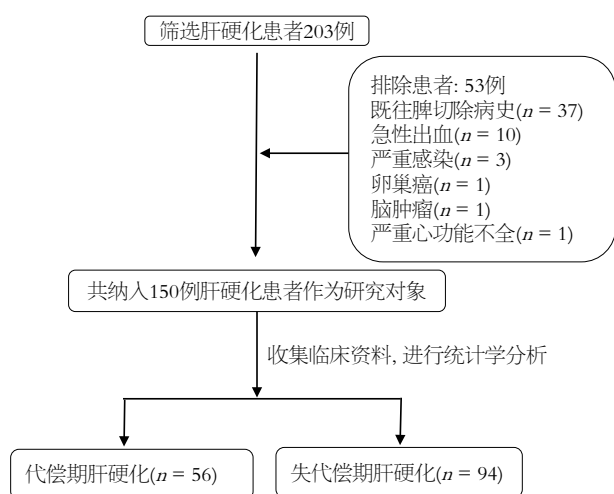


图 1 筛选流程图。

大血小板比例、血小板比容、血小板体积分布宽度和MA值均无显著差异。对于失代偿期肝硬化, 我们发现乙型肝炎肝硬化患者的MA值低于非乙型肝炎肝硬化的MA值 $[(41.81 \pm 8.27) \text{ mm vs } (48.30 \pm 9.28) \text{ mm}, (P = 0.001)]$, 而两组在血小板计数、MPV、大血小板比例、血小板比容和血小板体积分布宽度之间无显著差异。

2.3 脾功能亢进与血小板功能关系 因肝硬化患者的失代偿与脾亢程度并不一致, 我们分析对比了脾功能亢进与血小板肝功能的的关系, 发现与没有脾功能亢进患者相比, 有脾功能亢进患者的MA值较低 $[(53.59 \pm 5.70) \times 10^9/L \text{ vs } (45.92 \pm 9.02) \times 10^9/L, P < 0.01]$, MPV较高 $[(10.89 \pm 0.90) \text{ fL vs } (11.91 \pm 1.15) \text{ fL}, P < 0.01]$ (如图2)。

2.4 肝硬化患者血小板相关参数之间的关系 我们进一步分析肝硬化患者血小板相关参数之间的关系, 结果显示, 血小板计数与MA值呈显著正相关($r = 0.6014$,

$P < 0.001$)、与血小板比容也呈显著正相关($r = 0.692$, $P < 0.001$); 而与MPV($r = -0.4335$, $P = 0.011$)及血小板体积分布宽度($r = -0.2210$, $P = 0.010$)呈显著负相关。

根据血小板计数对患者进行分层, 分为血小板计数 $>100 \times 10^9/L$ 组、血小板计数 $75-100 \times 10^9/L$ 组, 血小板计数 $50-75 \times 10^9/L$ 组及血小板计数 $<50 \times 10^9/L$ 组, 分析不同分层下, 血小板相关参数之间的差异(如表2)及相关性。在血小板计数 $<50 \times 10^9/L$ 组中, 血小板计数与MA值呈正相关, 与MPV、大血小板比例呈负相关, 与血小板体积分布宽度及血小板比容之间呈正相关, 但均无显著统计学相关性。在血小板计数 $\geq 50 \times 10^9/L$ 组中, 血小板计数与MA值($r = 0.4880$, $P < 0.001$)、血小板比容($r = 0.660$, $P < 0.001$)呈正相关, 与MPV($r = -0.4629$, $P < 0.001$)、血小板体积分布宽度($r = -0.2402$, $P = 0.009$)呈显著负相关。

2.5 血小板相关参数与肝功能之间的关系 同时, 我们

表 2 不同血小板计数分层下血小板相关参数比较

项目	>100 × 10 ⁹ /L组(n = 53)	75–100 × 10 ⁹ /L组(n = 41)	50–75 × 10 ⁹ /L组(n = 34)	<50 × 10 ⁹ /L组(n = 22)	P值
平均血小板体积(fL)	10.95 ± 0.92	12.08 ± 0.98 ^a	12.04 ± 1.17 ^a	11.96 ± 1.42 ^a	<0.001
大血小板比例(%)	32.20 ± 8.30	40.54 ± 8.58	48.81 ± 8.93 ^a	37.68 ± 8.38	0.015
血小板比容(%)	0.180 ± 0.056	0.100 ± 0.018 ^a	0.070 ± 0.016 ^{a,b}	0.050 ± 0.014 ^{a,b}	<0.001
血小板体积分布宽度(%)	13.47 ± 3.61	15.84 ± 3.02 ^a	15.73 ± 4.47 ^a	16.21 ± 7.38 ^a	0.019
MA值(mm)	54.01 ± 6.01	49.43 ± 7.54 ^a	43.57 ± 6.81 ^{a,b}	37.11 ± 6.61 ^{a,b,c}	<0.001

^a*P*<0.05, 与>100 × 10⁹/L组相比; ^b*P*<0.05, 75–100 × 10⁹/L组相比; ^c*P*<0.05, 与50–75 × 10⁹/L组相比. MA值: 最大振幅值.

表 3 肝功能与血小板相关参数的相关性

		血小板计数	平均血小板体积	大血小板比例	血小板比容	血小板体积分布宽度	MA值
Child评分	<i>r</i>	−0.348	0.077	0.075	−0.399	0.152	−0.383
	<i>P</i>	<0.001	0.381	0.393	<0.001	0.081	<0.001
Meld评分	<i>r</i>	−0.270	0.058	0.017	−0.309	0.249	−0.316
	<i>P</i>	0.001	0.506	0.846	<0.001	0.004	<0.001
Meld–Na评分	<i>r</i>	−0.262	0.066	0.020	−0.285	0.215	−0.299
	<i>P</i>	0.001	0.453	0.824	<0.001	0.013	<0.001

MA值: 最大振幅值.

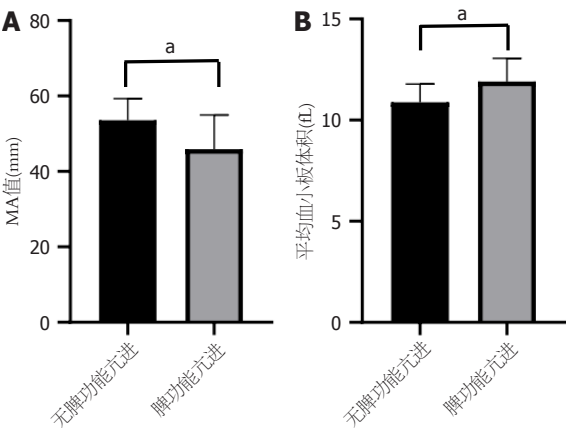


图 2 脾功能亢进与血小板功能关系. A: 脾功能亢进与MA值; B: 脾功能亢进与平均血小板体积. 与无脾功能亢进组相比, ^a*P*<0.01. MA值: 最大振幅值.

分析了血小板相关参数与肝功能的关系(如表3), 结果发现, 随着血小板计数下降, 肝功能均呈现逐渐加重, 血小板计数与Child评分($r = -0.348, P < 0.001$)、Meld评分($r = -0.279, P = 0.001$)及Meld–Na评分($r = -0.262, P = 0.001$)呈负相关. 同时, 随着MA值下降, 肝功能也均呈现逐渐加重, MA值与Child评分($r = -0.383, P < 0.001$)、Meld评分($r = -0.361, P < 0.001$)及Meld–Na评分($r = -0.299, P < 0.001$)呈负相关.

3 讨论

在本研究中, 我们发现失代偿期肝硬化患者的血小

板计数低于代偿期肝硬化[(79.69 ± 43.80) × 10⁹/L vs (137.30 ± 63.40) × 10⁹/L, *P*<0.05], 与既往研究报道^[3]相一致. 既往研究表明^[4–6], 血小板不仅在免疫炎症、宿主防御、血管生成、组织修复和再生等过程中发挥重要作用, 同时血小板对于抑制肝纤维化具有重要作用^[7]. 既往研究表明^[8–10], 谷草转氨酶/血小板指数可作为预测肝纤维化和肝硬化的重要指标, 同时血小板减少程度与食管胃底静脉曲张呈负相关^[11,12]. 我们将血小板计数与肝功能做了相关性分析发现, 血小板计数与Child评分、MELD评分以及MELD–Na评分呈负相关, 提示随着血小板计数的下降, 肝功能呈进行性恶化, 血小板计数与肝

硬化病情严重程度密切相关. 那么血小板计数越低, 是否出血风险就越高? 我们的研究发现, 在肝硬化患者中除血小板计数发生变化外, 血小板的质量也随着血小板的数量在发生变化, 且可能存在一定的代偿能力. 且目前更多的证据证明^[12], 食管胃底静脉曲张出血风险高低与门静脉压力相关, 而不是直接与血小板计数相关.

在肝硬化患者中除血小板数量发生变化外, 其血小板功能随着疾病的进展也在发生变化^[13]. 那么血小板功能的变化在肝硬化疾病中具有哪些重要意义? 我们通过血栓弹力图检测发现失代偿期肝硬化患者的凝血最大振幅(MA值)低于代偿期肝硬化 $[(45.68 \pm 9.40) \text{ mm vs } (51.67 \pm 6.61) \text{ mm}, P < 0.05]$, 没有脾功能亢进患者的MA值高于脾功能亢进患者的 $[(53.59 \pm 5.70) \times 10^9/\text{L vs } (45.92 \pm 9.02) \times 10^9/\text{L}, P < 0.01]$. 同时, 我们将MA值与肝功能做了相关性分析发现, MA值与Child评分、MELD评分以及MELD-Na评分呈负相关. 而血栓弹力图的MA值反应了血小板的聚集功能, 代表了纤维蛋白与血小板通过GP II b/IIIa受体结合后形成的血凝块的最大强度, 我们的研究提示随着血小板聚集功能的下降, 肝功能呈进行性恶化, 同时从侧面也反映了血小板聚集功能与肝硬化病情严重程度密切相关, 血小板聚集功能的下降可能预示着肝硬化疾病的预后不佳, 当然我们也需要更多的数据来证实. 那么血小板计数和血小板聚集功能的下降是否呈现一致性?

因此, 我们对血小板计数进行了分层, 进一步分析了肝硬化患者血小板计数与血小板聚集功能的关系, 我们发现血小板聚集功能随着血小板计数的下降呈进行性下降, 但是我们惊奇的发现, 当血小板计数 $< 50 \times 10^9/\text{L}$ 时, 血小板聚集功能与血小板计数的下降并不呈现一致性. de Oliveira Souza等^[14]对肝硬化血小板减少的患者进行血小板功能评估, 发现尽管患者血小板数量有着不同程度的减少, 但其血小板聚集及粘附功能均未显著降低, 其可能是由于肝硬化机体内高水平的血管性血友病因子(von Willebrand factor, vWF)可弥补血小板减少带来的功能缺失, 通过代偿机制维持血小板的粘附和聚集能力^[15]. 另一个可能的解释是肝硬化状态下血小板聚集受信号分子激活的阈值存在下调, 进而提高了血小板聚集的敏感性, 导致其更“易于”激活. 我们的研究支持这一观点, 即当血小板计数 $\geq 50 \times 10^9/\text{L}$ 时, 血小板计数与血小板聚集功能呈正相关, 而当血小板计数 $< 50 \times 10^9/\text{L}$ 时, 血小板聚集功能与血小板计数的下降并不呈现一致性. 由此推测, 肝硬化患者在血小板计数极低时, 可能通过vWF水平增加以及信号分子激活阈值的下调来维持血小板的聚集功能, 这一推测有待更多实验验证, 也可能解释了肝硬化患者在血小板计数极低时, 并未显著增

加出血风险.

在肝硬化患者中, 不仅血小板的聚集功能在发生变化, 同时血小板的活化功能也在发生的变化. MPV是血细胞分析中的一项重要指标, 可反映血小板大小及活化状态, MPV增加可诱导血小板膜糖蛋白 II b/IIIa和P-选择素的表达及释放, 从而增强血小板的活性. 我们研究发现失代偿期患者的MPV绝对值高于代偿期肝硬化患者 $[(11.38 \pm 1.23) \text{ fL vs } (11.77 \pm 1.11) \text{ fL}, P > 0.05]$, 既往研究发现, MPV与疾病严重程度呈正相关, 我们的研究发现与没有脾功能亢进患者相比, 有脾功能亢进患者MPV较高 $[(10.89 \pm 0.90) \text{ fL vs } (11.91 \pm 1.15) \text{ fL}, P < 0.01]$, 也证实了MPV与疾病严重程度密切相关, 是因为血小板总体激活状态根据细菌易位、感染、肝功能不全、肾功能不全等多种因素持续快速演变^[16-18], 可能进一步影响MPV的结果. 同时, 当我们对血小板计数进行分层时, 发现当血小板计数 $\geq 50 \times 10^9/\text{L}$ 时, 血小板计数与血小板活化功能呈负相关, 而当血小板计数 $< 50 \times 10^9/\text{L}$ 时, 血小板计数与血小板活化功能无显著负相关性. 而在Giannini等^[19]的研究中, 发现在代偿期肝硬化和失代偿肝硬化患者的代表性队列中, MPV值与血小板减少或严重血小板减少的存在无关, 且不受血小板计数影响. 我们的研究表明当血小板计数 $< 50 \times 10^9/\text{L}$ 时, 此时的小血小板活化状态可能更易发生改变, 与肝硬化病情的复杂程度及严重程度变化密切.

4 结论

综上所述, 随着血小板计数与血小板聚集功能的下降、血小板活化能力的提升, 肝硬化患者病情呈进行性加重. 然而当我们对血小板计数进行分层分析时, 发现当血小板计数降至 $< 50 \times 10^9/\text{L}$ 时, 血小板聚集功能以及血小板的活化能力与其并不呈现一致性, 可能有某种代偿机制参与其中. 当前关于肝硬化中血小板功能的研究存在争议, 因为血小板功能的解释受到血小板减少症的挑战. 我们需要更多的临床试验数据加以证明.

文章亮点

实验背景

肝硬化患者常合并有血小板计数减少, 且血小板计数的减少给我们临床工作带来了很大的挑战, 尤其在进行各种有创检查或手术时. 因此我们旨在比较代偿期肝硬化和失代偿期肝硬化患者血小板计数的改变, 以及随之带来的血小板功能的改变, 评估是否存在某种代偿机制而降低血小板计数减少所带来的风险.

