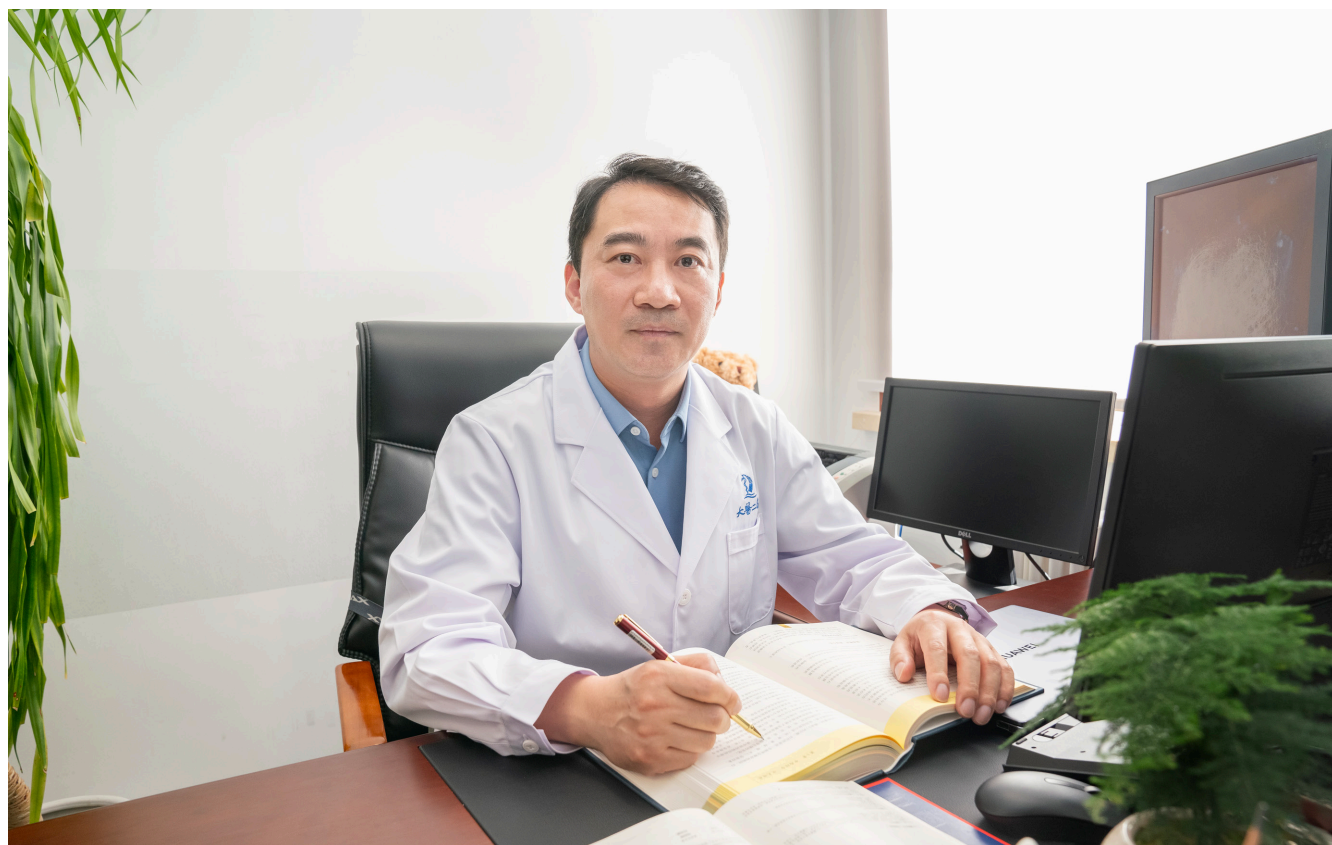


# 世界华人消化杂志®

## WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

### Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2024年8月28日 第32卷 第8期 (Volume 32 Number 8)



# 8/2024

《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。

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

## 述评

- 545 贲门失弛缓症的诊治及管理策略  
任祥凤, 于梓涵, 宋文轩, 孟庆国, 陈鑫
- 556 基于脑肠轴探讨抗抑郁药物对消化系统疾病的治疗策略  
李煜

## 文献综述

- 561 代谢组学在肝硬化及其并发症中的应用  
林果, 陈纪宏, 尹宇航, 赵浩南, 刘壮, 祁兴顺
- 569 人血白蛋白在胃肠外科围手术期的合理应用  
贾祥浩, 高鑫鑫, 殷振华, 孔帅

## 临床实践

- 576 内镜下胃食管反流病评估新方法-食管裂孔横径法  
田书瑞, 陈冬, 刘建军, 刘健男, 梁艳, 吴继敏
- 584 高脂血症性胰腺炎患者外周血C肽、IL-6及HBP与肺损伤的相关性探讨  
陈园, 汤武亨, 曹春宇, 徐乾超
- 591 2型糖尿病并发胃肠动力障碍现状及风险预测模型建立和效果评价  
李定中, 丁佳, 范剑波

## 基础研究

- 600 LINC00662通过miR-615-5p/wnt/ $\beta$ -catenin通路调控胃癌细胞增殖、迁移和侵袭  
孙兵, 王超雄, 黄坚, 方军
- 608 CircRASSF2靶向miR-218-5p调控胃癌细胞增殖、迁移和凋亡的研究  
骆超, 朱迪, 陈跃华
- 616 白术内酯 I 改善术后肠梗阻大鼠的肠功能、炎症反应、细菌移位及肠道屏障  
王一昌, 周应

## 消息

- 555 《世界华人消化杂志》参考文献要求  
590 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标  
607 《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》书讯  
624 《世界华人消化杂志》正文要求

## 封面故事

本刊编委张桂信, 博士, 教授, 主任医师, 博士研究生导师. 大连医科大学附属第二医院副院长, 大连医科大学中西医结合研究院/学院副院长. 科研方向为胆胰疾病发病机制与中西医结合微创治疗, 消化系统肿瘤早期诊断标志物研发和医工交叉研究. 主持国家自然科学基金2项, 省部级课题6项, 医工结合重大项目和交叉学科课题2项. 执笔或参与制定专家共识和行业标准6项. 获得省部级科技进步奖4项、大连市科技进步奖2项, 专利6项, 副主编专著3部, 第一或通讯作者发表学术论文39篇, 其中SCI收录论文17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 2024-08-28

原刊名 新消化病学杂志

## 期刊名称

世界华人消化杂志

## 国际标准连续出版物号

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

## 共同主编

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

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

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

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

田艳涛, 博士, 教授, 主任医师, 100021, 北京市, 国

家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胰胃外科

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

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

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

## 编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

## 编辑部

王金磊, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

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

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: [wcjd@wjgnet.com](mailto: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](mailto: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 8 August 28, 2024

## EDITORIAL

- 545 Diagnostic and therapeutic strategies for achalasia of the cardia  
*Ren XF, Yu ZH, Song WX, Meng QG, Chen X*
- 556 Exploring antidepressant-based therapeutic strategy for digestive disorders based on brain-gut axis  
*Li M*

## REVIEW

- 561 Application of metabolomics in liver cirrhosis and its complications  
*Lin G, Chen JH, Yin YH, Zhao HN, Liu Z, Qi XS*
- 569 Rational application of human serum albumin in perioperative period of gastrointestinal surgery  
*Jia XH, Gao XX, Yin ZH, Kong S*

## CLINICAL PRACTICE

- 576 A new endoscopic approach for evaluation of gastroesophageal reflux disease-esophageal hiatus transverse diameter method  
*Tian SR, Chen D, Liu JJ, Liu JN, Liang Y, Wu JM*
- 584 Correlation of peripheral blood C-peptide, interleutin-6, and heparin-binding protein with lung injury in patients with hyperlipidemic pancreatitis  
*Chen Y, Tang WH, Cao CY, Xu QC*
- 591 Establishment of a risk prediction model for gastrointestinal motility disorder in patients with type 2 diabetes mellitus  
*Li DZ, Ding J, Fan JB*

## BASIC RESEARCH

- 600 LINC00662 regulates gastric cancer cell proliferation, migration, and invasion via the miR-615-5p/Wnt/ $\beta$ -catenin pathway  
*Sun B, Wang CX, Huang J, Fang J*
- 608 CircRASSF2 targets miR-218-5p to regulate gastric cancer cell proliferation, migration, and apoptosis  
*Luo C, Zhu D, Chen YH*
- 616 Atractylenolide I improves intestinal function, inflammatory response, bacterial translocation, and intestinal barrier function in postoperative ileus rats  
*Wang YC, Zhou Y*

**COVER**

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Gui-Xin Zhang, Chief Physician, Professor, The Second Affiliated Hospital of Dalian Medical University/Institute (College) of Integrative Medicine, Dalian Medical University, No. 13 Lianshan Street, Shahekou District, Dalian 116000, Liaoning Province, China. zgx0109@126.com

**Indexed/Abstracted by**

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

**RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE**

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

**Shijie Huaren Xiaohua Zazhi**

**Founded** on January 15, 1993  
**Renamed** on January 25, 1998  
**Publication date** August 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](mailto:wjcd@wjgnet.com)  
<https://www.wjgnet.com>

**PUBLISHER**

Baishideng Publishing Group Inc  
 7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA  
 Telephone: +1-925-3991568  
 E-mail: [bjpgoffice@wjgnet.com](mailto:bjpgoffice@wjgnet.com)  
<https://www.wjgnet.com>

**PRODUCTION CENTER**

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

**PRINT SUBSCRIPTION**

RMB 136 Yuan for each issue  
 RMB 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.