实验动机

血栓弹力图在临床中广泛应用, 其最大振幅(maximum

amplitude, MA)值反映了血小板的聚集功能, 以期在肝硬化患者中可以基于血小板计数和血小板功能评估出血风险, 为临床治疗提供指导作用。

实验目标

探究代偿期肝硬化和失代偿期肝硬化血小板计数和血小板功能的变化, 同时分析血小板计数和血小板功能与肝功能的关系, 并分层分析血小板计数和血小板功能的关系。

实验方法

收集代偿期肝硬化患者56例, 失代偿期肝硬化患者94例, 收集其临床资料, 并采用血栓弹力图检测外周血的血小板聚集功能。比较代偿期肝硬化与失代偿期肝硬化患者血小板计数及功能的差异, 进一步评估血小板计数和功能变化与肝功能的相关性。

实验结果

结果发现, 失代偿期肝硬化患者的血小板计数以及凝血MA值低于代偿期肝硬化患者。与没有脾功能亢进患者相比, 有脾功能亢进患者的MA值较低, 而平均血小板体积(mean platelet volume, MPV)较高。而当血小板计数及MA值越低, Child评分、Meld评分以及Meld-Na评分越高。我们对血小板计数进行分层分析发现, 血小板计数 $>50 \times 10^9/L$ 时, 血小板计数与MA值呈正相关, 与MPV呈负相关, 而当血小板计数 $<50 \times 10^9/L$ 时, 血小板计数与MA值及MPV均无显著相关性。

实验结论

随着血小板计数与血小板聚集功能的下降、血小板活化能力的提升, 肝功能呈进行性恶化。当我们对血小板计数进行分层分析时, 发现血小板计数 $>50 \times 10^9/L$ 时, 血小板计数与MA值呈正相关, 与MPV呈负相关, 而当血小板计数降至 $<50 \times 10^9/L$ 时, 血小板聚集功能以及血小板的活化能力与其并不呈现一致性。

展望前景

我们的研究发现当血小板计数降至 $<50 \times 10^9/L$ 时, 血小板聚集功能以及血小板的活化能力与其并不呈现一致性, 未来我们将收集更多的临床数据来对其进行验证, 并拟证实其存在的某种代偿机制对于疾病预后的影响。

5 参考文献

- 1 钱建丹, 姚甜甜, 王艳, 王贵强. 慢性肝病相关血小板减少症管理策略. 中华肝脏病杂志 2021; 29: 896-899 [DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20200609-00304]
- 2 于茜, 王凡, 刘宏斌. 血小板功能评价方法. 中华老年多器官疾病杂志 2016; 15: 868-872 [DOI: 10.11915/j.jissn.1671-5403.2016.11.209]

- 3 Yoshida M, Tateishi R, Hiroi S, Fujiwara M, Kitanishi Y, Iwasaki K, Takeshima T, Igarashi A. Changes in Platelet Counts and Thrombocytopenia Risk in Patients with Chronic Liver Disease with Different Etiologies Using Real-World Japanese Data. *Adv Ther* 2022; 39: 992-1003 [PMID: 34928469 DOI: 10.1007/s12325-021-02008-x]
- 4 Scherlinger M, Richez C, Tsokos GC, Boilard E, Blanco P. The role of platelets in immune-mediated inflammatory diseases. *Nat Rev Immunol* 2023; 23: 495-510 [PMID: 36707719 DOI: 10.1038/s41577-023-00834-4]
- 5 Pircher J, Engelmann B, Massberg S, Schulz C. Platelet-Neutrophil Crosstalk in Atherothrombosis. *Thromb Haemost* 2019; 119: 1274-1282 [PMID: 31254975 DOI: 10.1055/s-0039-1692983]
- 6 Seki E, Schwabe RF. Hepatic inflammation and fibrosis: functional links and key pathways. *Hepatology* 2015; 61: 1066-1079 [PMID: 25066777 DOI: 10.1002/hep.27332]
- 7 Gotlieb N, Schwartz N, Zelber-Sagi S, Chodick G, Shalev V, Shibolet O. Longitudinal decrease in platelet counts as a surrogate marker of liver fibrosis. *World J Gastroenterol* 2020; 26: 5849-5862 [PMID: 33132639 DOI: 10.3748/wjg.v26.i38.5849]
- 8 Dong B, Chen Y, Lyu G, Yang X. Aspartate Aminotransferase to Platelet Ratio Index and Fibrosis-4 Index for Detecting Liver Fibrosis in Patients With Autoimmune Hepatitis: A Meta-Analysis. *Front Immunol* 2022; 13: 892454 [PMID: 35663945 DOI: 10.3389/fimmu.2022.892454]
- 9 Liu K, Huang Z, Yang S, Lin L, Zheng S, Zhang X, Xue Y, Xie W. The Age, Gamma-Glutamyl Transpeptidase and Platelet Index: A Novel Noninvasive Model for Predicting Hepatocellular Carcinoma in Patients with Hepatitis B Virus-Related Liver Cirrhosis. *J Hepatocell Carcinoma* 2022; 9: 1057-1063 [PMID: 36250136 DOI: 10.2147/JHC.S386977]
- 10 Suarez-Quintero CY, Patarroyo Henao O, Muñoz-Velandia O. Concordance between hepatic biopsy and the APRI index (Ast to Platelet Ratio Index) for the diagnosis of cirrhosis in patients with autoimmune liver disease. *Gastroenterol Hepatol* 2021; 44: 465-471 [PMID: 33608136 DOI: 10.1016/j.gastrohep.2020.07.005]
- 11 Liu H, Zhang Q, Gao F, Yu H, Jiang Y, Wang X. Platelet Count/Spleen Thickness Ratio and the Risk of Variceal Bleeding in Cirrhosis With Esophagogastric Varices. *Front Med (Lausanne)* 2022; 9: 870351 [PMID: 35911391 DOI: 10.3389/fmed.2022.870351]
- 12 Rogalski P, Rogalska-Plonska M, Wroblewski E, Kostecka-Roslen I, Dabrowska M, Swidnicka-Siergiejko A, Wasielica-Berger J, Cydzik M, Himle T, Dobrzycki S, Flisiak R, Dabrowski A. Blood platelet function abnormalities in cirrhotic patients with esophageal varices in relation to the variceal bleeding history. *Scand J Gastroenterol* 2019; 54: 311-318 [PMID: 30907172 DOI: 10.1080/00365521.2019.1578822]
- 13 Zanetto A, Campello E, Bulato C, Gavasso S, Farinati F, Russo FP, Tormene D, Burra P, Senzolo M, Simioni P. Increased platelet aggregation in patients with decompensated cirrhosis indicates higher risk of further decompensation and death. *J Hepatol* 2022; 77: 660-669 [PMID: 35364225 DOI: 10.1016/j.jhep.2022.03.009]
- 14 de Oliveira Souza E, D'Amico ÉA, Flores da Rocha TR, Marcondes Ferreira C, Medeiros Batista J, Carneiro D'Albuquerque LA, Carrilho FJ, Queiroz Farias A. Preservation of platelet function in patients with cirrhosis and thrombocytopenia undergoing esophageal variceal ligation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2020; 19: 555-560 [PMID: 31982344 DOI: 10.1016/j.hbpd.2019.12.009]
- 15 Pan J, Wang L, Gao F, An Y, Yin Y, Guo X, Nery FG, Yoshida EM, Qi X. Epidemiology of portal vein thrombosis in liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med* 2022; 104: 21-32 [PMID: 35688747 DOI: 10.1016/j.ejim.2022.05.032]
- 16 Raparelli V, Basili S, Carnevale R, Napoleone L, Del Ben M, Nocella C, Bartimoccia S, Lucidi C, Talerico G, Riggio O, Violi F. Low-grade endotoxemia and platelet activation in cirrhosis. *Hepatology* 2017; 65: 571-581 [PMID: 27641757 DOI: 10.1002/

- hep.28853]
- 17 Zanetto A, Campello E, Bulato C, Gavasso S, Saggiorato G, Shalaby S, Burra P, Angeli P, Senzolo M, Simioni P. Global hemostatic profiling in patients with decompensated cirrhosis and bacterial infections. *JHEP Rep* 2022; 4: 100493 [PMID: 35647501 DOI: 10.1016/j.jhepr.2022.100493]
- 18 Zanetto A, Rinder HM, Campello E, Saggiorato G, Deng Y, Ciarleglio M, Wilson FP, Senzolo M, Gavasso S, Bulato C, Simioni P, Garcia-Tsao G. Acute Kidney Injury in Decompensated Cirrhosis Is Associated With Both Hypo-coagulable and Hyper-coagulable Features. *Hepatology* 2020; 72: 1327-1340 [PMID: 32614088 DOI: 10.1002/hep.31443]
- 19 Giannini EG, Moscatelli A, Brunacci M, Zentilin P, Savarino V. Prognostic role of mean platelet volume in patients with cirrhosis. *Dig Liver Dis* 2016; 48: 409-413 [PMID: 26699823 DOI: 10.1016/j.dld.2015.10.018]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

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

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

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

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

个体化延续性干预模式对肝炎合并脂肪肝患者的护理效果及血脂的影响

沈淼炜, 梁晓洁, 董金玲

沈淼炜, 梁晓洁, 董金玲, 湖州市第一人民医院感染科 浙江省湖州市 313000

沈淼炜, 护师, 研究方向为肝病护理.

作者贡献分布: 此课题由沈淼炜设计; 研究过程由沈淼炜、董金玲操作完成; 数据收集由梁晓洁完成; 数据分析由沈淼炜、董金玲完成; 本论文写作由沈淼炜、梁晓洁、董金玲完成.

通讯作者: 沈淼炜, 护师, 313000, 浙江省湖州市广场后路158号, 湖州市第一人民医院感染科. xuanhujishi2023@126.com

收稿日期: 2024-10-16

修回日期: 2024-11-22

接受日期: 2024-12-17

在线出版日期: 2024-12-28

Effects of individualized continuous intervention on nursing outcomes and blood lipid levels in chronic hepatitis B patients with fatty liver

Miao-Wei Shen, Xiao-Jie Liang, Jin-Ling Dong

Miao-Wei Shen, Xiao-Jie Liang, Jin-Ling Dong, Department of Infectious Diseases, The First People's Hospital of Huzhou, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Miao-Wei Shen, Nurse Practitioner, Department of Infectious Diseases, The First People's Hospital of Huzhou, No. 158 Guangchang Hou Road, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China. xuanhujishi2023@126.com

Received: 2024-10-16

Revised: 2024-11-22

Accepted: 2024-12-17

Published online: 2024-12-28

Abstract

BACKGROUND

Patients with chronic hepatitis B (CHB) complicated with fatty

liver are more likely to develop cirrhosis and hepatocellular carcinoma, and have poor response to conventional antiviral therapy. This study provided comprehensive, long-term, and targeted nursing interventions and psychological counseling for patients undergoing drug therapy, in order to improve treatment compliance.

AIM

To explore the impact of an individualized continuous intervention based on WeChat platform on nursing outcomes and blood lipid levels in CHB patients with fatty liver.

METHODS

Seventy patients with CHB and fatty liver admitted to the First People's Hospital of Huzhou from January 2021 to December 2022 were selected as the research subjects. They were randomly divided into either a control group or a study group using the random number table method, with 35 patients in each group. The control group received routine intervention, while the study group received individualized continuous intervention. Negative emotions, quality of life, and changes in blood lipid levels were compared between the two groups of patients before and after intervention, and their compliance and satisfaction with treatment and nursing were also compared.

RESULTS

The total compliance rate of the study group [97.14% (34/35)] was higher than that of the control group [80% (28/35)] ($\chi^2 = 5.081$, $P < 0.05$). After 3 months of intervention, the study group's Self Rating Anxiety Scale score $[(35.17 \pm 4.16)]$ and Self Rating Depression Scale score $[(46.77 \pm 5.15)]$ were both lower than those of the control group $[(42.77 \pm 3.61)$ and $(56.28 \pm 4.92)]$ ($t = 8.220$ and 7.901 , $P < 0.05$), while the Chronic Liver Disease Questionnaire score $[(180.60 \pm 22.90)]$ was higher than that of the control group $[(163.94 \pm 18.45)]$ ($t = 3.350$, $P < 0.05$). After 3 months of intervention, the triglycerides $[(1.89 \pm 0.47)]$

mmol/L], total cholesterol $[(4.70 \pm 0.88) \text{ mmol/L}]$, and low-density lipoprotein cholesterol $[(2.85 \pm 0.25) \text{ mmol/L}]$ in the study group were all lower than those of the control group $[(2.23 \pm 0.42), (5.36 \pm 0.49), \text{ and } (3.11 \pm 0.39) \text{ mmol/L}]$ ($t = 3.264, 3.942, \text{ and } 3.365, P < 0.05$), while high-density lipoprotein cholesterol $[(1.41 \pm 0.09) \text{ mmol/L}]$ was higher than that of the control group $[(1.25 \pm 0.09) \text{ mmol/L}]$ ($t = 6.854, P < 0.05$). The nursing satisfaction of the study group $[94.28\% (33/35)]$ was higher than that of the control group $[74.28\% (26/35)]$ ($\chi^2 = 5.285, P < 0.05$).

CONCLUSION

The individualized continuous intervention based on WeChat platform can alleviate patients' anxiety, depression, and other negative emotions to a certain extent, improve treatment compliance and blood lipid levels, and enhance nursing satisfaction.

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

Key Words: WeChat; Individualized intervention; Continuous nursing; Chronic hepatitis B virus; Fatty liver; Compliance; Blood lipids

Citation: Shen MW, Liang XJ, Dong JL. Effects of individualized continuous intervention on nursing outcomes and blood lipid levels in chronic hepatitis B patients with fatty liver. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2024; 32(12): 912-918

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i12/912.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i12.912>

摘要

背景

慢性乙型病毒性肝炎(chronic hepatitis B, CHB)合并脂肪肝患者更易诱发肝硬化以及肝细胞癌变, 且对常规抗病毒药物治疗反应较差. 本研究尝试在进行药物治疗的同时给予病人全面、长期、针对性强的护理干预和心理辅导, 以提高治疗依从性.

目的

探究依托微信平台的个体化延续性干预模式对CHB合并脂肪肝患者的护理效果及对血脂变化的影响.

方法

选取湖州市第一人民医院2021-01/2022-12收治的CHB伴脂肪肝患者70例为研究对象, 采用随机数字表法分为对照组和研究组, 每组各35例. 对照组采用常规干预, 研究组采用个体化延续性干预. 比较两组患者干预前后的负性情绪、生活质量和血脂变化, 以及患者对治疗护理的依从性和满意度.

结果

研究组治疗总依从率 $[97.14\% (34/35)]$ 高于对照组 $[80\% (28/35)]$ ($\chi^2 = 5.081, P < 0.05$). 干预3月后研究组

焦虑自评量表评分 $[(35.17 \pm 4.16) \text{ 分}]$ 和抑郁自评量表评分 $[(46.77 \pm 5.15) \text{ 分}]$ 均低于对照组 $[(42.77 \pm 3.61) \text{ 和 } (56.28 \pm 4.92) \text{ 分}]$ ($t = 8.220 \text{ 和 } 7.901, P < 0.05$), 慢性肝病问卷量表评分 $[(180.60 \pm 22.90) \text{ 分}]$ 高于对照组 $[(163.94 \pm 18.45) \text{ 分}]$ ($t = 3.350, P < 0.05$). 干预3月后研究组甘油三酯 $[(1.89 \pm 0.47) \text{ mmol/L}]$ 、总胆固醇 $[(4.70 \pm 0.88) \text{ mmol/L}]$ 、低密度脂蛋白胆固醇 $[(2.85 \pm 0.25) \text{ mmol/L}]$ 均低于对照组 $[(2.23 \pm 0.42), (5.36 \pm 0.49) \text{ 和 } (3.11 \pm 0.39) \text{ mmol/L}]$ ($t = 3.264, 3.942 \text{ 和 } 3.365, P < 0.05$), 高密度脂蛋白胆固醇 $[(1.41 \pm 0.09) \text{ mmol/L}]$ 高于对照组 $[(1.25 \pm 0.09) \text{ mmol/L}]$ ($t = 6.854, P < 0.05$). 研究组护理满意度 $[94.28\% (33/35)]$ 高于对照组 $[74.28\% (26/35)]$ ($\chi^2 = 5.285, P < 0.05$).

结论

依托微信平台的个体化延续性干预模式能在一定程度上缓解患者焦虑、抑郁等不良情绪, 提高治疗依从性, 改善血脂水平, 提高护理满意度.

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

关键词: 微信; 个体化干预; 延续性护理; 慢性乙型病毒性肝炎; 脂肪肝; 依从性; 血脂

核心提要: 慢性乙型病毒性肝炎合并脂肪肝患者在接受抗病毒治疗后其血清病毒核酸清除率较低, 治疗难度大, 病情反复发作. 本研究尝试在进行药物治疗的同时给予病人全面、长期、针对性强的护理干预和心理辅导, 以提高治疗依从性.

文献来源: 沈淼炜, 梁晓洁, 董金玲. 个体化延续性干预模式对肝炎合并脂肪肝患者的护理效果及血脂的影响. *世界华人消化杂志* 2024; 32(12): 912-918

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i12/912.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i12.912>

0 引言

慢性乙型病毒性肝炎(chronic hepatitis B, CHB)和脂肪肝是全球范围内两大公共卫生问题, 且存在相互重叠的情况^[1]. 与单纯CHB患者相比, 合并脂肪肝的CHB患者更易诱发肝硬化以及肝细胞癌变, 且对常规抗病毒药物治疗的反应较差, 所需治疗周期更长^[2]. 而常规的临床护理干预在患者出院时即停止护理, 缺乏护理延续性, 同时未能将患者负面情绪纳入护理范畴, 导致患者对治疗的依从性降低, 影响治疗效果. 本研究拟采取依托微信平台的个体化延续性护理方式, 分析其对CHB合并脂肪肝患者的应用效果, 以期临床提供更为合理、有效的护理方案.

1 材料和方法

1.1 材料 选取潮州市第一人民医院2021-01/2022-12收治的CHB伴脂肪肝患者70例为研究对象, 采用随机数字表法分为对照组和研究组, 每组各35例。对照组: 男20例, 女15例, 年龄(52.22 ± 9.51)岁, 病程(2.77 ± 0.64)年, 轻中度脂肪肝33例, 重度脂肪肝2例; 研究组: 男22例, 女13例, 年龄(50.98 ± 8.68)岁, 病程(2.69 ± 0.55)年, 轻中度脂肪肝31例, 重度脂肪肝4例。两组基线资料比较差异无统计学意义, 具有可比性。本研究经医学伦理委员会审查通过, 患者或家属对研究方案均知情并签署知情同意书。

诊断标准: 参照《慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)》^[3]和《非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018年更新版)》^[4]。

纳入标准: (1)符合CHB以及脂肪肝的诊断标准; (2)HBsAg阳性超过6 mo, HBV DNA载量 ≥ 20 IU/mL; (3)入院前半年未服用影响脂质代谢的药物, 入院时血脂异常, 且经腹部彩超发现肝脏呈脂肪性病变; (4)了解所有风险, 自愿签署知情同意书。

排除标准: (1)其他病毒感染或正在接受其他抗病毒治疗者; (2)有其他严重慢性疾病者, 例如重度高血压、糖尿病等。

1.2 方法

1.2.1 对照组: 在接受相同临床治疗的基础上, 对对照组患者进行常规护理干预, 包括: (1)入院前相关知识宣教: 告知患者CHB以及脂肪肝的治疗方法、预后情况和注意事项等; (2)遵医嘱指导其用药: 告知患者用药剂量、频次和服用方式, 提醒患者按时按量用药; (3)病情监测: 观察记录患者体温、血压、心率等症状指标的变化。一旦发现患者出现皮肤及巩膜黄染、黑便、呕血、嗜睡、昏迷等异常情况, 立即告知医生对其进行相应处理; (4)自我管理教育: 协助患者培养健康的生活方式, 积极戒烟戒酒。同时教授患者情绪管理技巧, 学会自我调节情绪; (5)出院指导: 告知患者出院后日常生活中的注意事项、复诊时间等。

1.2.2 研究组: 在对照组基础上采用依托微信平台的个体化延续性护理干预, 内容如下。

(1)护理团队: 成立一支8-10人的个体化延续性护理团队, 由护士长统一管理。在干预研究开始前对团队成员进行为期1周的相关理论知识和实践技能的培训。干预研究开始后每周一举办交流会, 由护士长主持, 引入实际案例, 团队成员分享经验、共同探讨解决方案。

(2)微信群: 建立“肝炎脂肪肝治疗微信群”, 将所有患者及其家属拉入微信群中。制作图文并茂、简洁易懂的健康宣传材料(微信文章、PPT或视频等), 定期推送关于肝炎脂肪肝治疗、自我护理、饮食建议、运动计

划和注意事项等相关内容, 方便患者及其家属随时随地查看和学习。每周二、四、六下午固定时间专家在线答疑, 鼓励群内患者之间相互交流经验; 征得患者同意的前提下, 分享治疗成功案例, 以增强其他患者的治疗信心。

(3)微信小组: 每位患者入院时为其配备一名责任护士, 每位责任护士同时间服务的患者不超过3人。由责任护士、患者及患者家属共同建立“治疗微信小组”。责任护士工作内容包括: ①入院问卷调查和患者访谈: 内容涵盖个人生活方式、心理情绪状态、治疗期望和目标、对护理团队的期望和需求、家属和个人对于肝炎脂肪肝知识掌握情况等。根据以上情况护理团队综合讨论制定合理有序的护理方案, 并发至微信小组置顶显示, 后续如有调整应及时在微信小组内更新信息。②个体化治疗干预: 根据制定的个体化延续性护理方案进行干预, 每日用药前在微信小组内发送用药提醒(药物名称、时间、剂量)并要求患者服药后给予反馈, 引导患者养成每日按时服药的习惯。做检查项目前在微信小组内发送检查提醒(检查时间、地点、检查前的准备)。③个体化心理干预: 每位责任护士服务患者前接受至少为期2周的心理课程学习。治疗期间主动了解患者产生的心理问题, 提供适当帮助, 定期随访(面对面谈话、电话、视频聊天等形式), 以确保患者的心理状况得到持续关注和支持, 必要时申请心理医师协助。④院外指导: 患者出院后在微信小组内进行延续性护理指导, 并逐渐延长两次指导间隔时间, 持续至出院后3 mo。延续性护理指导内容包括: (I)监督患者在家中自行服药, 密切关注自身药物不良反应和并发症, 并鼓励他们填写用药记录表和不良反应反馈表。(II)关注患者复诊时间, 在复诊前一周发送提醒, 明确下一次预约复诊的时间、地点、医生信息, 同时提醒患者提前完成所需的相关检查。(III)责任护士继续通过微信小组向患者提供自我管理相关教育, 鼓励他们在日常生活中保持健康的生活习惯并在微信小组内记录上传, 积极管理情绪, 做好病情的自我监测, 如有问题及时向责任护士或来院寻求帮助。

(4)家属教育和支持: 患者家属作为治疗的陪伴者, 与患者的相处时间更长, 其自身的状态会对患者产生潜移默化的影响。定期为患者家属提供疾病护理指导、并发症观察指导和心理教育辅导(健康讲座、面对面谈话或以微信视频的形式), 帮助他们学会如何应对患者的行为变化、如何应对患者的情绪波动以及如何应对潜在的家庭压力, 及时与团队成员交流反馈, 从而更好地支持患者的康复和生活质量提高。

研究组和对照组分别在干预前和干预3 mo后对患者的负性情绪、生活质量、血脂水平进行对比, 并于治

表 1 两组治疗依从率比较[n(%)]

组别	n	依从性好	依从性中等	依从性差	总依从
对照组	35	13(37.14)	15(42.86)	7(20.00)	28(80.00)
研究组	35	20(57.14)	14(40.00)	1(2.86)	34(97.14)
χ^2					5.081
P					0.024

疗完成时对患者治疗依从性和护理满意度进行调查。

1.3 观察指标 (1)治疗依从性: 采用Morisky用药依从性量表(MAQ)评估患者治疗依从性, 满分8分; 8分为依从性好, 6-8分为依从性中等, <6分为依从性差。总依从率 = (依从性好+依从性中等)/总例数 $\times$ 100%。

(2)负性情绪: 采用焦虑自评量表(Self Rating Anxiety Scale, SAS)评估患者焦虑状态, 满分100分; <50分为无焦虑, 50-59分为轻度焦虑, 60-69分为中度焦虑, $\geq$ 70分为重度焦虑。采用抑郁自评量表(Self Rating Depression Scale, SDS)评估患者抑郁情况, 满分100分; <53分为无抑郁, 53-62分为轻度抑郁, 63-72分为中度抑郁, $\geq$ 73分为重度抑郁。

(3)生活质量: 采用慢性肝病问卷量表(Chronic Liver Disease Questionnaire, CLDQ), 从全身症状、焦虑、活动、乏力、腹部症状、情感功能6个方面评估, 共29个条目, 每项1-7分, 分数越高表明生活质量越好。

(4)实验室指标: 收集记录两组患者干预前及干预3 mo后空腹静脉血甘油三酯(triglycerides, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)结果。

(5)护理满意度: 采用本院自行编制的护理满意度调查表, 从规范性、及时性、服务态度及人员综合素质4个方面进行评估, 每项0-25分。 $\geq$ 80分为十分满意, 60-79分为部分满意, <60分为不满意。总满意率 = (十分满意+部分满意)/总例数 $\times$ 100%。

统计学处理 采用SPSS 23.0统计软件进行分析, 计量资料符合正态分布, 以mean $\pm$ SD表示, 比较采用t检验; 计数资料以例(%)表示, 比较采用 χ^2 检验。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗依从率比较 研究组治疗总依从率高于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05), 见表1。

2.2 两组负性情绪与生活质量比较 干预前, 研究组SAS评分、SDS评分、CLDQ评分与对照组比较, 差异无统计学意义。干预后, 两组SAS评分、SDS评分、CLDQ评分均较干预前有所改善(P<0.05), 且研究组SAS评分和

SDS评分低于对照组(P<0.05), CLDQ评分高于对照组(P<0.05), 见表2。

2.3 两组血脂比较 干预前, 两组TG、TC、LDL-C、HDL-C比较, 差异无统计学意义。干预后, 两组TG、TC、LDL-C、HDL-C均较干预前有所改善(P<0.05), 且研究组TG、TC、LDL-C低于对照组(P<0.05), HDL-C高于对照组(P<0.05), 见表3。

2.4 两组护理满意度比较 研究组护理总满意度高于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05), 见表4。

3 讨论

我国2008-2018乙肝年均报告发病率为86.72/10万, 患病率为3.85%^[5]。与此同时, 随着过度饮食、缺乏运动等不良生活方式的流行, 脂肪肝的发病率呈逐年上升趋势。全世界CHB患者中脂肪肝的患病率达到34.93%, 亚洲地区的患病率估计在14%至67%之间^[6]。脂肪肝合并CHB患者在接受抗病毒治疗后其血清HBV DNA清除率较低, 治疗难度大, 病情反复发作^[7]。此类患者在治疗期间容易表现出不按规定时间服药、不按时复查、不按医嘱进行饮食、生活不规律等低依从性行为, 甚至出现严重的心理应激反应而做出中断治疗等消极行为, 导致治疗效果不理想。因此, 在进行药物积极治疗的同时给予病人全面、有效、长期、针对性强的护理干预和心理辅导, 对于加快病人康复是非常必要的。

3.1 个体化延续性干预模式可提高肝炎合并脂肪肝患者治疗依从性 延续性护理最早出现于1981年, 其中文概念由黄金月等在2001年提出并在香港开展探索, 主要内容是为使患者实现从医院到家庭的平稳过渡而对患者及家属进行的关于疾病相关知识、急救处理及提高自我管理能力的培训^[8]。有调查发现我国各级医院开展的延续性护理服务形式主要为家访、电话/门诊随访和健康讲座, 但限于医院护理人员紧缺等原因, 未能很好的运作开展。而微信作为现今人们沟通交流的一种重要的通信方式, 是否可以利用微信平台加强延续性护理的效果, 目前我国已有学者对此开展了越来越多的研究和探索。陈玲萍研究表明基于微信的延续性护理能够提升丙肝患者自我效能感, 缓解消极情绪, 增强治疗依从性, 改善生活质量^[9]。本研究发现研究组患者规律用药、坚

表 2 两组负面情绪与生活质量比较(mean ± SD, 分)

组别	例数	SAS评分		SDS评分		CLDQ评分	
		干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后
对照组	35	63.85 ± 7.75	42.77 ± 3.61 ^a	69.14 ± 7.35	56.28 ± 4.92 ^a	145.11 ± 20.67	163.94 ± 18.45 ^a
研究组	35	63.80 ± 7.55	35.17 ± 4.16 ^a	68.57 ± 6.69	46.77 ± 5.15 ^a	144.48 ± 19.98	180.60 ± 22.90 ^a
<i>t</i>		0.157	8.220	0.340	7.901	0.135	3.350
<i>P</i>		0.987	<0.001	0.734	<0.001	0.892	0.001

^a*P*<0.05, 与同组干预前对比. SAS: 焦虑自评量表; SDS: 抑郁自评量表; CLDQ: 慢性肝病问卷量表.