## 贲门失弛缓症的诊治及管理策略

任祥凤, 于梓涵, 宋文轩, 孟庆国, 陈鑫

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

任祥凤, 天津医科大学在读硕士研究生, 主要研究贲门失弛缓症、炎症性肠病方向。

**作者贡献分布:** 本综述写作部分由任祥凤完成; 相关文献查询由于梓涵、宋文轩、孟庆国完成; 审校及修改由陈鑫完成。

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

收稿日期: 2024-06-20

修回日期: 2024-07-12

接受日期: 2024-07-19

在线出版日期: 2024-08-28

### Diagnostic and therapeutic strategies for achalasia of the cardia

Xiang-Feng Ren, Zi-Han Yu, Wen-Xuan Song, Qing-Guo Meng, Xin Chen

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

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

Received: 2024-06-20

Revised: 2024-07-12

Accepted: 2024-07-19

Published online: 2024-08-28

### Abstract

The diagnosis of achalasia of the cardia (AC) is primarily based on clinical symptoms, esophagographic findings, esophagodynamic examination, and upper gastrointestinal endoscopic findings. High resolution manometry is considered the gold standard for diagnosis. With the advan-

cement of new technologies, the diagnostic methods for AC have become more diverse, and three-dimensional modeling may facilitate early detection of AC. The use of endoscopic functional intracavity imaging probe can enhance diagnostic accuracy. Common treatment options include endoscopic balloon dilation, laparoscopic Heller myotomy, and peroral endoscopic myotomy (POEM). POEM has emerged as the most widely utilized therapeutic approach currently, significantly improving the clinical success rate in treating AC. This article provides a comprehensive review on recent research progress in the diagnosis and treatment of AC.

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

**Key Words:** Achalasia of the cardia; Diagnosis; Treatment; Malnutrition; Three-dimensional modeling

**Citation:** Ren XF, Yu ZH, Song WX, Meng QG, Chen X. Diagnostic and therapeutic strategies for achalasia of the cardia. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2024; 32(8): 545-555

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i8/545.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v32.i8.545>

### 摘要

贲门失弛缓症(achalasia of cardia, AC)是一种原发性食管动力障碍性疾病, 其诊断的主要依据包括临床症状、食管造影、食管动力学检查及上消化道内镜检查, 食管高分辨率测压是金标准。随着新技术的兴起, AC的诊断方式更加丰富, 三维建模或许可以促进AC的早期发现, 内镜下功能性腔内成像探针可以提高诊断的准确率。常用的治疗方法有内镜下球囊扩张、腹腔镜Heller肌切开术、经口内镜下肌切开术(peroral endoscopic myotomy, POEM)等。POEM已成为目前应用最广泛的治疗方法, 大幅提高了AC的临床治疗成功率。本文旨在结合近年来的研究进展, 对AC的诊断和治疗进行综述。

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

关键词: 贲门失弛缓症; 诊断; 治疗; 营养不良; 三维建模

**核心提要:** 贲门失弛缓症的诊断依赖综合检查, 食管高分辨率测压是金标准. 该病治疗方法多样, 经口内镜下肌切开术是安全有效的常用方式. 营养不良可能增加手术并发症风险. 早诊早治、营养管理、定期复查的综合管理对该疾病至关重要.

**文献来源:** 任祥凤, 于梓涵, 宋文轩, 孟庆国, 陈鑫. 贲门失弛缓症的诊治及管理策略. 世界华人消化杂志 2024; 32(8): 545-555

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i8/545.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i8.545>

## 0 引言

贲门失弛缓症(achalasia of cardia, AC)是一种罕见的食管动力障碍性疾病<sup>[1]</sup>. 食管蠕动缺失和食管下段括约肌(low esophageal sphincter, LES)松弛不良是导致AC症状的直接原因<sup>[1]</sup>. AC的年发病率约为每年1/10万, 患病率为10/10万, 近年来患病率呈上升趋势<sup>[2]</sup>. AC主要表现为吞咽困难、未消化食物反流、胸痛、体重减轻, 反流还可造成烧心、呕吐、声嘶, 甚至可能发生咳嗽、喘息, 导致吸入性肺炎等呼吸系统疾病<sup>[1]</sup>. 用于诊断AC的常用检查包括胃十二指肠镜检查、食管钡剂造影(barium esophageal gram, BE)和食管高分辨率测压(high resolution manometry, HRM)<sup>[3]</sup>. 当患者出现AC的典型症状时, 应首先进行上消化道内镜检查以排除器质性病变, 必要时进行胸部和腹部计算机断层扫描(computed tomography, CT)和超声检查<sup>[1]</sup>. 定时食管钡餐造影(timed barium esophageal gram, TBE)对诊断有重要意义, 然而, 诊断AC的金标准仍是HRM. 新出现的内镜下功能性腔内成像探针(endoscopic functional luminal imaging probes, EndoFLIP)可以更好地评估治疗结果<sup>[4]</sup>. 目前没有治愈AC的方法, 现有的治疗方法仅能通过降低LES压力来减轻食管胃交界处(esophageal-gastric junction, EGJ)的阻力从而缓解症状<sup>[3]</sup>. AC患者可能合并胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)甚至发生食管癌. 此外, 半数AC患者可能存在营养风险<sup>[5]</sup>, 营养不良的患者更容易发生手术并发症<sup>[6]</sup>. 因此, 早期诊断, 及时治疗, 营养管理和定期复查对AC患者的预后和进展具有重要意义. 本文将围绕AC的诊断和综合管理介绍AC目前的最新进展.

## 1 贲门失弛缓症的诊断

症状对于疾病的初步诊断至关重要. AC的症状包括吞咽困难、反流、呼吸系统并发症(夜间咳嗽和误吸)、胸

痛、胃灼热和体重减轻<sup>[1]</sup>. 这些症状不具有特异性, 从发病到确诊平均延迟5年(2-7年)<sup>[7]</sup>. 以吞咽困难为主的患者应排除口咽疾病甚至心理疾病, 以反流和烧心为主的患者应与GERD患者进行鉴别, 当抑酸治疗无效时应考虑AC<sup>[7]</sup>. 夜间食物反流常导致误吸、咳嗽和其他呼吸道症状. 胸痛的原因目前尚不清楚. 一项研究发现, 95%的患者在成功施行腹腔镜Heller肌切开术(laparoscopic Heller myotomy, LHM)后胸痛症状有所改善<sup>[8]</sup>, 这提示胸痛可能与食管排空功能受损有关. AC严重程度问卷(Achalasia Severity Questionnaire, ASQ)<sup>[9]</sup>和Eckardt评分是评估AC患者症状严重程度的可靠工具<sup>[10]</sup>. 然而, 体重减轻和胸痛可能会降低Eckardt评分的信度和效度, 胸痛在AC患者中具有异质性, 尤其在术后发生胃食管反流的患者, 经治疗后胸痛并未缓解, 此外, 影响体重的潜在因素有很多, 一些患者通过调整饮食并不会发生体重减轻<sup>[10]</sup>.

**1.1 食管胃十二指肠镜及影像学检查** 在AC早期, 超过一半的患者内镜检查完全正常<sup>[11]</sup>. 然而, 有吞咽困难等症状的患者应进行胃十二指肠镜检查, 必要时还需进行黏膜活检, 内镜检查可以排除其他胃肠道疾病, 如胃食管反流、食管狭窄和EC<sup>[12]</sup>. 在晚期AC患者中, 内镜下可见食管扩张或弯曲, 有食物和唾液残留<sup>[1]</sup>. 对于LES“皱褶”的患者, 通常需要施加轻微的压力使内镜通过, 有些患者的LES甚至无法通过内镜<sup>[13]</sup>. 假性贲门失弛缓症是一种继发性AC, 不同于原发性AC, 其发生可能是由于肿瘤浸润、肿瘤压迫、食管远端或肌间丛淋巴结肿大, 也可能是副肿瘤综合征的一部分<sup>[14,15]</sup>. CT对于鉴别原发性和继发性AC具有很高的价值. 虽然两种疾病在CT上都表现为食管远端狭窄, 但是可以依据狭窄段是否规则或食管壁是否规则增厚作为关键鉴别点<sup>[16]</sup>. 此外, EGJ软组织肿块或纵隔淋巴结似乎可以特异性的提示继发性AC. CT上可以显示恶性肿瘤的转移, 尽管偶尔原发性AC患者也可能同时伴有与食管不相关的其他胸部恶性肿瘤<sup>[16]</sup>. 假性AC最常由EGJ恶性肿瘤引起<sup>[14]</sup>. 早期EGJ肿瘤可在食管壁内生长并保持黏膜完整<sup>[17]</sup>. 此时, 超声内镜(endoscopic ultrasound, EUS)有助于识别黏膜下肿瘤<sup>[18]</sup>.

**1.2 食管钡剂造影** BE是一种简单、廉价、非侵入性的方法, 可以显示食管的排空能力和胃食管交接部形态, 广泛应用于胃肠疾病的初步筛查<sup>[17]</sup>. 诊断AC的放射学标准包括X线表现为食管扩张或扭曲, EGJ处鸟喙样狭窄, 并伴有钡剂排空不良征象, 严重者食管甚至可呈“S”形, 即乙状结肠型食管<sup>[19]</sup>. 部分AC患者不具有典型的影像学特征, 因此BE诊断AC的敏感性仅为58%<sup>[17]</sup>.