表 3 两组血脂比较(mean ± SD, mmol/L)

组别	例数	TG		TC		LDL-C		HDL-C	
		干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后
对照组	35	2.82 ± 1.44	2.23 ± 0.42 ^a	6.79 ± 2.22	5.36 ± 0.49 ^a	3.71 ± 1.20	3.11 ± 0.39 ^a	1.15 ± 0.06	1.25 ± 0.09 ^a
研究组	35	2.87 ± 1.33	1.89 ± 0.47 ^a	6.54 ± 1.89	4.70 ± 0.88 ^a	3.65 ± 1.45	2.85 ± 0.25 ^a	1.14 ± 0.06	1.41 ± 0.09 ^a
<i>t</i>		0.175	3.264	0.502	3.942	0.219	3.365	0.671	6.854
<i>P</i>		0.861	0.001	0.613	<0.001	0.827	0.001	0.504	<0.001

^a*P*<0.05: 与同组干预前对比. TG: 甘油三酯; TC: 总胆固醇; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇.

表 4 两组护理满意度比较[n(%)]

组别	<i>n</i>	十分满意	部分满意	不满意	总满意
对照组	35	13(37.14)	13(37.14)	9(25.72)	26(74.28)
研究组	35	27(77.14)	6(17.14)	2(5.72)	33(94.28)
χ^2					5.285
<i>P</i>					0.022

持良好日常生活作息习惯的依从性显著高于对照组, 与之前报道的结果相一致. 分析原因在于常规的护理方式存在延续性不足的问题, 而肝炎合并脂肪肝患者治疗周期长, 治疗效果很大程度依赖于患者居家坚持服药. 依托微信平台的个体化延续性干预模式通过微信与患者及家属保持持续性联系, 监督提醒患者按时服药、复诊, 延续患者在院时接受的个体化护理方案, 根据患者状态及时调整治疗护理策略, 同时提高患者自我管理能力和健康水平. 既往研究发现单纯延续性护理虽然能提高肝硬化患者的用药依从性和生活质量, 但在社会功能、精神健康方面提高效果不显著^[10]. 因此得益于个体化护理能够根据患者的病情、病史、身体状况和偏好等因素制定护理计划, 确保护理措施和流程满足患者的需求, 提高治疗针对性和有效性的优势^[11]. 本研究结果发现虽然两组患者经过治疗干预后其负面情绪、生活质量、血脂水平均较干预前有所改善, 但相比于对照组, 研究组患者焦虑、抑郁情绪明显缓解, 生活质量显著提高,

血脂水平改善程度也更为显著. 已有大量研究表明个体化干预在CHB、血液透析、肝癌等重大慢性疾病的治疗过程中能显著改善患者健康水平, 提高生活质量^[12-14]. 此外, 个体化护理团队可以提供包括生活方式、社交支持、生活质量和心理支持等方面的综合关怀, 特别将减轻患者负面情绪纳入护理目标中, 通过责任护士的随访与心理支持, 帮助患者缓解情绪波动, 全面提升患者整体健康水平^[15,16]. 3.3 个体化延续性干预模式可提高护理满意度 国外一项研究发现, 对肝炎患者采用电话访问的远程护理形式, 患者不需要到医疗机构, 也能接受到优质专业的护理指导, 此举增加了患者治疗的依从性和满意度. 近年来, 随着互联网技术的快速发展, 基于其对疾病健康管理具有简便、易操作、不受时间空间限制的优势, 出现越来越多的互联网+医疗服务护理模式, 尤其在老年慢性病患者的康复治疗中效果显著^[17]. 本研究依托微信这一广泛使用的聊天软件, 相比于电话更进一步扩展了交流渠道, 缩短了交流时间, 使得信息传递更加便捷, 患者不仅能

够及时获取专业建议, 加强了与医护人员的联系, 增强了患者对医护人员的信任; 同时本护理团队为患者提供了一个与其他病友沟通的可靠平台, 大家共享经验, 互相鼓励, 从而提高整体护理满意度, 此结果与吴萌萌等研究基本相符^[18].

4 结论

本研究仍存在一定局限性, 首先未将脂肪肝的核心干预手段-运动和减轻体重作为研究组主要干预内容, 这可能导致在脂肪肝管理方面的效果有所限制. 已有研究表明^[19], 规律的有氧运动和饮食控制在改善脂肪肝患者代谢指标方面具有显著效果. 未来可以结合这些措施设计更加综合的护理模式. 此外, 本研究样本量较小, 干预时间较短, 仅为三个月, 可能不足以完全反映长期干预的效果. 后续应考虑扩大样本量、延长干预时间, 并增加对运动与饮食干预的关注, 以期获得更加全面的结论.

本研究在护理实践中巧妙结合了互联网技术、个体化干预和延续性护理模式, 充分发挥三者的优势. 综合以上结果表明, 对CHB合并脂肪肝患者进行依托微信平台的个体化延续性干预, 可以明显降低血脂水平, 缓解焦虑、抑郁等不良情绪, 提高治疗依从性, 还能使患者的治疗更加规范, 以达到更好的远期疗效.

文章亮点

实验背景

慢性乙型病毒性肝炎(chronic hepatitis B, CHB)和脂肪肝是全球范围内两大公共卫生问题, 且存在相互重叠的情况. 与单纯CHB患者相比, 合并脂肪肝的CHB患者更易诱发肝硬化以及肝细胞癌变, 且对常规抗病毒药物治疗的反应较差, 所需治疗周期更长. 在此背景下, 如何通过科学有效的护理模式提高治疗依从性, 加速患者康复, 成为亟待解决的重要问题.

实验动机

探讨如何有效利用数字化平台(如微信)优化护理干预模式, 在进行药物治疗的同时给予病人全面、长期、针对性强的护理干预和心理辅导, 以提高治疗依从性.

实验目标

本研究拟采取依托微信平台的个体化延续性护理方式, 分析其对慢性乙型病毒性肝炎合并脂肪肝患者的应用效果, 以期为临床提供更为合理、有效的护理方案.

实验方法

以湖州市第一人民医院CHB伴脂肪肝患者70例为研究

对象, 分为对照组和研究组, 采用常规干预、个体化延续性干预. 比较两组患者干预前后的负性情绪、生活质量和血脂变化, 以及患者对治疗护理的依从性和满意度.

实验结果

研究组治疗总依从率及护理满意度高于对照组($P<0.05$). 干预3 mo后研究组焦虑自评量表评分和抑郁自评量表评分均低于对照组($P<0.05$), 慢性肝病问卷量表评分高于对照组($P<0.05$). 干预3 mo后研究组甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇均低于对照组($P<0.05$), 高密度脂蛋白胆固醇高于对照组($P<0.05$).

实验结论

依托微信平台的个体化延续性干预模式能在一定程度上缓解CHB合并脂肪肝患者焦虑、抑郁等不良情绪, 提高治疗依从性, 改善血脂水平.

展望前景

本研究通过探索数字化护理干预模式, 对CHB合并脂肪肝患者个体化管理提供了新的思路和实践经验. 未来可考虑扩大样本量、延长干预时间, 并增加对运动与饮食干预的关注, 以期获得更加全面的结论.

5 参考文献

- Jiang D, Chen C, Liu X, Huang C, Yan D, Zhang X, Zhou Y, Lin Y, Zhou Y, Guan Z, Ding C, Lan L, Zhu C, Wu J, Li L, Yang S. Concurrence and impact of hepatic steatosis on chronic hepatitis B patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Transl Med* 2021; 9: 1718 [PMID: 35071412 DOI: 10.21037/atm-21-3052]
- Tong X, Song Y, Yin S, Wang J, Huang R, Wu C, Shi J, Li J. Clinical impact and mechanisms of hepatitis B virus infection concurrent with non-alcoholic fatty liver disease. *Chin Med J (Engl)* 2022; 135: 1653-1663 [PMID: 35940901 DOI: 10.1097/CM9.0000000000002310]
- 王贵强, 王福生, 庄辉, 李太生, 郑素军, 赵鸿, 段钟平, 侯金林, 贾继东, 徐小元, 崔富强, 魏来. 慢性乙型肝炎防治指南(2019年版). 中国病毒病杂志 2020; 10: 1-25 [DOI: 10.16505/j.2095-0136.2019.0097]
- 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组; 中国医师协会脂肪性肝病专家委员会. 非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018年更新版). 临床肝胆病杂志 2018; 34: 947-957 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2018.05.007]
- 金奇. 2008-2018年中国大陆乙肝发病率与患病率研究的荟萃分析. 天津医科大学 2021 [DOI: 10.27366/d.cnki.gtyku.2020.000768]
- 丁宇晴, 王涵, 田婷, 戴晶晶, 李军, 蒋龙凤. 慢性乙型肝炎合并脂肪肝人群疾病预后的流行病学研究. 南京医科大学学报(自然科学版) 2022; 42: 258-263 [DOI: 10.7655/NYDXBNS20220219]
- 刘晓丹. 干扰素抗病毒治疗乙型肝炎的有效性和不良反应分析. 中国医药指南 2020; 18: 128-129 [DOI: 10.15912/j.cnki.gocm.2020.09.099]
- 赵岳, 黄金月. 对老年冠心病患者健康行为依从性连续护理干预效果的研究. 中国护理管理 2008; 3: 44-47 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-1756.2008.03.016]
- 陈玲萍. 基于网络平台的延续性护理在丙型肝炎患者中的应用. 西藏医药 2023; 44: 112-114
- 邹海洁. 延续性护理对肝硬化患者用药依从性及生活质量影响的效果分析. 延边大学 2020

- 11 王璇, 赵艳超, 吴璇, 张贺媛. 个体化护理干预对自身免疫性肝炎患者临床指标及心理状态的影响. 北京医学 2022; 44: 953-955+957 [DOI: 10.15932/j.0253-9713.2022.10.020]
- 12 钟静. 个体化连续饮食护理对慢性乙肝患者肝纤维化的影响研究. 当代护士(中旬刊) 2022; 29: 51-53 [DOI: 10.19792/j.cnki.1006-6411.2022.08.017]
- 13 吴高洁. 基于Neuman模式下个体化护理模式在持续血液净化重症中的效果. 辽宁医学杂志 2023; 37: 94-97
- 14 袁卉, 朱硕, 王海红, 贾乔静, 孙玉. 量化评估策略指导下个体化护理干预对肝癌术后患者的影响. 齐鲁护理杂志 2023; 29: 29-32 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-7256.2023.08.009]
- 15 董黎, 李君. 个体化护理对肝硬化失代偿期患者服药依从度、不良情绪及营养状况的影响. 当代医药论丛 2020; 18: 244-246 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-7629.2020.12.154]
- 16 周静娜, 屠静静, 袁丽媛. MOTomed在老年人脑卒中后偏瘫阶梯性个体化康复干预中的应用. 中国基层医药 2022; 29: 1466-1470 [DOI: 10.3760/cma.j.cn341190-20220324-00246]
- 17 潘文亮, 邓锐, 段晓侠. “互联网+护理服务”模式在老年慢性病患者出院后延伸护理干预中的应用效果. 中国基层医药 2022; 29: 1891-1894 [DOI: 10.3760/cma.j.cn341190-20220413-00304]
- 18 吴萌萌, 曹艳华, 王楠. 基于互联网下的健康管理结合个体化护理在子宫内膜异位症术后患者中的应用效果分析. 黑龙江医学 2023; 47: 2667-2669 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-5775.2023.21.031]
- 19 邱能珠, 伊笑莲, 巫林珠. 个性化运动处方结合COX健康行为互动模式在非酒精性脂肪肝患者中的应用. 中西医结合护理(中英文) 2024; 10: 141-143 [DOI: 10.11997/nitcwm.202405043]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60=Bq, pH不能写PH或P^H, *H. pylori*不能写成HP, T_{1/2}不能写成t_{1/2}或 $\frac{1}{2}$, V_{max}不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn. var. *glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(*N*-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), *S*(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, °C), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), *ρ*(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), *φ*(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), *T*_{max}, *C*_{max}, *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.

SPNS2在结直肠癌中的表达及其对结直肠癌细胞增殖与迁移的作用

冯星星, 王佳洁, 董爱琴

冯星星, 董爱琴, 台州市中心医院(台州学院附属医院)药剂科 浙江省台州市 318000

王佳洁, 台州恩泽医院药剂科 浙江省台州市 318050

冯星星, 本科, 药师, 研究方向为结直肠癌的临床与基础药理学研究.

作者贡献分布: 冯星星负责提出研究思路、设计研究内容、实验操作、起草研究论文并对重要内容进行关键性修改; 王佳洁负责收集资料与数据分析; 董爱琴负责对研究数据解释与可视化并对论文定稿.

通讯作者: 冯星星, 本科, 药师, 318000, 浙江省台州市经济开发区东海大道999号, 台州市中心医院(台州学院附属医院)药剂科. 17858661057@163.com

收稿日期: 2024-10-21

修回日期: 2024-11-26

接受日期: 2024-12-17

在线出版日期: 2024-12-28

Expression of SPNS2 in colorectal cancer and its role in colorectal cell proliferation and migration

Xing-Xing Feng, Jia-Jie Wang, Ai-Qin Dong

Xing-Xing Feng, Ai-Qin Dong, Department of Pharmacy, Taizhou Central Hospital (Taizhou University Hospital), Taizhou 318000, Zhejiang Province, China

Jia-Jie Wang, Department of Pharmacy, Taizhou Enze Hospital, Taizhou 318050, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Xing-Xing Feng, Bachelor, Pharmacist, Department of Pharmacy, Taizhou Central Hospital (Taizhou University Hospital), No. 999 Donghai Avenue, Taizhou Economic Development Zone, Taizhou 318000, Zhejiang Province, China. 17858661057@163.com

Received: 2024-10-21

Revised: 2024-11-26

Accepted: 2024-12-17

Published online: 2024-12-28

Abstract

BACKGROUND

Sphingosine-1-phosphate transporter 2 (SPNS2) is involved in various tumor biological processes, but its expression status and function in colorectal cancer (CRC) have not been clarified yet.

AIM

To investigate SPNS2 expression in CRC tissues and explore its role and mechanisms in proliferation, invasion, and migration of SW620 cells.

METHODS

The expression profile data of CRC were retrieved from the Cancer Genome Atlas (TCGA) database. The expression difference of SPNS2 in CRC and normal tissues was analyzed using R, and verified using the Human Protein Atlas (HPA) database. The relationship between SPNS2 expression and the prognosis of patients was analyzed through the Kaplan-Meier Plotter website. After downregulating the expression of SPNS2 in SW620 cells by transfecting si-SPNS2, the proliferation, migration and invasion capabilities of the cells were assessed through the WST-8 assay, colony formation assay, scratch assay, and Transwell cell invasion assay. Concurrently, the expression levels of proteins related to cell proliferation, epithelial-mesenchymal transition (EMT), and the phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/protein kinase B (PKB, AKT) signaling pathway were analyzed *via* Western blot.

RESULTS

The TCGA expression profile data analysis showed that SPNS2 was significantly upregulated in CRC tissues, which was confirmed using the HPA database. Kaplan-Meier Plotter analysis showed that patients with high expression of SPNS2 had a poor prognosis. Compared to the control

group, transfection with si-SPNS2 significantly inhibited SPNS2 expression in SW620 cells, leading to a notable reduction in their proliferation capability, colony formation rate, cell migration rate, and cell invasion rate. Additionally, Western blot analysis indicated that SPNS2 knockdown resulted in increased E-cadherin expression in SW620 cells, while simultaneously decreasing the expression levels of proliferating cell nuclear antigen, Ki-67 antigen, N-cadherin, Snail, matrix metalloproteinase 9, p-PI3K/PI3K, and p-AKT/AKT.

CONCLUSION

SPNS2 is upregulated in CRC. Knockdown of SPNS2 can inhibit the proliferation, invasion, and migration of SW620 cells, and the mechanism may be related to the regulation of proliferation, EMT, and expression of PI3K/AKT signaling pathway-related proteins.

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

Key Words: SPNS2; Colorectal cancer; Proliferation; Invasion; Migration; PI3K/AKT signaling pathway

Citation: Feng XX, Wang JJ, Dong AQ. Expression of SPNS2 in colorectal cancer and its role in colorectal cancer cell proliferation and migration. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2024; 32(12): 919-926
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i12/919.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i12.919>

摘要

背景

鞘氨醇-1-磷酸转运体2(spinster homolog 2, SPNS2)参与了多种肿瘤的生物学作用,然而其在结直肠癌(colorectal cancer, CRC)中的表达情况及功能尚不明晰。

目的

探讨SPNS2在CRC中的表达及其对SW620细胞增殖、侵袭和迁移的作用和潜在生物学机制。

方法

在癌症基因组图谱(Cancer Genome Atlas, TCGA)数据库中检索CRC的表达谱数据,利用R软件分析SPNS2在CRC及正常组织中的表达差异;同时利用人类蛋白质图谱(Human Protein Atlas, HPA)数据库对其验证;并通过Kaplan-Meier Plotter网站分析其与患者预后的关系。通过转染si-SPNS2下调SW620细胞中SPNS2的表达后,采用WST-8法、克隆形成实验、划痕分析及Transwell小室侵袭实验检测增殖、迁移与侵袭;同时,通过Western blot分析细胞增殖、上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)及磷脂酰肌醇3激酶(phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, PKB, AKT)信号通路相关蛋白的表达水平。

结果

TCGA表达谱数据分析结果显示SPNS2在CRC组织中显著高表达,此发现得到了HPA数据库的验证。Kaplan-Meier Plotter分析显示,高表达SPNS2的患者预后较差。相较于对照组,转染si-SPNS2可显著抑制SW620细胞中SPNS2的表达,且SW620细胞增殖能力显著下降,克隆形成率、细胞迁移率以及细胞侵袭率均明显降低;western blot基因表达检测显示,敲减SPNS2可上调SW620细胞中E-钙黏蛋白的表达,下调增殖细胞核抗原、Ki-67抗原、N-钙黏蛋白、Snail、基质金属蛋白酶9、p-PI3K/PI3K、p-AKT/AKT的表达水平。

结论

SPNS2在CRC中呈上调表达。敲减SPNS2能够抑制SW620细胞的增殖、侵袭及迁移,其机制可能与对增殖、EMT以及PI3K/AKT信号通路相关蛋白表达的调节有关。

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

关键词: SPNS2; 结直肠癌; 增殖; 侵袭及迁移; PI3K/AKT信号通路

核心提要: 鞘氨醇-1-磷酸转运体2在结直肠癌组织中的表达呈上调态势,对其表达进行靶向抑制或许能够抑制结直肠癌细胞的增殖、侵袭与迁移。

文献来源: 冯星星, 王佳洁, 董爱琴. SPNS2在结直肠癌中的表达及其对结直肠癌细胞增殖与迁移的作用. *世界华人消化杂志* 2024; 32(12): 919-926

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i12/919.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i12.919>

0 引言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)为全球范围内发病率与死亡率皆居高位的恶性肿瘤之一^[1],其发病机制复杂,涉及多条分子通路的异常^[2]。随着诊疗理念和技术的发展以及肿瘤相关分子生物学的深入研究,靶向治疗和生物免疫治疗为提高CRC患者生存质量和生存率提供了新的方向^[3,4]。因此,深入研究CRC的分子机制,寻找新的生物标志物和治疗靶点依然具有重要的临床意义。鞘氨醇-1-磷酸转运体2(spinster homolog 2, SPNS2)属于主要协助转运蛋白超家族,是一种与细胞膜脂质代谢相关的转运蛋白^[5],已被确认其涉及多种生物学活动,包括细胞增殖和迁移^[5,6]。近年来,其在肿瘤中的作用日渐受到关注^[7]。Lu等^[8]的研究显示,SPNS2在口腔鳞癌组织中表达显著低于正常组织样本;而在三阴性乳腺癌中,SPNS2可发挥原癌

基因样作用^[9]。Jiang等^[10]在CRC中的研究提示, 长链非编码RNA HOXA-AS3可通过与miR-4319/SPNS2形成竞争性内源RNA网络调控CRC细胞的恶性生物学行为。然而SPNS2在CRC中的具体作用仍需大量的临床及基础实验进行系统的研究和验证。基于此, 本研究通过生物信息学分析和相应的实验验证对CRC中SPNS2的表达进行系统的分析, 并初步探讨了其对CRC细胞系SW620恶性生物学行为的影响和潜在的分子机制。

1 材料和方法

1.1 材料 人CRC细胞系SW620购自中科院上海细胞库; 小分子干扰RNA(si-SPNS2)及其阴性对照siRNA(si-NC)由上海吉玛公司合成; LipoFectMax细胞转染试剂、Trizol试剂、WST-8细胞活性分析试剂盒、甘油醛-3-磷酸脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)和 β -肌动蛋白(β -actin)抗体购自武汉安迪福诺生物科技有限公司; SYBR Green qPCR预混液购自武汉科斯坦生物科技有限公司; E-钙黏蛋白(E-cadherin)、N-钙黏蛋白(N-cadherin)、磷脂酰肌醇3激酶(phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K)、磷酸化PI3K(Phospho-PI3K, p-PI3K)抗体购自美国CST公司; 增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)、Ki-67抗原(Ki-67 antigen, Ki-67)、基质金属蛋白酶9(matrix metalloprotein 9, MMP-9)、蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)、磷酸化AKT(Phospho-AKT, p-AKT)抗体以及SPNS2抗体购自美国Abcam公司; Snail 抗体购自美国Santa Cruz公司。

1.2 方法

1.2.1 基于TCGA数据库分析CRC中SPNS2的表达和HPA数据库验证: 通过UCSC Xena网站(<https://xena.ucsc.edu/>)下载癌症基因组图谱(Cancer Genome Atlas, TCGA)数据库中COAD&READ的RNA-Seq数据及临床数据。将数据载入R软件(version 4.3.3), 提取SPNS2 mRNA原始表达矩阵, 并分析SPNS2在正常样品及肿瘤样品中的差异表达情况, ggplot2软件包对数据进行可视化。利用人类蛋白质图谱数据库(Human Protein Atlas, HPA; <https://www.proteinatlas.org/>)对CRC组织和正常组织中SPNS2蛋白的表达情况进行验证。

1.2.2 Kaplan-Meier Plotter网站生存分析: 采用Kaplan-Meier Plotter网站(<https://kmplot.com/analysis/>)评估SPNS2的表达与患者总生存期(overall survival, OS)和无复发生存期(recurrence-free survival, RFS)之间的关系。

1.2.3 SW620细胞常规培养及细胞转染: 人结直肠癌细胞系SW620常规培养。选取生长状态良好的细胞进行转染, 操作如下: 实验分组设置为空白对照组(Ctrl)、阴性转染

对照组(转染si-NC)及SPNS2敲减组(转染si-SPNS2); 依据以上实验分组配置转染试剂, 转染后培养48 h。

1.2.4 WST-8检测: 各组细胞经相应转染处理后, 接种至96孔板中(密度: 1000个/孔), 细胞常规培养于CO₂细胞培养箱中, 并分别于0 h、24 h、48 h及72 h时用WST-8染料孵育4 h, 通过酶标仪(OD₅₇₀)评估各组的相对细胞活性。

1.2.5 克隆形成实验: 各组细胞接种至6孔板中(密度: 500个/孔), 细胞常规培养, 14 d后取出培养板, 固定细胞并以0.1%结晶紫染液染色, 对细胞克隆计数。

1.2.6 划痕实验: 各组细胞接种至6孔板中, 待细胞密度达到90%左右, 用200 μ L无菌枪头在各孔中垂直划线, 磷酸盐缓冲液洗去脱落细胞, 倒置相差显微镜下观察并拍照(记为0 h), 继续置于培养箱中常规培养。24 h后, 取出培养板, 同一视野下观察拍照(记为24 h)。结果录入电脑经Image J软件分析细胞迁移情况。

1.2.7 Transwell细胞侵袭实验: 各组细胞制成无血清细胞悬液, 继而添加加入预先涂覆基质胶的Transwell小室中; 下室则加入常规细胞培养基, 将装置放于细胞培养箱中继续培养24 h, 侵袭进入底部的细胞经甲醛固定和结晶紫染色后, 于显微镜下观察并计数穿膜细胞的数量。

1.2.8 RT-qPCR 检测: 采用Trizol一步法抽提各组细胞内总RNA, 逆转录后经荧光定量PCR分析SPNS2 mRNA的相对表达量。PCR反应条件: 95 $^{\circ}$ C 30 s, 然后40个循环[95 $^{\circ}$ C 5 s, 55 $^{\circ}$ C 30 s, 72 $^{\circ}$ C 30 s]。引物序列: SPNS2正向引物序列为5'-TTACTGGCTCCAGCGTGA-3', 反向引物序列为5'-TGATCATGCCCAGGACAG-3'; 内参GAPDH正向引物序列为5'-ACCTGACCTGCCGTCTAGAA-3', 反向引物序列为5'-TCCACCACCCTGTTGCTGTA-3'。以 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法计算SPNS2 mRNA表达水平。

1.2.9 Western blot检测: 超声裂解提取细胞的总蛋白, 定量后, 取等量(70 μ g/泳道)蛋白进行电泳分离与转印。加5%的脱脂乳粉室温封闭蛋白90 min, 依据说明书要求, 依次孵育一抗SPNS2(1:1500)、PCNA(1:500)、Ki-67(1:500)、E-cadherin(1:3000)、Snail(1:2000)、N-cadherin(1:4000)、MMP-9(1:3000)、PI3K(1:5000)、AKT(1:4000)、p-PI3K(1:1000)、p-AKT(1:1000)、 β -actin(1:10000)、GAPDH(1:10000)和HRP标记二抗, ECL发光试剂显像, Image J软件对目的蛋白的表达进行灰度半定量分析。

统计学处理 所得数据录入Graphpad 8.3软件或R4.3.3软件中进行统计学分析及可视化。结果以均数 $\pm$ 标准差(mean $\pm$ SD)表示, 采用方差分析数据差异性, $P<0.05$ 表示有显著差异。

2 结果

2.1 SPNS2在结直肠癌中高表达 利用R软件分析TCGA

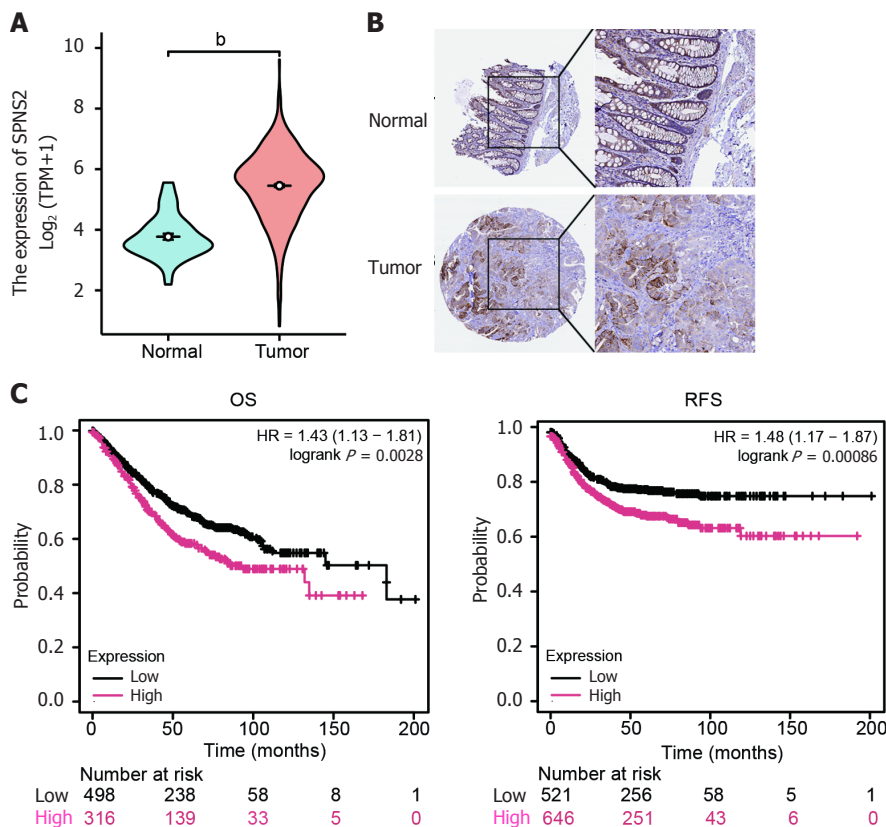


图1 结直肠癌中SPNS2的表达及其与预后的关系。A: TCGA数据库评估结直肠癌组织及正常组织中SPNS2的表达; 与正常肠组织相比, $P < 0.01$, $n = 698$; B: HPA数据库显示的代表性SPNS2在结直肠癌中的免疫组化染色图; C: Kaplan-Meier Plotter网站生成的基于SPNS2表达的结直肠癌患者OS和RFS的Kaplan-Meier生存曲线。SPNS2: 鞘氨醇-1-磷酸转运体2; TCGA: 癌症基因组图谱; OS: 总生存期; RFS: 无复发生存期。