TBE通过测量1分钟、2分钟和5分钟的钡餐填充情况, 能够更好地评估食管排空能力<sup>[13]</sup>. 2018年的一项研究发现, 在5分钟时, 钡柱高度为2 cm, 诊断AC的灵敏度为

85%, 特异性为86%。5分钟时液体钡剂的钡柱高度大于2 cm与13 mm固体钡片停留于食管相结合, 对AC的诊断率可达100%<sup>[20]</sup>。TBE是一种方便有效的诊断选择, 尤其对于食管测压不耐受或测压导管不能通过LES的患者<sup>[13]</sup>。Blonski等<sup>[21]</sup>发现, 治疗后比治疗前的5分钟钡剂改善3%是AC患者治疗成功的良好预测指标。

食管过境显像(esophageal transit scintigraphy, ETS)与TBE类似, 使用放射性核素标记的食物来测定食管排空功能。TBE和ETS的结果在治疗前后均具有显著相关性<sup>[22]</sup>。然而, ETS不能提供解剖结构的细节, 且价格昂贵, 因此未被广泛应用<sup>[6]</sup>。

**1.3 高分辨率测压法** HRM是诊断AC的金标准, 可以详细地测量从咽到胃的压力<sup>[1]</sup>。用HRM可评价食管功能并推断食管形态学<sup>[23]</sup>。在第4版芝加哥分类(Chicago Classification v4.0, CCv4.0)中, AC的诊断需要符合食管平滑肌无效蠕动和LES松弛障碍<sup>[24]</sup>。根据CCv4.0, AC可分为三种类型: I型为整合松弛压(integrated relaxation pressure, IRP)异常, 食管100%失蠕动收缩; II型是指中位IRP异常, 食管100%失蠕动收缩,  $\geq 20\%$ 的吞咽过程存在全食管增压; III型是指IRP异常, 食管无正常蠕动,  $\geq 20\%$ 的吞咽过程存在早熟型收缩并伴有远端收缩积分(distal contractile integral, DCI) $>450 \text{ mmHg}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}$ <sup>[24]</sup>。一项研究表明<sup>[25]</sup>, 长期使用阿片类药物可能产生类似于III型AC的压力测量结果。因此, 在特殊人群中诊断III型AC应谨慎, 在HRM检查前至少停止使用阿片类药物24小时, 这可能有助于鉴别异常的结果<sup>[26]</sup>。有研究认为III型AC患者病史通常较短, 可能发展成为II型和I型, 所有乙状结肠型食管患者均表现为I型AC。这些发现支持了三型AC是三个进化阶段的假说, 该假说认为III型为初始阶段, II型为第二阶段, I型为终末阶段<sup>[27]</sup>。从机械论的角度来看, 这种说法似乎可以得到合理的解释<sup>[28]</sup>。鉴于这些, 需要更多的研究来探索三种类型的AC之间是否存在相互关联。

**1.4 高分辨率阻抗测压** 高分辨率阻抗测压(high-resolution impedance manometry, HRIM)结合了HRM导管和阻抗电极, 有助于检测贲门的收缩和松弛, 评价食管和贲门的运动和功能<sup>[29]</sup>。HRIM避免了辐射暴露, 与TBE结果密切相关。它可能是一种代替TBE的客观测试<sup>[30]</sup>。此外, 标准HRIM通过单纯吞咽水(single water swallows, SWS)检测, 而饮食应同时包括固体食物。

在测试方案中加入固体试验餐(solid test meal, STM)也许能够更灵敏地检测到EGJ松弛受损<sup>[31]</sup>。一项队列研究表明<sup>[32]</sup>, 与SWS相比, STM对运动障碍的诊断灵敏度显著增加。其他辅助试验包括多次快速吞咽(multiple rapid swallows, MRS)和快速饮水挑战(rapid drinking

challenge, RDC)。MRS根据食管痉挛程度和LES松弛程度为AC亚型提供了依据。I型和II型AC患者在MRS上表现出明显的LES松弛, 无食管收缩, 而III型AC患者表现出明显的LES松弛和食管痉挛<sup>[33]</sup>。RDC模仿了典型的饮水行为, 增加了AC的诊断敏感性<sup>[31]</sup>。一般来说, 这些简单便宜的补充测试有助于诊断包括AC在内的食管运动障碍。**1.5 3D建模** 随着三维建模技术的发展, 疾病的研究转向了虚拟建模。Mittal等<sup>[34]</sup>从AC患者的CT图像中获得食道、LES、胃、膈肌脚和脊柱的三维重建图像。他们发现AC患者冠状面测得的脊柱-LES角明显小于平均值。Roy等<sup>[35]</sup>使用磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)进行三维建模来模拟EGJ的结构。他们认为, 想要对EGJ进行全面的生物物理描述, 必须量化肌肉层的方向和厚度。由此可见, 利用AC患者的CT或MRI影像资料建立食道及周围器官的三维模型具有可行性。基于影像结果的直径和器官壁厚度测量, 可以直观地构建食管的虚拟模型, 促进AC的诊断和分期。这是一种全新的尝试, 未来如果能够将压力测量数据与3D打印技术相结合, 通过3D打印技术制作食管仿真模型, 可以更好地理解其力学原理<sup>[28]</sup>。此外, 食管仿真模型对于术前确定最佳治疗方案有极大帮助, 包括手术切口的位置、长度和深度。然而, 依赖于CT或MRI的3D建模具有一定的局限性, 患者通常以仰卧位姿势完成检查, 而进食多处于直立位, 体位变化可能会改变胃食管的相对位置从而影响某些测量结果<sup>[35]</sup>。未来需要进一步的研究来改进模型, 以模拟进食过程中食管的生理状态。

**1.6 内镜下功能性腔内成像探头** EndoFLIP采用高分辨率阻抗平面测量法测量多个相邻横截面积和食管压力, 评估食管壁的力学特性和EGJ的动力学<sup>[36]</sup>。它可以在三维虚拟模型中实时获得食管的压力和直径<sup>[17]</sup>。FLIP导管由一个可以膨胀的气球及其周围包裹的不同的传感器构成。在进行检查时, 经口放置FLIP导管, 使球囊通过EGJ, 然后用机械泵给气球充入导电液体<sup>[37]</sup>。最大扩张压力对应的最小直径为食管胃连接处-扩张指数(esophagogastric junction-distensibility index, EGJ-DI)<sup>[17]</sup>。多项研究表明, AC患者EGJ-DI显著降低, 且与症状严重程度相关<sup>[38]</sup>。这也说明FLIP可以有效地解释EGJ功能<sup>[36]</sup>。一些有AC症状但IRP正常的患者EGJ扩张功能异常, 对AC治疗反应良好, 这表明FLIP也许可以识别潜在的IRP正常的AC<sup>[39]</sup>。此外, FLIP识别出的食管动力学异常患者比HRM多18%<sup>[40]</sup>。这些研究表明, FLIP对AC的诊断更加敏感和准确。对于不能耐受测压的患者, FLIP是一个可以考虑的选择, 因为FLIP是在患者镇静状态下进行的<sup>[12]</sup>。几项研究表明FLIP有潜力作为AC术中和球囊扩张期间的有效校准工具。实时进行EGJ-DI可以确保足够的切口

长度深度及扩张程度, 以预防术后吞咽困难, 也避免切口或扩张过度导致的反流症状<sup>[41,42]</sup>。综上所述, EndoFLIP具有广泛的应用前景, 然而, 要将这项昂贵的测试广泛应用于临床实践, 还需要更多的研究证据<sup>[17]</sup>(表1)。

## 2 贲门失弛缓症的治疗

### 2.1 药物治疗

药物治疗分为口服药物治疗和局部注射药物治疗。口服药物包括长效硝酸酯类药、钙通道阻滞剂(calcium channel blockers, CCBs)、磷酸二酯酶抑制剂和抗胆碱能药。硝酸盐通过产生一氧化氮松弛LES来缓解吞咽困难。CCBs抑制钙向细胞内流, 使LES松弛。抗胆碱能药拮抗M-胆碱能受体, 从而松弛平滑肌。西地那非是一种磷酸二酯酶5型抑制剂, 可抑制磷酸二酯酶并升高3'5'-环磷酸鸟苷, 已被证明可降低AC患者的LES压力<sup>[43]</sup>。然而, 这些药物效率低下, 只能暂时缓解吞咽困难<sup>[44]</sup>。此外, 这些药物具有明显的副作用, 仅用于不能耐受其他治疗的患者暂时缓解AC症状<sup>[45]</sup>。

肉毒杆菌毒素(botulinum toxin, BT)注射到LES是最常用的药物治疗。它通过抑制神经末梢乙酰胆碱的释放来降低LES压力<sup>[1]</sup>。局部注射BT对AC患者是安全的, 几乎没有关于其不良反应的报道<sup>[44]</sup>。一项荟萃分析显示<sup>[46]</sup>, 内镜下BT注射患者短期疗效良好, 但是症状复发很快, 近一半的患者需要再次治疗。EUS引导下的BT注射可以将BT注射到LES较厚的区域, 比传统的内镜下BT注射治疗具有更高的缓解率<sup>[47]</sup>。然而, 反复注射BT可能会导致机体产生抗体, 导致疗效较差。此外, 反复注射BT会导致黏膜下纤维化, 使进一步治疗更加困难。因此, 对于不适合内镜下球囊扩张(pneumatic dilation, PD)、LHM、经口内镜下肌切开术(peroral endoscopic myotomy, POEM)的患者及老年患者可采用内镜下BT注射<sup>[44]</sup>。AC患者对BT的反应似乎不受其既往手术或内镜治疗的影响, 所以BT注射适用于既往手术或内镜治疗失败的患者<sup>[45]</sup>。

另一种治疗方法是注射油酸乙醇胺(ethanolamine oleate, EO), 类似于内镜下BT注射。EO是血管疾病的硬化剂, 可引起注射部位的炎症反应<sup>[45]</sup>。研究发现, EO注射可用于AC患者, 其疗效与BT注射相当<sup>[48]</sup>。然而, 由于纤维化狭窄可能影响其他治疗方式的进行, 该治疗方式仍颇具争议<sup>[49]</sup>。

### 2.2 内镜下球囊扩张

PD依托加压球囊在透视下进行腔内扩张来破坏LES纤维。常用三种直径的气球(30 mm、35 mm、40 mm)进行分级扩张<sup>[12]</sup>。从30 mm的球囊开始, 逐渐增大球囊直径, 这种分级扩张比直接大直径球囊扩张更加安全<sup>[50]</sup>。一项研究对1144例患者进行了37个月的随访, 结果显示, 使用30 mm、35 mm和40 mm球囊的患者中, 分别有74%、86%和90%的患者症状缓解<sup>[51]</sup>。三分