数据库提取的CRC基因表达矩阵, 结果显示(图1A): 相较于癌旁组织, SPNS2在CRC组织中的表达明显升高; HPA数据库验证(图1B)显示, SPNS2在CRC肿瘤组织胞浆/胞膜呈强阳性染色, 在正常结肠组织中染色强度较弱。通过Kaplan-Meier Plotter生存分析结果如图1C所示, SPNS2高表达的患者具有较差的OS和RFS。

2.2 敲减SPNS2对SW620细胞增殖的影响 转染靶向干扰SPNS2的siRNA, 转染效率检测如图2A和B所示: 相较于对照组, si-SPNS2组SW620中SPNS2的表达显著减低, 可用于后续功能学实验分析。WST-8法分析敲减SPNS2后SW620细胞活性的变化, 结果如图2C所示: si-SPNS2组SW620细胞活性在48 h和72 h显著低于si-NC组($P < 0.01$)。克隆形成实验(图2D)同样显示: 转染si-SPNS2可显著抑制SW620细胞的克隆形成能力。进一步采用Western blot检测各组细胞内增殖相关蛋白PCDA和Ki-67的表达情况, 结果显示(图2E): 相较于si-NC组, si-SPNS2组PCDA和Ki-67的蛋白表达水平均显著降低。结果表明敲减SPNS2可抑制SW620细胞增殖。

2.3 敲减SPNS2对SW620细胞侵袭迁移的影响 划痕实验结果显示(图3A): si-NC组和si-SPNS2组细胞的迁移指数分别为 $(78.96 \pm 7.46)\%$ 和 $(48.84 \pm 6.02)\%$, 差异有统计

学意义($P = 0.005$)。Transwell细胞侵袭实验结果显示(图3B): si-NC组和 si-SPNS2组穿膜细胞分别为 103.7 ± 12.84 和 50.92 ± 6.99 , 差异有统计学意义($P = 0.003$)。

Western blot 检测上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)相关蛋白的表达, 结果显示(图3C): 相较于si-NC组, si-SPNS2组细胞内N-cadherin($P = 0.002$)、MMP-9($P = 0.009$)以及Snail($P = 0.0003$)的蛋白表达水平均显著降低, E-cadherin($P = 0.036$)的蛋白表达水平明显升高。结果表明敲减SPNS2可抑制EMT进程, 进而影响SW620细胞侵袭和迁移。

2.4 敲减SPNS2对SW620细胞PI3K/AKT通路的影响 为探讨敲减SPNS2抑制结直肠癌细胞SW620增殖与迁移的潜在作用机制, 本研究通过对SPNS2相关文献进行分析, 选取对细胞生长发育至关重要的PI3K/AKT信号通路做进一步探索, Western blot结果如图4显示: 相较于si-NC组, si-SPNS2组p-PI3K/PI3K、p-AKT/AKT的水平均显著降低($P < 0.05$)。

3 讨论

前期的文献调研表明, SPNS2虽然可参与调控癌症的进展, 但在不同类型的肿瘤中, 发挥的作用也不尽相同^[7-10]。

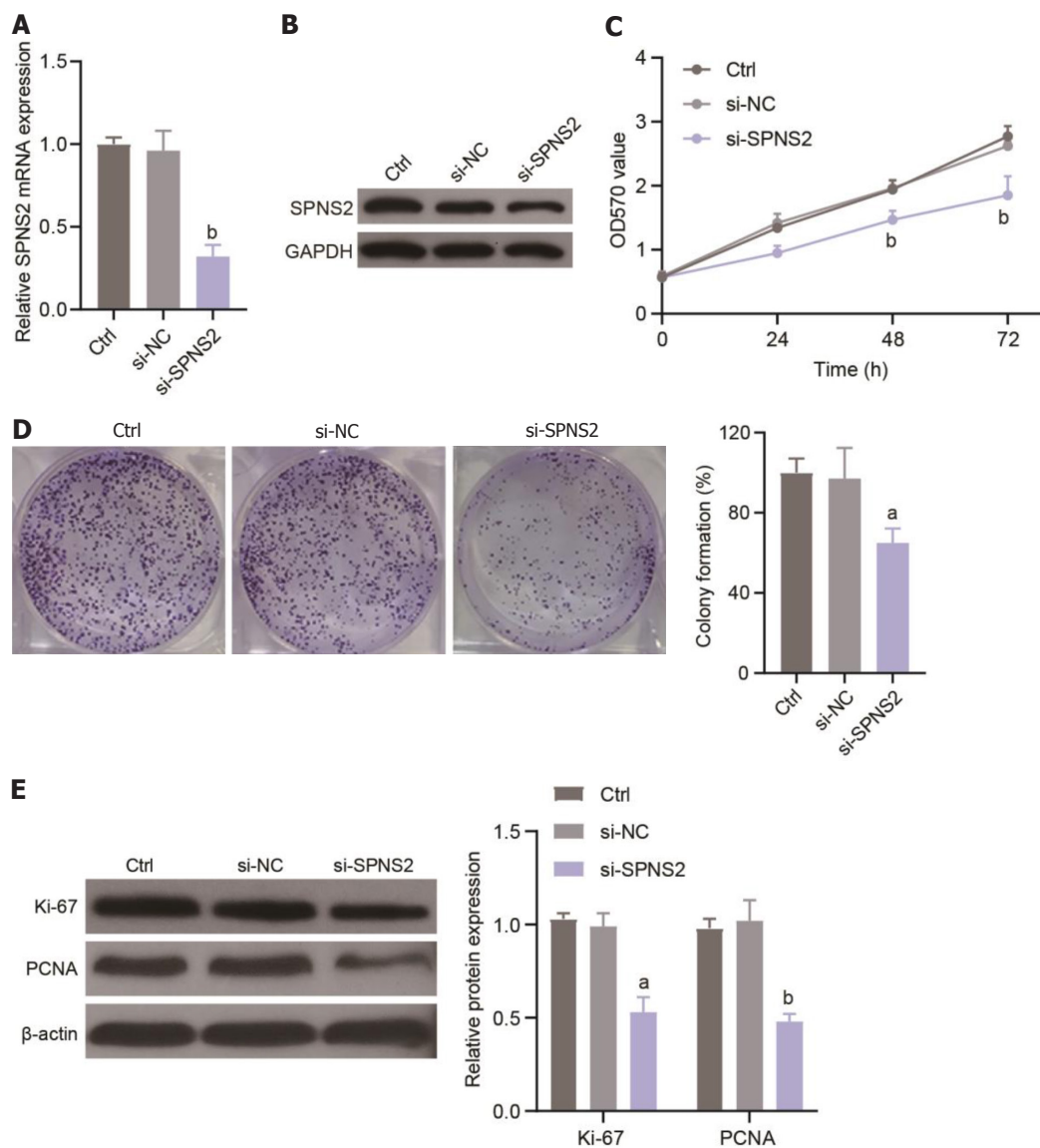


图2 敲减SPNS2对SW620细胞增殖的影响。A和B: RT-qPCR(A)和Western blot(B)检测转染效率; C: WST-8检测各组细胞的活性; D: 各组细胞克隆形成检测; E: Western blot检测细胞增殖相关蛋白的表达; 与si-NC组相比, ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$, $n = 3$ 。SPNS2: 鞘氨醇-1-磷酸转运体2; Ki-67: Ki-67抗原; PCNA: 增殖细胞核抗原; β -actin: β -肌动蛋白。

本研究聚焦于CRC, 旨在分析SPNS2在癌组织中的表达特征及其对癌细胞增殖、侵袭及迁移等的影响。本研究通过对TCGA数据库中CRC表达谱数据进行生物信息学分析, 并在HPA数据库中进行免疫组化验证, 结果表明SPNS2在CRC组织中高表达; 进一步利用Kaplan-Meier Plotter网站进行生存分析, 发现SPNS2高表达患者的预后较差, 提示SPNS2可能参与影响CRC进展。

肿瘤进展与肿瘤细胞的多种恶性生物学行为之间存在密切联系^[11]。本研究进一步通过对CRC细胞系SW620进行相关的功能学研究, 初步探讨SPNS2对癌细胞增殖、侵袭及迁移等恶性生物学行为的影响, 结果显示, 敲减细胞内SPNS2的表达可抑制SW620细胞的增殖、侵袭和迁移。基于以上表型的相关变化, 本研究推

测SPNS2对细胞的影响可能与其EMT进程有关。EMT是细胞由上皮表型向间充质表型变化的一个过程, 这也是肿瘤细胞获得侵袭特征的一个关键环节, 对肿瘤的浸润、转移和生长至关重要^[12]。EMT的发展需要多种转录因子的参与, 其中包括维持上皮细胞表型的E-cadherin。在EMT进展过程中, E-cadherin表达减少, 而N-cadherin表达增加, 呈现所谓的“钙黏素转换”, 进而导致肿瘤细胞粘附能力下降, 促进其侵袭和迁移^[13]。此外, EMT进程还受Snail和MMP蛋白的调控^[14]。本研究对这些关键蛋白进行了检测, 结果显示, 敲减SPNS2可下调SW620细胞中N-cadherin、MMP-9以及Snail的蛋白表达水平, 同时上调E-cadherin的蛋白表达水平。结果表明敲减SPNS2可抑制EMT进程, 这可能是其影响SW620细胞恶性生物学行

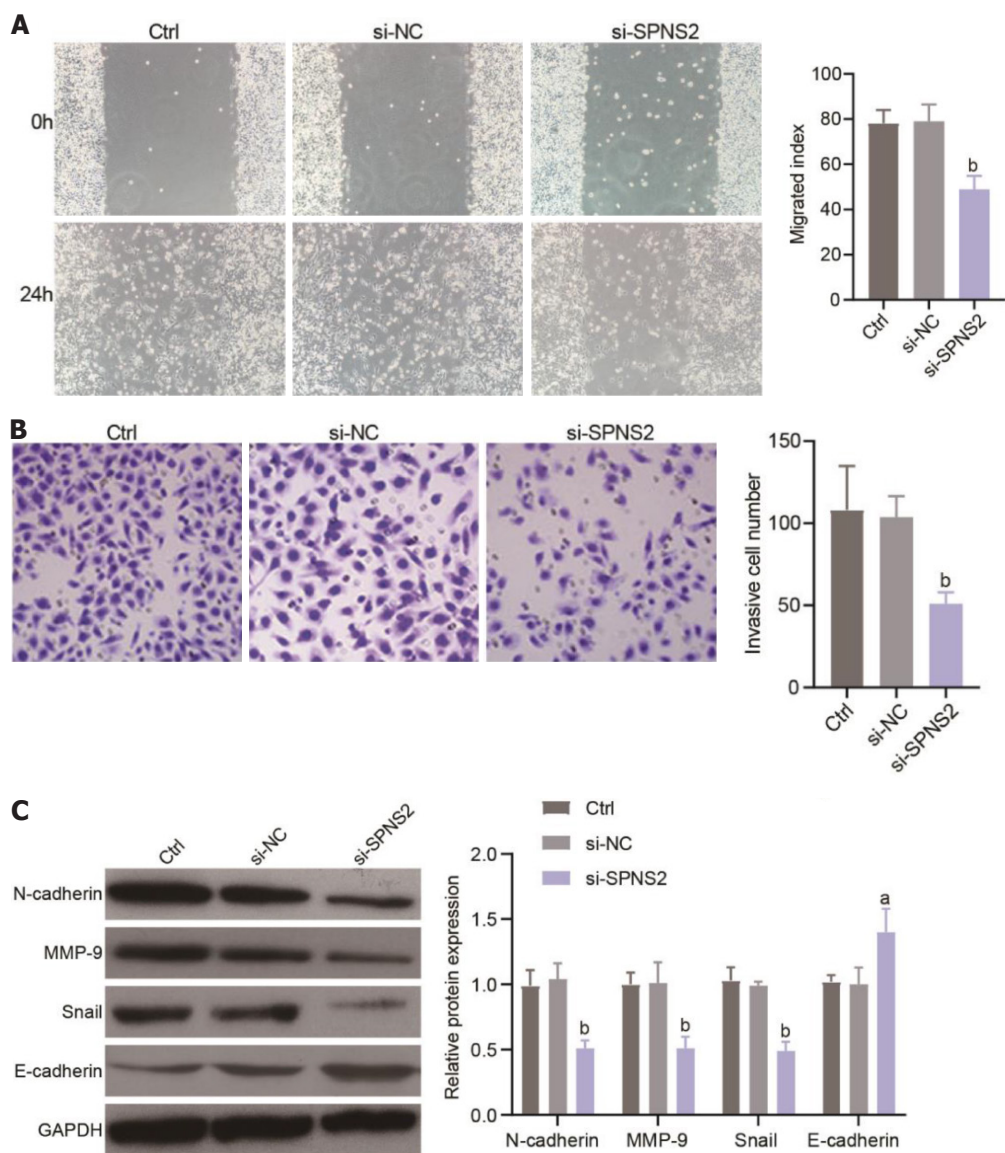


图 3 敲减SPNS2对SW620细胞侵袭迁移的影响. A: 划痕实验检测各组细胞迁移; B: Transwell细胞侵袭实验检测各组细胞侵袭; C: Western blot检测各组细胞EMT相关蛋白的表达; 与si-NC组相比, ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$, $n = 3$. SPNS2: 鞘氨醇-1-磷酸转运体2; N-cadherin: N-钙黏蛋白; MMP-9: 基质金属蛋白酶9; E-cadherin: E-钙黏蛋白; GAPDH: 甘油醛-3-磷酸脱氢酶.

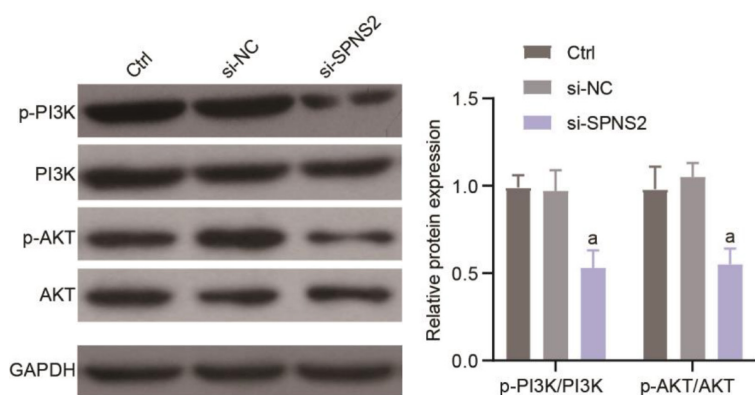


图 4 敲减SPNS2对SW620细胞PI3K/AKT通路的影响. 与si-NC组相比, ^a $P < 0.05$, $n = 3$. SPNS2: 鞘氨醇-1-磷酸转运体2; p-PI3K: 磷酸化PI3K; PI3K: 磷脂酰肌醇3激酶; p-AKT: 磷酸化AKT; AKT: 蛋白激酶B; GAPDH: 甘油醛-3-磷酸脱氢酶.