之一的患者在4年内症状复发, 但几乎所有患者均可按需重复PD获得长期缓解<sup>[52]</sup>。高达33%的PD患者出现胸痛、吸入性肺炎、出血、短暂性发热、黏膜撕裂、食管血肿等并发症<sup>[53]</sup>。Moonen等<sup>[54]</sup>进行了一项荟萃分析, 纳入了4166名PD患者, PD后LES压力明显降低, 3-6个月的临床成功率(Eckardt评分 $\leq 3$ )为83%, 2.8%的患者出现食管穿孔, 2%的患者出现大出血, 6个月后胃反流的平均发生率为9%。然而, 该荟萃分析纳入的一些研究并没有限制治疗成功的扩张次数。有证据表明<sup>[50]</sup>, 40岁以上、女性和II型AC患者是PD疗效较好的预测因素。也有研究显示PD与LHM的治疗成功率无显著差异<sup>[50,55]</sup>。综上所述, PD是最有效的非手术治疗方法<sup>[12]</sup>。

### 2.3 腹腔镜Heller肌切开术

LHM是一种通过切开LES有效缓解吞咽困难的微创手术。一项荟萃分析显示<sup>[56]</sup>, 在平均随访40个月时, LHM的有效率为87.7%, 尽管没有评估治疗成功的客观指标。然而, 长期随访的成功率下降, 这可能归因于疾病的进展<sup>[57]</sup>。LHM术后患者易发生胃食管反流, 这可能是由于LES损伤。

目前的指南建议在LHM中加入抗反流手术, 如Dor和Toupet胃底折叠术<sup>[27]</sup>。无论是否采用抗反流治疗, LHM的治疗成功率相似, 但增加抗反流手术后, 反流发生率从31.5%下降到8.8%<sup>[46]</sup>。LHM联合胃底折叠术的反流率明显低于POEM<sup>[58]</sup>。此外, LHM联和胃底折叠术非常安全, 死亡率为0.1%, 并发症发生率为6.5%<sup>[46]</sup>。最常见的并发症是穿孔, 可以在手术过程中立即修复<sup>[1]</sup>。LHM术后症状持续或复发的发生率约为5%-20%<sup>[59]</sup>。一项随访6年的研究报道<sup>[60]</sup>, 54%的患者术后1年内出现症状复发, 随后每年症状复发的概率仅为1.25%, 这说明如果患者术后1年内无症状, 则之后再复发的几率很小。内镜治疗史对LHM疗效有无影响一直存在争议<sup>[57-59]</sup>。胸痛评分 $> 8$ 分、乙状结肠型食管的患者行LHM成功率较低<sup>[61]</sup>。LHM术后的有利预后因素包括年轻( $< 40$ 岁)和LES静息压 $> 30$  mmHg<sup>[62]</sup>。一项欧洲AC试验比较了不同分型AC患者接受LHM和PD治疗的结局, I型AC患者LHM和PD的成功率相近; III型AC患者中LHM的成功率高于PD, LHM在II型AC患者中的成功率高于其他两种类型<sup>[63]</sup>。总的来说, LHM仍然是目前AC的一线治疗方法。

### 2.4 经口内镜下肌切开术

POEM是治疗AC患者的一项新技术。随着POEM的出现, 研究发现POEM对所有测压亚型都有良好的疗效<sup>[64]</sup>。它的安全有效性得到了广泛证实, 2016年的一项荟萃分析报道, 基于Eckardt评分 $\leq 3$ , 其治疗成功率为98%<sup>[65]</sup>。POEM术后5年的临床成功率保持在80%以上<sup>[66]</sup>。在我国的一项纳入564例AC患者的研究中, 中位随访49个月后, 发现Eckardt评分和食管括约肌下压显著降低。1年、2年、3年、4年和5年的估计临床

表 1 贲门失弛缓症的诊断方法

检查方法	原理	优点	缺点	其他
胃十二指肠镜	晚期AC患者内镜下表现为食管扩张或弯曲, 有食物和唾液残留 <sup>[1]</sup> . 对于LES“皱褶”的患者, 通常需要施加轻微的压力使内镜通过 <sup>[13]</sup> , 内镜甚至无法通过一些患者的LES	排除其他胃肠道疾病, 如胃食管反流、食管狭窄和食管癌 <sup>[12]</sup>	AC早期超过一半的患者内镜检查完全正常 <sup>[11]</sup>	-
超声内镜	超声内镜可以直接观察贲门的结构和功能, 以评估其张力和运动情况	早期EGJ肿瘤可在食管壁内生长并保持黏膜完整 <sup>[17]</sup> , 内镜超声检查有助于识别黏膜下肿瘤 <sup>[18]</sup>	-	-
胸部CT	CT表现为食管远端狭窄	CT依据狭窄段是否规则或食管壁是否规则增厚作为鉴别原发性和继发性AC的关键鉴别点 <sup>[16]</sup>	偶尔原发性AC患者也可能同时伴有与食管不相关的其他胸部恶性肿瘤 <sup>[16]</sup>	CT可以显示恶性肿瘤的转移 <sup>[16]</sup> ; 假性AC多由EGJ恶性肿瘤引起 <sup>[14]</sup>
食管钡剂造影	显示食管的排空能力和胃食管交接部形态 <sup>[17]</sup> , 表现为食管扩张或扭曲, EGJ处鸟喙样狭窄, 并伴有钡剂排空不良征象, 严重者食管甚至可呈“S”形	简单、廉价、非侵入性	部分AC患者不具有典型的影像学特征, 食管造影诊断AC的敏感性仅为58% <sup>[17]</sup>	-
定时钡餐食管造影	通过测量1分钟、2分钟和5分钟的钡餐填充情况评估食管排空能力 <sup>[13]</sup>	方便有效, 尤其对于食管测压不耐受或测压导管不能通过LES的患者 <sup>[13]</sup>	-	-
食道过境显像	放射性核素标记的食物测定食管排空功能	适用于测压不耐受或测压导管不能通过LES的患者	ETS不能提供解剖结构的细节, 且价格昂贵, 因此未被广泛应用 <sup>[6]</sup>	TBE和ETS的结果在治疗前后均具有显著相关性 <sup>[22]</sup>
高分辨率测压法	详细测量从咽到胃的压力 <sup>[1]</sup> ; 评价食管功能并推断食管形态学特点 <sup>[23]</sup>	高分辨率下记录胃肠道内部的压力变化, 准确地评估食管功能	成本较高, 部分患者测压不耐受或测压导管不能通过	长期使用阿片类药物可能产生类似于III型AC的压力测量结果 <sup>[25]</sup> , 在HRM检查前至少停止使用阿片类药物24小时 <sup>[26]</sup>
高分辨率阻抗测压	结合了HRM导管和阻抗电极, 检测贲门的收缩和松弛, 评价食管和贲门的运动和功能 <sup>[29]</sup>	避免了辐射暴露; MRS检查根据食管痉挛程度和LES松弛程度为AC亚型提供依据	部分患者测压不耐受或测压导管不能通过	包括SWS, STM, MRS和RDC等多种方案
三维重建胃食管图像	利用CT或MRI建立食道及周围器官的三维模型, 测量直径和器官壁厚度, 直观地构建食管的虚拟模型	促进AC的诊断和分期	患者通常以仰卧位CT或MRI, 而进食多处于直立位, 体位变化可能会改变胃食管的相对位置从而影响某些测量结果 <sup>[35]</sup>	-
内镜功能性管腔成像探头	采用高分辨率阻抗平面测量法测量多个相邻横截面, 积和食管压力, 评估食管壁的力学特性和EGJ的力学 <sup>[36]</sup> . 在三维虚拟模型中实时获得食管的压力和直径 <sup>[17]</sup>	AC患者EGJ-DI显著降低, 且与症状严重程度相关 <sup>[38]</sup> , FLIP有效地解释EGJ功能 <sup>[36]</sup> ; FLIP对AC的诊断敏感 <sup>[36]</sup> ; FLIP在镇静状态下进行, 适于不能耐受测压者 <sup>[12]</sup>	价格昂贵	部分有AC症状但IRP正常的患者EGJ扩张功能异常, 对AC治疗反应良好, 这表明FLIP也许可以识别潜在的IRP正常的AC <sup>[39]</sup>

AC: 贲门失弛缓症; LES: 食管下段括约肌; EGJ: 食管胃交界处; CT: 计算机断层扫描; ETS: 食管过境显像; TBE: 定时食管钡剂造影; HRM: 高分辨率测压; MRS: 多次快速吞咽; SWS: 单纯吞咽水; STM: 固体试验餐; RDC: 快速饮水挑战; MRI: 磁共振成像; EGJ-DI: 食管胃连接处-扩张指数; FLIP: 功能性腔内成像探头; IRP: 整合松弛压。

成功率分别为94.2%、92.2%、91.1%、88.6%和87.1%<sup>[67]</sup>。一项随机临床试验表明<sup>[68]</sup>, 尽管反流性食管炎在POEM中比在PD中更常见, 但POEM的预后优于PD, PD治疗后出现2个严重不良事件, POEM后无不良事件发生。最近的一项荟萃分析显示, POEM的短期疗效优于LHM<sup>[69]</sup>。一项随访3年以上的研究发现POEM与LHM整体疗效无显著差异<sup>[70]</sup>。然而, 有研究发现, POEM在I型和III型AC患者中比LHM更有效, 而在II型AC患者中与LHM没有显著差异<sup>[71]</sup>。2015年韩国的一项研究比较了POEM和LHM治疗III型AC的疗效, POEM治疗的临床成功率显著高于LHM, 且并发症发生率明显低于LHM<sup>[72]</sup>。

POEM是一种相对安全的手术, 不良事件发生率为7.5%, 严重不良事件(adverse events, AE)发生率仅0.5%, 如食管瘘、出血、脓毒性胸、肺炎等。大多数AE可以在手术过程中得到处理, 而且不会产生任何不良后果<sup>[73]</sup>。Liu等<sup>[74]</sup>建立了不良事件预测模型, 认为POEM是一种安全的手术, 严重不良事件发生率低。此外, 对POEM手术的回顾性分析得出结论, 根据学习曲线, 内镜医师需要完成100次手术以减少技术失误、AE和治疗失败<sup>[75]</sup>。