为潜在机制之一。

肿瘤细胞EMT进程的激活与细胞内各种复杂的信号通路有着密不可分的联系。研究表明, 肿瘤微环境可通过某些特殊的信号分子, 激活上皮细胞中的信号通路, 包括Wnt、Notch、PI3K等常见的信号通路, 进而诱导EMT^[15,16]。本研究通过对相关文献进行分析^[17], 选取PI3K/AKT信号通路做进一步探索, 结果表明敲减SPNS2可抑制PI3K/AKT信号活性。这可能是调控EMT及恶性表型的潜在机制, 然而信号通路往往是通过复杂的调控网络共同发挥作用, 该过程中是否还有其他信号的参与, 以及彼此之间的相互作用还需进一步深入的研究。

4 结论

综上所述, SPNS2在CRC中高表达, 敲减SPNS2能够抑制SW620细胞的增殖、侵袭及迁移, 其机制可能与对增殖、EMT以及PI3K/AKT信号通路相关蛋白表达的调节有关。这些发现为CRC的生物标志物筛选和靶向治疗提供了新的思路, 未来可进一步探索SPNS2在CRC中的临床应用潜力。

文章亮点

实验背景

鞘氨醇-1-磷酸转运体2(spinster homolog 2, SPNS2)在多种肿瘤的进展与预后中发挥重要作用, 而其对结直肠癌(colorectal cancer, CRC)中的影响尚不清楚。

实验动机

探讨SPNS2在CRC中的作用及机制。

实验目标

明确SPNS2对CRC进展与预后的影响; 并以SW620细胞为研究对象, 阐明敲减SPNS2对细胞增殖、迁移的影响及机制。

实验方法

基于生物信息学方法剖析SPNS2在CRC中的表达及其对CRC患者预后的影响; 以SW620细胞为研究对象, 探究敲减SPNS2对其增殖、侵袭与迁移的效应以及相关蛋白表达所受的影响。

实验结果

SPNS2在CRC组织中上调表达且预示患者预后不良; 敲减SPNS2能抑制SW620细胞的增殖、迁移与侵袭, 并调节细胞增殖、上皮间质转化及磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B信号通路相关蛋白的表达。

实验结论

SPNS2在CRC组织中上调表达, 并发挥促癌作用。

展望前景

SPNS2或许具备作为CRC预后及靶向治疗的生物标志物的潜力。

5 参考文献

- Baidoun F, Elshiwly K, Elkeraie Y, Merjaneh Z, Khoudari G, Sarmini MT, Gad M, Al-Husseini M, Saad A. Colorectal Cancer Epidemiology: Recent Trends and Impact on Outcomes. *Curr Drug Targets* 2021; 22: 998-1009 [PMID: 33208072 DOI: 10.2174/1389450121999201117115717]
- Li J, Ma X, Chakravarti D, Shalapour S, DePinho RA. Genetic and biological hallmarks of colorectal cancer. *Genes Dev* 2021; 35: 787-820 [PMID: 34074695 DOI: 10.1101/gad.348226.120]
- Shin AE, Giancotti FG, Rustgi AK. Metastatic colorectal cancer: mechanisms and emerging therapeutics. *Trends Pharmacol Sci* 2023; 44: 222-236 [PMID: 36828759 DOI: 10.1016/j.tips.2023.01.003]
- Underwood PW, Ruff SM, Pawlik TM. Update on Targeted Therapy and Immunotherapy for Metastatic Colorectal Cancer. *Cells* 2024; 13 [PMID: 38334637 DOI: 10.3390/cells13030245]
- Chen H, Ahmed S, Zhao H, Elghobashi-Meinhardt N, Dai Y, Kim JH, McDonald JG, Li X, Lee CH. Structural and functional insights into Spns2-mediated transport of sphingosine-1-phosphate. *Cell* 2023; 186: 2644-2655.e16 [PMID: 37224812 DOI: 10.1016/j.cell.2023.04.028]
- Zhu X, Ren K, Zeng YZ, Zheng Z, Yi GH. Biological function of SPNS2: From zebrafish to human. *Mol Immunol* 2018; 103: 55-62 [PMID: 30196234 DOI: 10.1016/j.molimm.2018.08.025]
- Fang L, Hou J, Cao Y, Shan JJ, Zhao J. Spinster homolog 2 in cancers, its functions and mechanisms. *Cell Signal* 2021; 77: 109821 [PMID: 33144184 DOI: 10.1016/j.cellsig.2020.109821]
- Lu JW, Tseng YS, Lo YS, Lin YM, Yeh CM, Lin SH. Prognostic Significance of Cytoplasmic SPNS2 Expression in Patients with Oral Squamous Cell Carcinoma. *Medicina (Kaunas)* 2021; 57 [PMID: 33673355 DOI: 10.3390/medicina57020164]
- Weng W, Huang H. LINC01503 promotes the cell proliferation, migration and invasion of triple-negative breast cancer as a ceRNA to elevate SPNS2 expression by sponging miR-335-5p. *Heliyon* 2024; 10: e36531 [PMID: 39296205 DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e36531]
- Jiang Y, Yu XY, Sun HX, Gu XY, Geng JS. Long non-coding RNA HOXA-AS3 facilitates the malignancy in colorectal cancer by miR-4319/SPNS2 axis. *J Physiol Biochem* 2021; 77: 653-666 [PMID: 34671931 DOI: 10.1007/s13105-021-00832-x]
- Hanahan D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discov* 2022; 12: 31-46 [PMID: 35022204 DOI: 10.1158/2159-8290.CD-21-1059]
- Gundamaraju R, Lu W, Paul MK, Jha NK, Gupta PK, Ojha S, Chattopadhyay I, Rao PV, Ghavami S. Autophagy and EMT in cancer and metastasis: Who controls whom? *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2022; 1868: 166431 [PMID: 35533903 DOI: 10.1016/j.bbdis.2022.166431]
- Kaszak I, Witkowska-Pilasiewicz O, Niewiadomska Z, Dworecka-Kaszak B, Ngosa Toka F, Jurka P. Role of Cadherins in Cancer-A Review. *Int J Mol Sci* 2020; 21 [PMID: 33076339 DOI: 10.3390/ijms21207624]
- Thiery JP. EMT: An Update. *Methods Mol Biol* 2021; 2179: 35-39 [PMID: 32939712 DOI: 10.1007/978-1-0716-0779-4_6]
- Xue W, Yang L, Chen C, Ashrafizadeh M, Tian Y, Sun R. Wnt/ β -catenin-driven EMT regulation in human cancers. *Cell Mol Life Sci*

- 2024; 81: 79 [PMID: 38334836 DOI: 10.1007/s00018-023-05099-7]
- 16 Ang HL, Mohan CD, Shanmugam MK, Leong HC, Makvandi P, Rangappa KS, Bishayee A, Kumar AP, Sethi G. Mechanism of epithelial-mesenchymal transition in cancer and its regulation by natural compounds. *Med Res Rev* 2023; 43: 1141-1200 [PMID: 36929669 DOI: 10.1002/med.21948]
- 17 Liang W, Liu M, Su Y, Wen Y, Wang L, Shan J, Zhao J, Xie K, Wang J. Spinster homolog 2 reduces malignancies of glioblastoma via PTEN/PI3K/AKT pathway. *IUBMB Life* 2024; 76: 140-160 [PMID: 37728571 DOI: 10.1002/iub.2785]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



原发性食管下段结核合并支气管瘘1例

徐显林, 周海飞, 王春莹, 许国华

徐显林, 周海飞, 王春莹, 许国华, 广东省惠阳三和医院 广东省惠州市 516211

徐显林, 主任医师, 主要研究内镜下胃肠道肿瘤早诊早治、大肠癌筛查、疑难性消化道溃疡诊治等。

作者贡献分布: 本文主要贡献者为徐显林, 其次为许国华、周海飞、王春莹对此文所做贡献均等; 此课题由徐显林发现、诊治和撰写; 许国华负责手术的进行和操作; 周海飞、王春莹负责病情观察、追踪及资料收集。

通讯作者: 徐显林, 主任医师, 516211, 广东省惠州市惠阳区淡水街道金惠大道康和路3号, 惠阳三和医院. 15766826876@163.com

收稿日期: 2024-10-08

修回日期: 2024-11-19

接受日期: 2024-12-17

在线出版日期: 2024-12-28

Primary lower esophageal tuberculosis complicated with bronchial fistula: A case report

Xian-Lin Xu, Hai-Fei Zhou, Chun-Ying Wang, Guo-Hua Xu

Xian-Lin Xu, Hai-Fei Zhou, Chun-Ying Wang, Guo-Hua Xu, Sanhe Hospital of Huiyang, Huizhou 516211, Guangdong Province, China

Corresponding author: Xian-Lin Xu, Chief Physician, Sanhe Hospital of Huiyang, No. 3 Kanghe Road, Jinhui Avenue, Danshui Street, Huiyang District, Huizhou 516211, Guangdong Province, China. 15766826876@163.com

Received: 2024-10-08

Revised: 2024-11-19

Accepted: 2024-12-17

Published online: 2024-12-28

Abstract

BACKGROUND

Tuberculosis of the esophagus is a clinically rare disease, especially when it is complicated with bronchial fistulas.

It is easy to be misdiagnosed as esophagus cancer due to dysphagia and cough.

CASE SUMMARY

A patient was suspected to have esophagus cancer, bronchial fistula, Crohn's disease, and ulcer. Following a multidisciplinary discussion involving rheumatologists and tuberculosis specialists, and based on positive T-cell spot test for tuberculosis infection (T-SPOT), positive purified protein derivative (PPD) test, and positive polymerase chain reaction (PCR) test for *Mycobacterium tuberculosis* in tissue, the patient was diagnosed as having primary lower esophageal tuberculosis and bronchial fistula. Treatment with thalidomide for 10 days and combination of four anti-tuberculosis drugs for 1.5 years yielded good results.

CONCLUSION

T-SPOT, PPD, and PCR are rapid diagnostic tools for the detection of tuberculosis of the esophagus in patients with irregular ulceration and nodular granulomatous hyperplasia. Early diagnosis and treatment can reduce esophageal stricture. For patients with older age, diabetes mellitus, and other underlying diseases, immunosuppression may make esophageal ulcers caused by esophagotracheal fistulas difficult to heal. In this scenario, short-term additional thalidomide may be considered, which is conducive to promoting fistula healing.

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

Key Words: Primary; Tuberculosis; Esophagus; Gastroscopy; Bronchial fistula; Thalidomide; Strainess stricture; Dilation

Citation: Xu XL, Zhou HF, Wang CY, Xu GH. Primary lower esophageal tuberculosis complicated with bronchial fistula: A case report. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2024; 32(12): 927-930

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i12/927.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v32.i12.927>

摘要

背景

食管结核在临床上属于罕见疾病, 合并支气管瘘更罕见, 临床表现有吞咽困难及呛咳等症状, 易造成误诊为食管癌等疾病。

病例简介

本例患者曾被疑诊为食管癌并支气管瘘、克罗恩病、溃疡; 经风湿免疫、结核专家多学科讨论会诊, 查T淋巴细胞斑点试验(T-cell spot test for tuberculosis, T-SPOT)阳性, 纯蛋白衍生物(purified protein derivative, PPD)试验阳性, 组织中结核分枝杆菌聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)检测阳性, 诊断为原发性食管下段结核并支气管瘘。予沙利度胺10天及四联抗结核1年半治疗, 效果良好。

结论

对食管不规则溃烂及结节瘤样肉芽组织增生时, 应高度怀疑食管结核, T-SPOT及PPD及PCR是快速诊断的方法, 及早诊断治疗, 减少食管狭窄。同时, 对病人年纪大、存在糖尿病基等基础疾病, 可能存在免疫功能低下情况, 可能食管难愈性溃疡引起食管气管瘘有关, 可考虑短时间加用沙利度胺, 有利于促进瘘愈合。

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

关键词: 原发性; 结核; 食管; 胃镜检查; 支气管瘘; 沙利度胺; 狭窄; 扩张

核心提要: 食管溃疡结节样病变, 应高度怀疑食管结核, 做相应的检测以明确诊断; 对可能存在免疫功能低下情况, 可能食管难愈性溃疡引起食管气管瘘有关, 可考虑短时间用免疫调节剂沙利度胺, 有利于促进瘘的愈合。

文献来源: 徐显林, 周海飞, 王春莹, 许国华. 原发性食管下段结核合并支气管瘘1例. 世界华人消化杂志 2024; 32(12): 927-930

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i12/927.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i12.927>

0 引言

食管结核在临床上属于罕见疾病, 根据一项国际调查报告, 在所有结核患者中占比率仅为0.04%-0.2%^[1]。本文报道1例原发性食管下段结核合并支气管瘘的诊治过程与体会。

1 病例简介

1.1 主诉 患者男, 64岁, 因“反复胸闷、胸痛4年余, 再发伴咳嗽、咳痰、吞咽困难1月余”, 于2022-08-30入院。

1.2 现病史 患者反复胸闷、胸痛4年余。1月余前无明显

诱因开始出现胸痛, 以胸骨后为主, 呈阵发性闷痛, 间断有胸闷, 伴反酸、呃逆, 伴咳嗽、咳痰, 呈黄白色粘痰, 量少, 不易咳出, 之后出现进行性吞咽困难, 并出现饮水呛咳, 刚开始进食米饭无法下咽, 而后进食粥、面、粉等半流饮食亦无法下咽, 并出现进食后恶心、呕吐, 呕出物为非咖啡渣样胃内容物, 无胆汁样物及血液, 无畏寒、发热, 无心悸、气促、咯血, 无尿频、尿急、尿痛等症状。患病以来, 无盗汗、午后潮热、消瘦等症状。

1.3 既往史 既往有高血压、糖尿病、冠心病史, 否认有结核病史, 否认有结核患者接触史。

1.4 个人史和家族史 出生地、居住地相同, 无吃鱼生史。无烟、酒、药物等不良生活嗜好, 修理工人及保安, 无工业毒物、粉尘、放射性物质接触史, 无冶游史。父母、兄弟、姐妹健康, 无与患者类似疾病, 无家族遗传倾向的疾病。