反流症状、pH监测异常和内镜下食管炎的诊断都表明POEM术后反流的风险高于LHM合并胃底折叠<sup>[76]</sup>。一项病例报告描述了一名II型AC患者在POEM术后四年发现Barrette食管, 并发生了食管腺癌<sup>[77]</sup>。一项荟萃分析表明<sup>[64]</sup>POEM术后平均随访8个月, AC患者出现GERD症状的发生率为8.5%、食管胃十二指肠镜检查食管炎和异常酸暴露的发生率分别13%和47%。尽管大多数研究表明, POEM患者的胃食管反流病发生率较高, POEM与LHM患者的重度食管炎(洛杉矶分级C或D)发生率大致相当<sup>[58]</sup>。2019年的一项荟萃分析报告POEM和LHM在反流症状和pH监测的病理性反流方面没有明显差异<sup>[69]</sup>。

优化POEM以降低POEM术后胃食管反流病的发生率在不断探索中。一项前瞻性随机试验发现, 标准隧道和短隧道POEM在II型AC患者的预后和1年生活质量方面没有差异。相比之下, 短隧道POEM执行起来更加省时, 并可减少术后食管异常酸暴露<sup>[78]</sup>。远端肌切开的位置没有金标准, 两根穿透血管(two penetrating vessels, TPVs)可作为简单可靠的参考<sup>[79]</sup>。新型肌切开术以TPVs为解剖标记物, 可降低POEM术后胃食管反流的发生频率<sup>[80]</sup>。

日本的一项研究报道了POEM联合胃底折叠术, 其成功率较高, 可降低GERD的发生率<sup>[81]</sup>。一例病例报告描述了POEM联合经口无切口胃底折叠术来预防胃食管反流<sup>[82]</sup>, 但这也伴随着较大的风险。

2.5 EndoFLIP/EsoFLIP球囊扩张 如前所述, 实时EndoFLIP在手术和球囊扩张期间都有意义。然而, 它对

术后反流的预测能力较弱<sup>[83]</sup>。

EsoFLIP扩张球囊具有与EndoFLIP相似的功能。采用阻抗平面测量技术, 实时显示动态测量的参数以确保球囊位置准确, 并能避免射线透视<sup>[84]</sup>。一项随机对照研究显示, 单次EsoFLIP扩张对初始AC患者有良好的短期疗效<sup>[85]</sup>。因此, EsoFLIP是一种很有前景的技术。然而, 其长期疗效还需在严格的试验中进一步研究和评价。

2.6 终末期贲门失弛缓症的治疗 经初始治疗后, 10.1%的AC患者在40年内进展为终末期AC, 表现为乙状结肠型食管<sup>[86]</sup>。研究发现LHM和POEM能有效缓解终末期AC乙状结肠型食管的食道症状<sup>[87,88]</sup>。此外, 改良全层肌切开术可能有助于减少并发症的发生<sup>[89]</sup>。约5%的AC患者可能需要食管切除术, 包括终末期AC患者和对其他治疗无反应或出现严重并发症的患者, 一项荟萃分析报告食管切除术后肺炎的患病率为9%, 吻合口瘘的患病率为7%, 死亡率为2%<sup>[90]</sup>。

食管切除术可经食管、经胸或微创途径进行<sup>[44]</sup>。微创手术似乎可以显著降低术后呼吸道感染的风脸<sup>[90]</sup>。需要更多的研究探索终末期AC的治疗选择。

2.7 术后吞咽困难的处理 有些患者在手术后仍可能出现吞咽困难。一方面, 患者可能会由于GERD而伴有吞咽困难; 另一方面, 现有治疗方法的疗效可能会逐渐下降。因此, 术后吞咽困难的患需鉴别AC复发和GERD。如果是GERD, 使用质子泵抑制剂治疗通常有效<sup>[91]</sup>。对于初次治疗失败或复发的患者的处理需要慎重考虑, POEM适用于PD无效的AC患者, 既往扩张治疗史可能不影响POEM治疗的预后<sup>[92]</sup>。研究报道<sup>[93]</sup>, 只有50%-60%的复发患者及LHM无效的患者接受PD治疗后有效。

LHM失败后进行POEM优于重复进行LHM<sup>[94]</sup>。此外, POEM术初始治疗失败后, 85%的患者通过重复接受POEM获得了满意疗效<sup>[95]</sup>。综上, POEM似乎是初始治疗失败的有效替代方案。然而, 在终末期AC的病例中, 或许只有食管切除术才能改善生活质量。

### 3 营养管理

如前所述, AC患者表现为吞咽困难和体重减轻, 统计发现39.2%的AC患者存在体重减轻<sup>[5]</sup>。然而, 仍然有一些患者超重或肥胖。统计表明, 37.4%的AC患者超重, 32.4%的AC患者肥胖, 只有3.4%的AC患者体重不足。研究发现, 体质指数(body mass index, BMI)高的患者术前症状更严重<sup>[96]</sup>, LHM术后并发症与体重减轻有关<sup>[97]</sup>。然而, 以上发现仅基于体重或BMI, 并没有评估患者的营养风险。一项研究表明营养不良可能是AC患者扩张后穿孔的一个重要因素<sup>[6]</sup>。研究发现63%的II型AC患者体重减轻, 73%的III型AC患者否认体重减轻。此外, 没有体重减轻的患者

的LES压更低. 这表明体重减轻可能与AC亚型相关. 有趣的是, 症状持续时间较长的患者更有可能否认体重减轻<sup>[98]</sup>. 这可能与症状的严重程度和饮食调整有关.

Newberry等<sup>[5]</sup>发现, 根据营养不良通用筛查工具(Malnutrition Universal Screening Tool, MUST)评分, 50%的AC患者处于中度至高度营养风险. 营养风险与症状持续时间、Eckardt评分和女性呈正相关, 治疗后93.3%的患者营养风险显著降低. 然而, MUST对AC患者的适用性尚未得到验证. AC是一种慢性疾病, AC患者发生肌少性肥胖(sarcopenic obesity, SO)的风险较高<sup>[99]</sup>. 可见, 探索适合AC患者的营养筛查工具, 研究AC患者症状与营养风险的关系具有一定的临床意义.

营养不良患者在AC治疗前进行营养治疗很有必要, 因为营养不良可能会增加手术并发症的风险. 治疗成功后, 可能仍需要进行营养咨询, 以避免患者在适应新的饮食模式时出现体重过度增加, 产生超重、肥胖甚至代谢异常等代谢综合征<sup>[5]</sup>.

#### 4 贲门失弛缓症的随访

Boeckxstaens等<sup>[1]</sup>认为AC患者有必要进行长期复查随访. 症状缓解且食管排空良好的患者应每2-3年随访一次. 症状持续或食管排空不良或两者兼有的患者, 需进一步治疗或1年复查随访. 症状评估通常被用作治疗成功标准, Eckardt评分是一个重要的随访方面. 然而, AC患者的迷走神经传入反应可能受损, 导致症状阈值升高, 从而导致主观认知偏差<sup>[44]</sup>. 如前所述, 可以使用TBE、HRM、EndoFLIP等客观诊断方法进行随访. 然而, 对于术后患者是否需要定期内镜随访仍存在争议. 尽管AC患者的EC风险明显高于一般人群, 但绝对风险仍然很低<sup>[100]</sup>. 一项指南认为没有足够的证据支持对AC患者进行常规内镜筛查<sup>[12]</sup>. 然而, Sato等<sup>[101]</sup>指出, 对于有长期病史、年龄>40岁、男性、经常饮酒等危险因素的患者, 内镜监测可能是必要的. 综上, AC患者进行长期随访应根据症状及食管排空情况定期复查, TBE、HRM等客观方法有助于随访, 目前术后内镜随访仍有争议, 内镜筛查不一定需要常规进行, 但具有危险因素的患者可能需要内镜监测.

#### 5 结论

AC是一种以食管缺乏蠕动和LES高压为特征的良性慢性食管运动障碍性疾病. AC的诊断往往被延迟, 因为它的症状不典型. AC可导致生活质量的严重损害, 并出现营养和EC的风险. 因此, 早期诊断至关重要, 需要寻找更可行、高效、无创的诊断方法. 随着HRM、EndoFLIP和3D建模等新兴技术的发展, AC的诊断得到了极大的提

高. CCv4.0对AC患者进行分型有利于进一步研究其病理机制. 对于不同分型的患者, 最佳治疗方法可能有所不同, 应为各型患者选择最佳治疗方法. AC目前病因不明, 是一种无法根治的疾病, 患者只能接受缓解症状和改善生活质量的治疗. 患者应采取不同的治疗方法, 实现个体化治疗. POEM是一种很有前景的治疗方法, 通过一些具体细节的优化能够减少GERD等并发症. 此外, 体重减轻和营养不良可能与AC的分型有关, AC患者普遍存在营养不良风险, 即使是肥胖患者也存在SO的风险. 营养不良对AC患者术前症状和术后恢复均有不良影响, 目前关于AC营养不良的营养评估工具和干预措施的研究较少. 鉴于上述情况, 未来可能需要将营养风险筛查、营养评估和营养治疗等营养管理纳入AC的系统管理中, 以提高AC患者的疗效和生活质量.

#### 6 参考文献

- Boeckxstaens GE, Zaninotto G, Richter JE. Achalasia. *Lancet* 2014; 383: 83-93 [PMID: 23871090 DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60651-0]
- Tanaka S, Abe H, Sato H, Shiwaku H, Minami H, Sato C, Ogawa R, Shimamura Y, Yokomichi H, Inoue H. Frequency and clinical characteristics of special types of achalasia in Japan: A large-scale, multicenter database study. *J Gastroenterol Hepatol* 2021; 36: 2828-2833 [PMID: 34032322 DOI: 10.1111/jgh.15557]
- Wu XY, Liu ZQ, Wang Y, Chen WF, Gao PT, Li QL, Zhou PH. The etiology of achalasia: An immune-dominant disease. *J Dig Dis* 2021; 22: 126-135 [PMID: 33583137 DOI: 10.1111/1751-2980.12973]
- Rohof WO, Hirsch DP, Kessing BF, Boeckxstaens GE. Efficacy of treatment for patients with achalasia depends on the distensibility of the esophagogastric junction. *Gastroenterology* 2012; 143: 328-335 [PMID: 22562023 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.04.048]
- Newberry C, Vajravelu RK, Pickett-Blakely O, Falk G, Yang YX, Lynch KL. Achalasia Patients Are at Nutritional Risk Regardless of Presenting Weight Category. *Dig Dis Sci* 2018; 63: 1243-1249 [PMID: 29468378 DOI: 10.1007/s10620-018-4985-8]
- Fennerty MB. Esophageal perforation during pneumatic dilatation for achalasia: a possible association with malnutrition. *Dysphagia* 1990; 5: 227-228 [PMID: 2272222 DOI: 10.1007/BF02412692]
- Jung DH, Park H. Is Gastroesophageal Reflux Disease and Achalasia Coincident or Not? *J Neurogastroenterol Motil* 2017; 23: 5-8 [PMID: 27771944 DOI: 10.5056/jnm16121]
- Perretta S, Fischella PM, Galvani C, Gorodner MV, Way LW, Patti MG. Achalasia and chest pain: effect of laparoscopic Heller myotomy. *J Gastrointest Surg* 2003; 7: 595-598 [PMID: 12850670 DOI: 10.1016/s1091-255x(03)00073-8]
- Urbach DR, Tomlinson GA, Harnish JL, Martino R, Diamant NE. A measure of disease-specific health-related quality of life for achalasia. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1668-1676 [PMID: 16144120 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.50141.x]
- Taft TH, Carlson DA, Triggs J, Craft J, Starkey K, Yadlapati R, Gregory D, Pandolfino JE. Evaluating the reliability and construct validity of the Eckardt symptom score as a measure of achalasia severity. *Neurogastroenterol Motil* 2018; 30: e13287 [PMID: 29315993 DOI: 10.1111/nmo.13287]
- Howard PJ, Maher L, Pryde A, Cameron EW, Heading RC. Five year prospective study of the incidence, clinical features,

- and diagnosis of achalasia in Edinburgh. *Gut* 1992; 33: 1011-1015 [PMID: 1398223 DOI: 10.1136/gut.33.8.1011]
- 12 Vaezi MF, Pandolfino JE, Yadlapati RH, Greer KB, Kavitt RT. ACG Clinical Guidelines: Diagnosis and Management of Achalasia. *Am J Gastroenterol* 2020; 115: 1393-1411 [PMID: 32773454 DOI: 10.14309/ajg.000000000000731]
  - 13 Blonski W, Slone S, Richter JE. Update on the Diagnosis and Treatment of Achalasia. *Dysphagia* 2023; 38: 596-608 [PMID: 35585208 DOI: 10.1007/s00455-022-10435-3]
  - 14 Schizas D, Theochari NA, Katsaros I, Mylonas KS, Triantafyllou T, Michalinos A, Kamberoglou D, Tsekrekos A, Rouvelas I. Pseudoachalasia: a systematic review of the literature. *Esophagus* 2020; 17: 216-222 [PMID: 31989338 DOI: 10.1007/s10388-020-00720-1]
  - 15 Troskot Perić R, Bevanda D, Zgodić S, Paušak B, Madunić M, Hasanec M. How to Distinguish Idiopathic Achalasia from Pseudoachalasia? *Psychiatr Danub* 2021; 33: 199-203 [PMID: 35150486]
  - 16 Licurse MY, Levine MS, Torigian DA, Barbosa EM Jr. Utility of chest CT for differentiating primary and secondary achalasia. *Clin Radiol* 2014; 69: 1019-1026 [PMID: 24957858 DOI: 10.1016/j.crad.2014.05.005]
  - 17 Riccio F, Costantini M, Salvador R. Esophageal Achalasia: Diagnostic Evaluation. *World J Surg* 2022; 46: 1516-1521 [PMID: 35195753 DOI: 10.1007/s00268-022-06483-3]
  - 18 Ziegler K, Sanft C, Friedrich M, Gregor M, Riecken EO. Endosonographic appearance of the esophagus in achalasia. *Endoscopy* 1990; 22: 1-4 [PMID: 2407524 DOI: 10.1055/s-2007-1012776]
  - 19 El-Takli I, O'Brien P, Paterson WG. Clinical diagnosis of achalasia: how reliable is the barium x-ray? *Can J Gastroenterol* 2006; 20: 335-337 [PMID: 16691299 DOI: 10.1155/2006/193823]
  - 20 Blonski W, Kumar A, Feldman J, Richter JE. Timed Barium Swallow: Diagnostic Role and Predictive Value in Untreated Achalasia, Esophagogastric Junction Outflow Obstruction, and Non-Achalasia Dysphagia. *Am J Gastroenterol* 2018; 113: 196-203 [PMID: 29257145 DOI: 10.1038/ajg.2017.370]
  - 21 Blonski W, Kumar A, Feldman J, Richter JE. Timed barium swallow for assessing long-term treatment response in patients with achalasia: Absolute cutoff versus percent change - A cross-sectional analytic study. *Neurogastroenterol Motil* 2021; 33: e14005 [PMID: 32996266 DOI: 10.1111/nmo.14005]
  - 22 Park YM, Jeon HH, Park JJ, Kim JH, Youn YH, Park H. Correlation Between Timed Barium Esophagogram and Esophageal Transit Scintigraphy Results in Achalasia. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 2390-2397 [PMID: 25924898 DOI: 10.1007/s10620-015-3659-z]
  - 23 Zaroni A, Rice TW, Lopez R, Birgisson S, Shay SS, Thota PN, Baker ME, Raymond DP, Blackstone EH. Timed barium esophagram in achalasia types. *Dis Esophagus* 2015; 28: 336-344 [PMID: 24649871 DOI: 10.1111/dote.12212]
  - 24 Yadlapati R, Kahrilas PJ, Fox MR, Bredenoord AJ, Prakash Gyawali C, Roman S, Babaei A, Mittal RK, Rommel N, Savarino E, Sifrim D, Smout A, Vaezi MF, Zerbib F, Akiyama J, Bhatia S, Bor S, Carlson DA, Chen JW, Cisternas D, Cock C, Coss-Adame E, de Bortoli N, Defilippi C, Fass R, Ghoshal UC, Gonlachanvit S, Hani A, Hebbard GS, Wook Jung K, Katz P, Katzka DA, Khan A, Kohn GP, Lazarescu A, Lenglinger J, Mittal SK, Omari T, Park MI, Penagini R, Pohl D, Richter JE, Serra J, Sweis R, Tack J, Tatum RP, Tutuian R, Vela MF, Wong RK, Wu JC, Xiao Y, Pandolfino JE. Esophageal motility disorders on high-resolution manometry: Chicago classification version 4.0(©). *Neurogastroenterol Motil* 2021; 33: e14058 [PMID: 33373111 DOI: 10.1111/nmo.14058]
  - 25 Babaei A, Szabo A, Shad S, Massey BT. Chronic daily opioid exposure is associated with dysphagia, esophageal outflow obstruction, and disordered peristalsis. *Neurogastroenterol Motil* 2019; 31: e13601 [PMID: 30993800 DOI: 10.1111/nmo.13601]
  - 26 Ratuapli SK, Crowell MD, DiBaise JK, Vela MF, Ramirez FC, Burdick GE, Lacy BE, Murray JA. Opioid-Induced Esophageal Dysfunction (OIED) in Patients on Chronic Opioids. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 979-984 [PMID: 26032150 DOI: 10.1038/ajg.2015.154]
  - 27 Salvador R, Voltarel G, Savarino E, Capovilla G, Pesenti E, Perazzolo A, Nicoletti L, Costantini A, Merigliano S, Costantini M. The natural history of achalasia: Evidence of a continuum—"The evolutive pattern theory". *Dig Liver Dis* 2018; 50: 342-347 [PMID: 29208549 DOI: 10.1016/j.dld.2017.11.012]
  - 28 Gregersen H, Lo KM. Pathophysiology and treatment of achalasia in a muscle mechanical perspective. *Ann N Y Acad Sci* 2018; 1434: 173-184 [PMID: 29756656 DOI: 10.1111/nyas.13711]
  - 29 Savarino E, Marabotto E, Bodini G, Furnari M, Della Coletta M, Ghisa M, Barberio B, Frazzoni M, De Bortoli N, Zentilin P, Pellegatta G, Tolone S, Ottonello A, Savarino V. Advancements in the use of manometry and impedance testing for esophageal functional disorders. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2019; 13: 425-435 [PMID: 30896306 DOI: 10.1080/17474124.2019.1595587]
  - 30 Krieger-Grübel C, Tutuian R, Borovicka J. Correlation of esophageal clearance and dysphagia symptom assessment after treatment for achalasia. *United European Gastroenterol J* 2016; 4: 55-61 [PMID: 26966523 DOI: 10.1177/2050640615584732]
  - 31 Sanagapalli S, Sweis R, Fox M. How provocative tests in addition to wet swallows during high-resolution manometry can direct clinical management. *Curr Opin Gastroenterol* 2022; 38: 402-410 [PMID: 35762700 DOI: 10.1097/MOG.0000000000000848]
  - 32 Ang D, Misselwitz B, Hollenstein M, Knowles K, Wright J, Tucker E, Sweis R, Fox M. Diagnostic yield of high-resolution manometry with a solid test meal for clinically relevant, symptomatic oesophageal motility disorders: serial diagnostic study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017; 2: 654-661 [PMID: 28684262 DOI: 10.1016/S2468-1253(17)30148-6]
  - 33 Kushnir V, Sayuk GS, Gyawali CP. Multiple rapid swallow responses segregate achalasia subtypes on high-resolution manometry. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24: 1069-e561 [PMID: 22788116 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2012.01971.x]
  - 34 Mittal RK, Kumar D, Kligerman SJ, Zifan A. Three-Dimensional Pressure Profile of the Lower Esophageal Sphincter and Crural Diaphragm in Patients with Achalasia Esophagus. *Gastroenterology* 2020; 159: 864-872.e1 [PMID: 32437748 DOI: 10.1053/j.gastro.2020.05.017]
  - 35 Roy S, Fox MR, Curcic J, Schwizer W, Pal A. The gastro-esophageal reflux barrier: biophysical analysis on 3D models of anatomy from magnetic resonance imaging. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24: 616-625, e269 [PMID: 22417158 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2012.01909.x]
  - 36 Hirano I, Pandolfino JE, Boeckstaens GE. Functional Lumen Imaging Probe for the Management of Esophageal Disorders: Expert Review From the Clinical Practice Updates Committee of the AGA Institute. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15: 325-334 [PMID: 28212976 DOI: 10.1016/j.cgh.2016.10.022]
  - 37 Patel DA, Yadlapati R, Vaezi MF. Esophageal Motility Disorders: Current Approach to Diagnostics and Therapeutics. *Gastroenterology* 2022; 162: 1617-1634 [PMID: 35227779 DOI: 10.1053/j.gastro.2021.12.289]
  - 38 Pandolfino JE, de Ruigh A, Nicodème F, Xiao Y, Boris L, Kahrilas PJ. Distensibility of the esophagogastric junction assessed with the functional lumen imaging probe (FLIP™) in achalasia patients. *Neurogastroenterol Motil* 2013; 25: 496-501 [PMID: 23413801 DOI: 10.1111/nmo.12097]
  - 39 Ponds FA, Bredenoord AJ, Kessing BF, Smout AJ. Esophagogastric junction distensibility identifies achalasia subgroup with manometrically normal esophagogastric junction relaxation. *Neurogastroenterol Motil* 2017; 29 [PMID: 27458129 DOI: 10.1111/nmo.12908]