1.5 查体 双肺呼吸音粗, 双肺可闻及少量干湿性啰音, 心界不大, 心律齐, 心音正常, 未闻及明显病理性杂音。

1.6 实验室检查 血沉28.0 mm/h ↑; 尿酸 483 umol/L ↑; 降钙素原 0.090 ng/mL ↑; 糖化血红蛋白 6.9% ↑; 结核分枝杆菌T淋巴细胞斑点试验(T-cell spot test for tuberculosis, T-SPOT)检测616.98 pg/mL ↑; PPD试验: 15 mm × 15 mm, 阳性; 血常规、生化7项、血凝5项、肝功8项、转氨酶2项、血脂8项、肾功4项、心肌酶3项及肌钙蛋白I、胃功能3项、乙肝两对半、传染病3项、消化系统肿瘤组合7项、肾功能均未见明显异常。心电图未见明显异常。

1.7 影像学检查

1.7.1 外院胸部增强CT示: (1)食管胸中下段管壁环形增厚, 考虑食管癌, 食管周围、气管隆嵴下及右上纵膈多发淋巴结; (2)食管气管瘘, 右肺中、下叶少量炎症。外院出院诊断: (1)不稳定型心绞痛; (2)冠心病主动脉瓣关闭不全(轻度)PCI术后心功能Ⅱ级; (3)肺部感染; (4)高血压3级极高危组; (5)Ⅱ型糖尿病; (6)高脂血症; (7)低蛋白血症; (8)左肾结石; (9)慢性浅表性胃炎; (10)不排除食管癌并支气管瘘。当时因多次病理结果均不支持食管癌诊断, 未行手术治疗, 建议进一步明确诊断。入住我院后, 电子胃镜显示(图1): 食管: 距门齿约25 cm至贲门间断性糜烂及肉芽组织增生, 其中距门齿约30 cm处明显狭窄, 内镜通过困难, 勉强可通过, 见一可疑瘘口, 表面附白苔; 胃底、贲门: 环贲门粘膜见一溃疡, 大小约3.0 cm × 3.0 cm, 周围粘膜明显肿胀, 表面附白苔。胃镜诊断: (1)食管粘膜病变并狭窄; (2)食管胃结合部溃疡; (3)考虑食管支气管瘘。病理结果示: 胃底: 中度慢性胃炎伴溃疡形成, 萎缩一, 肠化一, 活动++, 局部见非干酪样坏死性肉芽肿结构, 请结合临床及相关检查进一步除外克罗恩病; 食管: 粘膜慢性伴急性活

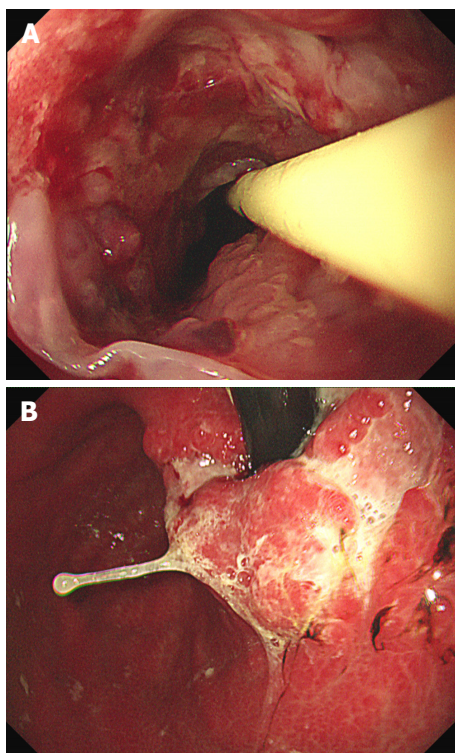


图 1 治疗前电子胃镜显示(2022-08-31). A: 食管糜烂及肉芽组织增生; B: 环贲门粘膜见溃疡, 大小约3.0 cm×3.0 cm. 周围粘膜明显肿胀, 表面附白苔.

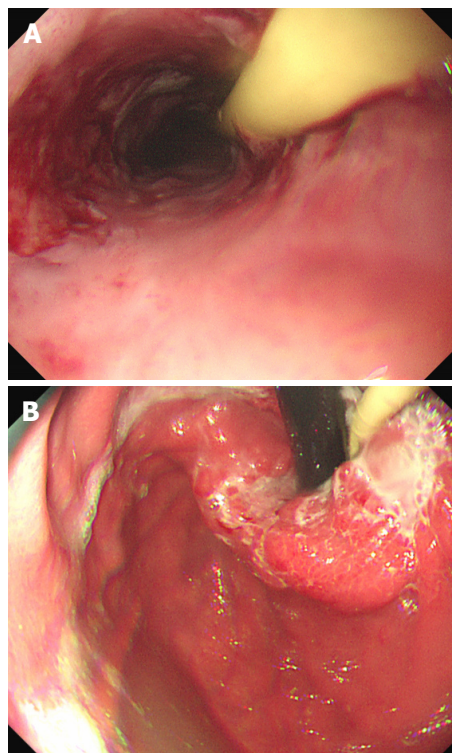


图 2 沙利度胺治疗后电子胃镜显示(2022-09-15). A: 食管间断性糜烂及肉芽组织增生, 水肿较前(2022-08-31)减轻; B: 环贲门粘膜见溃疡, 大小约2.0 cm×2.0 cm, 周围粘膜肿胀, 表面附白苔, 白苔较前明显减少.

动及糜烂, 局部见非干酪样坏死性肉芽肿结构, 请结合临床及相关检查进一步除外克罗恩病.

1.7.2 电子结肠镜显示: 回盲瓣、升结肠、肝曲、横结肠、脾曲、降结肠、乙状结肠: 粘膜未见异常; 回肠末段: 粘膜见一糜烂灶; 盲肠: 阑尾内口粘膜隆起; 直肠: 粘膜见多发扁平息肉, 大小约0.2 cm-0.3 cm, 钳除1个送检, 其余予APC灼除, 距肛门约7 cm处见一糜烂灶; 肛管: 见内痔. 肠镜诊断: (1)直肠多发息肉(已行APC灼除术+钳除术); (2)回肠末段及直肠粘膜糜烂; (3)混合痔. 病理结果示: 回肠末段: 粘膜慢性炎症伴急性活动; 直肠: 增生性息肉, 粘膜慢性炎症伴急性活动, 局部见隐窝脓肿及肉芽肿结构, 符合克罗恩病改变, 请结合临床及相关检查; 建议进一步检查明确诊断.

2 多学科讨论

住院期间考虑食管病变可能由风湿免疫相关性疾病引起, 请风湿免疫、结核专家MDT会诊(2022-09-15), 会诊意见: ANATENAS(-), ANCA(-), 此次病理显示非干酪样坏死肉芽肿, T-SPOT阳性, 建议: (1)PPD试验; (2)病理请广州市胸科医院会诊; (3)加强营养支持治疗. 石蜡包埋组织中结核分枝杆菌PCR检测: (食管、贲门、直肠标本)提示阳性, 回肠末端粘膜阴性.

3 最终诊断

综合患者病史、临床表现、体查及上述检辅助检查结果, 诊断为原发性食管下段结核并支气管瘘、并贲门、直肠结核.

4 治疗

入院确诊为食管结核前, 治疗上予以禁食、抑酸护胃(艾司奥美拉唑钠40 mg, Q8h)、抗感染(头孢哌酮钠舒巴坦钠3 g, Q12h)、止咳(复方甲氧那明胶囊)、营养支持(肠内营养液伊力佳)、控制血糖、血压、抗血小板聚集、调脂稳定斑块、补液等对症支持治疗. 同时, 考虑可能食管难愈性溃疡引起食管气管瘘, 予沙利度胺片50 mg, Q12h, 共10天, 患者进水呛咳明显好转, 复查胃镜(如图2), 复查CT食管造影未见造影剂外渗. 经治疗1个月后, 患者偶有咳嗽, 无痰, 无胸痛等不适, 拔出胃空肠营养管后可进食半流质饮食, 建议应用抗结核药物治疗(异烟肼0.3 g、利福平0.45 g、左氧氟沙星0.5 g、乙胺丁醇片0.75 g). 病情好转, 带抗结核四联药物, 服用1年半.

5 结果和随访

抗结核8月, 出现吞咽困难, 考虑食管下段溃疡愈合形成食管瘢痕狭窄, 入住我院, 在静脉全麻下行内镜下食管

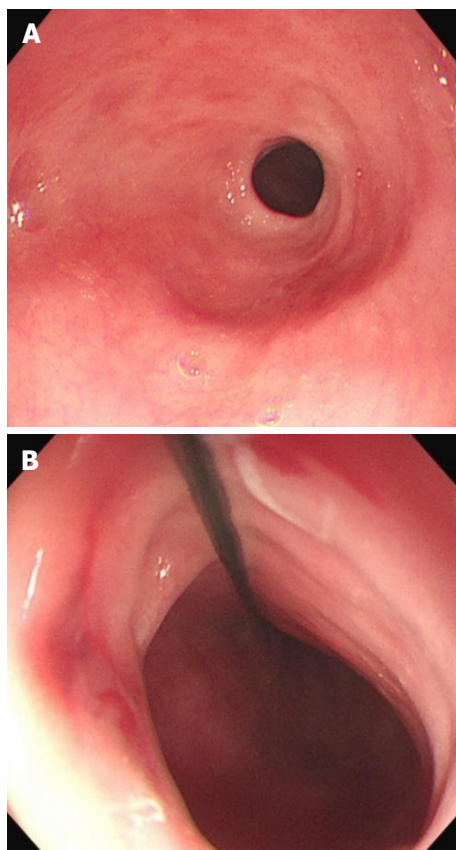


图3 萨式条扩张术前后对比图(2023-06-21)。A: 萨式条扩张术前; B: 萨式条扩张术后。

狭窄萨式条扩张术(图3), 术后患者吞咽困难缓解, 好转出院。

6 讨论

食管结核在结核病中很少见^[2], 合并食管支气管瘘者更少见。这是因为食管粘膜由分层的鳞状上皮细胞构成, 上面覆盖唾液和粘液, 对食管起到了很好的保护作用。按照不同的感染途径, 食管结核可分为原发性和继发性两种, 原发性食管结核是指含有结核分枝杆菌的食物或痰液粘附于食管鳞状上皮而造成感染, 多有局部粘膜损伤等高危因素存在。食管结核最常累及食管中段靠气管分岔口处, 中段食管溃疡是食管结核诊断的重要标志^[3]。其症状最主要取决于食管受累的严重程度, 主要表现为吞咽困难, 其次为胸骨后疼痛, 此外食管病变也可能并发慢性炎症、憩室、溃疡出血和罕见的食管气管瘘。食管结核发病率低, 临床表现多种多样、缺乏特异性, 且患者往往无结核感染中毒症状, 容易漏诊和误诊, 2003年有文献报道食管结核的误诊率高达65.7%^[4]。当怀疑

食管结核时, 可多次重复取样, 组织切片检查, 微生物涂片、培养及PCR等技术, PCR法具有速度快, 准确度高的优点, 以提高阳性率^[5]。

本例患者病变主要侵犯食管下段, 考虑与病人年纪大、存在糖尿病基础疾病免疫力差及长期服用抗血小板药物导致食管下段及贲门粘膜损伤形成溃疡, 同时不慎吞服感染结核分枝杆菌的食物等引起感染。肠结核大多数感染部位为回盲部引起病变, 是因为含有结核分枝杆菌的肠内容物在回盲部停留时间久, 以及该菌易侵犯淋巴组织, 而回盲部含有淋巴组织。这例患者感染的部位为何不在回盲部, 而在直肠, 考虑与食管结核种植转移引起, 肠镜提示直肠粘膜有糜烂, 因而容易感染。

因病人入院时诊断不明确, 食管病变不能排除由白塞病及克罗恩病引起, 考虑食管顽固性难愈性溃疡引起食管气管瘘, 故而应用沙利度胺片每天100 mg, 经治疗10余天, 未再次出现进水呛咳的情况, 考虑对食管顽固难愈性溃疡治疗有效, 可能对溃疡愈合有帮助^[6]。沙利度胺具有调节免疫及抗炎、抑制血管生成及肿瘤生长、抑制细胞因子释放、镇静。确诊后坚持规范抗结核治疗。

7 结论

总之, 对食管中下段有间断性线状、不规则溃烂及结节瘤样肉芽组织增生时, 在排除食管癌后, 应高度怀疑食管结核, PCR是快速诊断的方法, 及早诊断治疗, 减少食管狭窄。作者认为, 对病人年纪大、存在糖尿病等基础疾病, 可能存在免疫力功能低下, 可能食管难愈性溃疡引起食管支气管瘘有关, 可考虑短时间用免疫调节剂沙利度胺, 有利于促进瘘愈合。

8 参考文献

- 1 Welzel TM, Kawan T, Bohle W, Richter GM, Bosse A, Zoller WG. An unusual cause of dysphagia: esophageal tuberculosis. *J Gastrointest Liver Dis* 2010; 19: 321-324 [PMID: 20922199]
- 2 仲俊. 食管结核误诊2例. *实用医学杂志* 1999; 15: 270 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.1999.04.050]
- 3 Mohan P, Myilsamy S, Leelakrishnan V. Esophageal tuberculosis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012; 36: 312-313 [PMID: 22521125 DOI: 10.1016/j.clinre.2011.12.017]
- 4 Fujiwara Y, Osugi H, Takada N, Takemura M, Lee S, Ueno M, Fukuhara K, Tanaka Y, Nishizawa S, Kinoshita H. Esophageal tuberculosis presenting with an appearance similar to that of carcinoma of the esophagus. *J Gastroenterol* 2003; 38: 477-481 [PMID: 12768391 DOI: 10.1007/s00535-002-1088-1]
- 5 舟海军, 陈幸幸, 王红. 食管结核35例临床特征分析. *遵义医学院学报* 2013; 36: 571-572
- 6 徐显林, 许国华, 李淑文. 沙利度胺治疗食管下段巨大溃疡1例报道并文献复习. *中国结合医院杂志* 2021; 26: 184-185

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



1 投稿总则

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

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

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

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

1.5 收录 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录. 《世界华人消化杂志》在Scopus数据库的2023年期刊评价指标包括: CiteScore: 0.2; SJR: 0.111; SNIP: 0.032; 在胃肠病学排名156/167. 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, T_{1/2}不能写成tl/2或T, V_{max}不能写成Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示, 包括生物学中拉丁学名的属名与种名(包括亚属、亚种、变种), 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn.var.glaber Chang (命名者勿划横线); 常

数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验, 概率*P*和相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*), 例如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), *n*-butyl acetate (醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide (N-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol (邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline (3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine (右旋苯丙胺), *l*-dopa (左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid (对氨基水杨酸); 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*, *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m* (质量), *V* (体积), *F* (力), *p* (压力), *W* (功), *v* (速度), *Q* (热量), *E* (电场强度), *S* (面积), *t* (时间), *z* (酶活性, kat), *t* (摄氏温度, °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