- 40 Carlson DA, Kahrilas PJ, Lin Z, Hirano I, Gonsalves N, Listernick Z, Ritter K, Tye M, Ponds FA, Wong I, Pandolfino JE. Evaluation of Esophageal Motility Utilizing the Functional Lumen Imaging Probe. *Am J Gastroenterol* 2016; 111: 1726-1735 [PMID: 27725650 DOI: 10.1038/ajg.2016.454]
- 41 Ngamruengphong S, von Rahden BH, Filser J, Tyberg A, Desai A, Sharaiha RZ, Lambroza A, Kumbhari V, El Zein M, Abdelgelil A, Besharati S, Clarke JO, Stein EM, Kalloo AN, Kahaleh M, Khashab MA. Intraoperative measurement of esophagogastric junction cross-sectional area by impedance planimetry correlates with clinical outcomes of peroral endoscopic myotomy for achalasia: a multicenter study. *Surg Endosc* 2016; 30: 2886-2894 [PMID: 26487227 DOI: 10.1007/s00464-015-4574-2]
- 42 Teitelbaum EN, Soper NJ, Pandolfino JE, Kahrilas PJ, Hirano I, Boris L, Nicodème F, Lin Z, Hungness ES. Esophagogastric junction distensibility measurements during Heller myotomy and POEM for achalasia predict postoperative symptomatic outcomes. *Surg Endosc* 2015; 29: 522-528 [PMID: 25055891 DOI: 10.1007/s00464-014-3733-1]
- 43 Eherer AJ, Schwetz J, Hammer HF, Petnehazy T, Scheidl SJ, Weber K, Krejs GJ. Effect of sildenafil on oesophageal motor function in healthy subjects and patients with oesophageal motor disorders. *Gut* 2002; 50: 758-764 [PMID: 12010875 DOI: 10.1136/gut.50.6.758]
- 44 Ramchandani M, Nageshwar Reddy D, Nabi Z, Chavan R, Bapaye A, Bhatia S, Mehta N, Dhawan P, Chaudhary A, Ghoshal UC, Philip M, Neuhaus H, Deviere J, Inoue H. Management of achalasia cardia: Expert consensus statements. *J Gastroenterol Hepatol* 2018; 33: 1436-1444 [PMID: 29377271 DOI: 10.1111/jgh.14097]
- 45 Nassri A, Ramzan Z. Pharmacotherapy for the management of achalasia: Current status, challenges and future directions. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2015; 6: 145-155 [PMID: 26558149 DOI: 10.4292/wjgpt.v6.i4.145]
- 46 Campos GM, Vittinghoff E, Rabl C, Takata M, Gadenstätter M, Lin F, Ciofica R. Endoscopic and surgical treatments for achalasia: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg* 2009; 249: 45-57 [PMID: 19106675 DOI: 10.1097/SLA.0b013e31818e43ab]
- 47 Ciulla A, Cremona F, Genova G, Maiorana AM. Echo-guided injection of botulinum toxin versus blind endoscopic injection in patients with achalasia: final report. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2013; 59: 237-240 [PMID: 23831914]
- 48 Moretó M, Ojembarrera E, Barturen A, Casado I. Treatment of achalasia by injection of sclerosant substances: a long-term report. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 788-796 [PMID: 23179151 DOI: 10.1007/s10620-012-2476-x]
- 49 Torresan F, Ioannou A, Azzaroli F, Bazzoli F. Treatment of achalasia in the era of high-resolution manometry. *Ann Gastroenterol* 2015; 28: 301-308 [PMID: 26130022]
- 50 Boeckxstaens GE, Annese V, des Varannes SB, Chaussade S, Costantini M, Cuttitta A, Elizalde JI, Fumagalli U, Gaudric M, Rohof WO, Smout AJ, Tack J, Zwinderman AH, Zaninotto G, Busch OR; European Achalasia Trial Investigators. Pneumatic dilation versus laparoscopic Heller's myotomy for idiopathic achalasia. *N Engl J Med* 2011; 364: 1807-1816 [PMID: 21561346 DOI: 10.1056/NEJMoa1010502]
- 51 Richter JE. Update on the management of achalasia: balloons, surgery and drugs. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2008; 2: 435-445 [PMID: 19072391 DOI: 10.1586/17474124.2.3.435]
- 52 Zerbib F, Thétiot V, Richey F, Benajah DA, Message L, Lamouliatte H. Repeated pneumatic dilations as long-term maintenance therapy for esophageal achalasia. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 692-697 [PMID: 16635216 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00385.x]
- 53 Katzka DA, Castell DO. Review article: an analysis of the efficacy, perforation rates and methods used in pneumatic dilation for achalasia. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 832-839 [PMID: 21848630 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04816.x]
- 54 Moonen A, Annese V, Belmans A, Bredenoord AJ, Bruley des Varannes S, Costantini M, Dousset B, Elizalde JI, Fumagalli U, Gaudric M, Merla A, Smout AJ, Tack J, Zaninotto G, Busch OR, Boeckxstaens GE. Long-term results of the European achalasia trial: a multicentre randomised controlled trial comparing pneumatic dilation versus laparoscopic Heller myotomy. *Gut* 2016; 65: 732-739 [PMID: 26614104 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310602]
- 55 Khashab MA, Vela MF, Thosani N, Agrawal D, Buxbaum JL, Abbas Fehmi SM, Fishman DS, Gurudu SR, Jamil LH, Jue TL, Kannadath BS, Law JK, Lee JK, Naveed M, Qumseya BJ, Sawhney MS, Yang J, Wani S. ASGE guideline on the management of achalasia. *Gastrointest Endosc* 2020; 91: 213-227.e6 [PMID: 31839408 DOI: 10.1016/j.gie.2019.04.231]
- 56 Schlottmann F, Luckett DJ, Fine J, Shaheen NJ, Patti MG. Laparoscopic Heller Myotomy Versus Peroral Endoscopic Myotomy (POEM) for Achalasia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg* 2018; 267: 451-460 [PMID: 28549006 DOI: 10.1097/SLA.0000000000002311]
- 57 Snyder CW, Burton RC, Brown LE, Kakade MS, Finan KR, Hawn MT. Multiple preoperative endoscopic interventions are associated with worse outcomes after laparoscopic Heller myotomy for achalasia. *J Gastrointest Surg* 2009; 13: 2095-2103 [PMID: 19789928 DOI: 10.1007/s11605-009-1049-6]
- 58 Werner YB, Hakanson B, Martinek J, Repici A, von Rahden BHA, Bredenoord AJ, Bisschops R, Messmann H, Vollberg MC, Noder T, Kersten JF, Mann O, Izbicki J, Pazdro A, Fumagalli U, Rosati R, Germer CT, Schijven MP, Endemermann A, von Renteln D, Fockens P, Boeckxstaens G, Rösch T. Endoscopic or Surgical Myotomy in Patients with Idiopathic Achalasia. *N Engl J Med* 2019; 381: 2219-2229 [PMID: 31800987 DOI: 10.1056/NEJMoa1905380]
- 59 Iqbal A, Tierney B, Haider M, Salinas VK, Karu A, Turaga KK, Mittal SK, Filipi CJ. Laparoscopic re-operation for failed Heller myotomy. *Dis Esophagus* 2006; 19: 193-199 [PMID: 16722998 DOI: 10.1111/j.1442-2050.2006.00564.x]
- 60 Costantini M, Zaninotto G, Guirroli E, Rizzetto C, Portale G, Ruol A, Nicoletti L, Ancona E. The laparoscopic Heller-Dor operation remains an effective treatment for esophageal achalasia at a minimum 6-year follow-up. *Surg Endosc* 2005; 19: 345-351 [PMID: 15645326 DOI: 10.1007/s00464-004-8941-7]
- 61 Zaninotto G, Costantini M, Rizzetto C, Zanatta L, Guirroli E, Portale G, Nicoletti L, Cavallin F, Battaglia G, Ruol A, Ancona E. Four hundred laparoscopic myotomies for esophageal achalasia: a single centre experience. *Ann Surg* 2008; 248: 986-993 [PMID: 19092343 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181907bdd]
- 62 Torquati A, Richards WO, Holzman MD, Sharp KW. Laparoscopic myotomy for achalasia: predictors of successful outcome after 200 cases. *Ann Surg* 2006; 243: 587-591; discussion 591-593 [PMID: 16632992 DOI: 10.1097/01.sla.0000216782.10502.47]
- 63 Rohof WO, Salvador R, Annese V, Bruley des Varannes S, Chaussade S, Costantini M, Elizalde JI, Gaudric M, Smout AJ, Tack J, Busch OR, Zaninotto G, Boeckxstaens GE. Outcomes of treatment for achalasia depend on manometric subtype. *Gastroenterology* 2013; 144: 718-725; quiz e13-14 [PMID: 23277105 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.12.027]
- 64 Kim WH, Cho JY, Ko WJ, Hong SP, Hahm KB, Cho JH, Lee TH, Hong SJ. Comparison of the Outcomes of Peroral Endoscopic Myotomy for Achalasia According to Manometric Subtype. *Gut Liver* 2017; 11: 642-647 [PMID: 28651308 DOI: 10.5009/gnl16545]
- 65 Akintoye E, Kumar N, Obaitan I, Alayo QA, Thompson CC. Peroral endoscopic myotomy: a meta-analysis. *Endoscopy* 2016; 48: 1059-1068 [PMID: 27617421 DOI: 10.1055/s-0042-114426]
- 66 Teitelbaum EN, Dunst CM, Reavis KM, Sharata AM, Ward MA, DeMeester SR, Swanström LL. Clinical outcomes five years after POEM for treatment of primary esophageal motility disorders.

- Surg Endosc* 2018; 32: 421-427 [PMID: 28664434 DOI: 10.1007/s00464-017-5699-2]
- 67 Li QL, Wu QN, Zhang XC, Xu MD, Zhang W, Chen SY, Zhong YS, Zhang YQ, Chen WF, Qin WZ, Hu JW, Cai MY, Yao LQ, Zhou PH. Outcomes of per-oral endoscopic myotomy for treatment of esophageal achalasia with a median follow-up of 49 months. *Gastrointest Endosc* 2018; 87: 1405-1412.e3 [PMID: 29108981 DOI: 10.1016/j.gie.2017.10.031]
- 68 Ponds FA, Fockens P, Lei A, Neuhaus H, Beyna T, Kandler J, Frieling T, Chiu PWY, Wu JCY, Wong VWY, Costamagna G, Familiari P, Kahrilas PJ, Pandolfino JE, Smout AJPM, Bredenoord AJ. Effect of Peroral Endoscopic Myotomy vs Pneumatic Dilation on Symptom Severity and Treatment Outcomes Among Treatment-Naive Patients With Achalasia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; 322: 134-144 [PMID: 31287522 DOI: 10.1001/jama.2019.8859]
- 69 Park CH, Jung DH, Kim DH, Lim CH, Moon HS, Park JH, Jung HK, Hong SJ, Choi SC, Lee OY; Achalasia Research Group of the Korean Society of Neurogastroenterology and Motility. Comparative efficacy of per-oral endoscopic myotomy and Heller myotomy in patients with achalasia: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2019; 90: 546-558.e3 [PMID: 31443929 DOI: 10.1016/j.gie.2019.05.046]
- 70 Peng L, Tian S, Du C, Yuan Z, Guo M, Lu L. Outcome of Peroral Endoscopic Myotomy (POEM) for Treating Achalasia Compared With Laparoscopic Heller Myotomy (LHM). *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2017; 27: 60-64 [PMID: 28145968 DOI: 10.1097/SLE.0000000000000368]
- 71 Andolfi C, Fisichella PM. Meta-analysis of clinical outcome after treatment for achalasia based on manometric subtypes. *Br J Surg* 2019; 106: 332-341 [PMID: 30690706 DOI: 10.1002/bjs.11049]
- 72 Kumbhari V, Tieu AH, Onimaru M, El Zein MH, Teitelbaum EN, Ujiki MB, Gitelis ME, Modayil RJ, Hungness ES, Stavropoulos SN, Shiwaku H, Kunda R, Chiu P, Saxena P, Messallam AA, Inoue H, Khashab MA. Peroral endoscopic myotomy (POEM) vs laparoscopic Heller myotomy (LHM) for the treatment of Type III achalasia in 75 patients: a multicenter comparative study. *Endosc Int Open* 2015; 3: E195-E201 [PMID: 26171430 DOI: 10.1055/s-0034-1391668]
- 73 Haito-Chavez Y, Inoue H, Beard KW, Draganov PV, Ujiki M, Rahden BHA, Desai PN, Pioche M, Hayee B, Haji A, Saxena P, Reavis K, Onimaru M, Balassone V, Nakamura J, Hata Y, Yang D, Pannu D, Abbas A, Perbtani YB, Patel LY, Filser J, Roman S, Rivory J, Mion F, Ponchon T, Perretta S, Wong V, Maselli R, Ngamruengphong S, Chen YI, Bukhari M, Hajiyeva G, Ismail A, Pieratti R, Kumbhari V, Galdos-Cardenas G, Repici A, Khashab MA. Comprehensive Analysis of Adverse Events Associated With Per Oral Endoscopic Myotomy in 1826 Patients: An International Multicenter Study. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 1267-1276 [PMID: 28534521 DOI: 10.1038/ajg.2017.139]
- 74 Liu X, Yao L, Cheng J, Xu M, Chen S, Zhong Y, He M, Chen W, Zhang Y, Qin W, Hu J, Cai M, Yao L, Zhou P, Li Q. Landscape of Adverse Events Related to Peroral Endoscopic Myotomy in 3135 Patients and a Risk-Scoring System to Predict Major Adverse Events. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021; 19: 1959-1966.e3 [PMID: 33905769 DOI: 10.1016/j.cgh.2021.04.033]
- 75 Liu Z, Zhang X, Zhang W, Zhang Y, Chen W, Qin W, Hu J, Cai M, Zhou P, Li Q. Comprehensive Evaluation of the Learning Curve for Peroral Endoscopic Myotomy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16: 1420-1426.e2 [PMID: 29208537 DOI: 10.1016/j.cgh.2017.11.048]
- 76 Repici A, Fuccio L, Maselli R, Mazza F, Correale L, Mandolesi D, Bellisario C, Sethi A, Khashab MA, Rösch T, Hassan C. GERD after per-oral endoscopic myotomy as compared with Heller's myotomy with fundoplication: a systematic review with meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2018; 87: 934-943.e18 [PMID: 29102729 DOI: 10.1016/j.gie.2017.10.022]
- 77 Ichkhanian Y, Benias P, Khashab MA. Case of early Barrett cancer following peroral endoscopic myotomy. *Gut* 2019; 68: 2107-2110 [PMID: 31358575 DOI: 10.1136/gutjnl-2019-318950]
- 78 Gu L, Ouyang Z, Lv L, Liang C, Zhu H, Liu D. Safety and efficacy of peroral endoscopic myotomy with standard myotomy versus short myotomy for treatment-naïve patients with type II achalasia: a prospective randomized trial. *Gastrointest Endosc* 2021; 93: 1304-1312 [PMID: 33058884 DOI: 10.1016/j.gie.2020.10.006]
- 79 Tanaka S, Kawara F, Toyonaga T, Inoue H, Bechara R, Hoshi N, Abe H, Ohara Y, Ishida T, Morita Y, Umegaki E. Two penetrating vessels as a novel indicator of the appropriate distal end of peroral endoscopic myotomy. *Dig Endosc* 2018; 30: 206-211 [PMID: 28846807 DOI: 10.1111/den.12957]
- 80 Tanaka S, Toyonaga T, Kawara F, Watanabe D, Hoshi N, Abe H, Ariyoshi R, Ohara Y, Takao T, Morita Y, Umegaki E, Kodama Y. Novel per-oral endoscopic myotomy method preserving oblique muscle using two penetrating vessels as anatomic landmarks reduces postoperative gastroesophageal reflux. *J Gastroenterol Hepatol* 2019; 34: 2158-2163 [PMID: 31373050 DOI: 10.1111/jgh.14814]
- 81 Patil G, Dalal A, Maydeo A. Early outcomes of peroral endoscopic myotomy with fundoplication for achalasia cardia - Is it here to stay? *Dig Endosc* 2021; 33: 561-568 [PMID: 32691889 DOI: 10.1111/den.13796]
- 82 Brewer Gutierrez OI, Benias PC, Khashab MA. Same-Session Per-Oral Endoscopic Myotomy Followed by Transoral Incisionless Fundoplication in Achalasia: Are We There Yet? *Am J Gastroenterol* 2020; 115: 162 [PMID: 31922960 DOI: 10.14309/ajg.0000000000000522]
- 83 Moran RA, Brewer Gutierrez OI, Rahden B, Chang K, Ujiki M, Yoo IK, Gulati S, Romanelli J, Al-Nasser M, Shimizu T, Hedberg MH, Cho JY, Hayee B, Desilets D, Filser J, Fortinsky K, Haji A, Fayad L, Sanaei O, Dbouk M, Kumbhari V, Wolf BJ, Elmunzer BJ, Khashab MA. Impedance planimetry values for predicting clinical response following peroral endoscopic myotomy. *Endoscopy* 2021; 53: 570-577 [PMID: 33147642 DOI: 10.1055/a-1268-7713]
- 84 Brindise E, Khashab MA, El Abiad R. Insights into the endoscopic management of esophageal achalasia. *Ther Adv Gastrointest Endosc* 2021; 14: 26317745211014706 [PMID: 34017943 DOI: 10.1177/26317745211014706]
- 85 Schnurre L, Murray FR, Schindler V, Runggalldier D, Fischbach L, Bordier V, Pohl D. Short-term outcome after singular hydraulic EsoFLIP dilation in patients with achalasia: A feasibility study. *Neurogastroenterol Motil* 2020; 32: e13864 [PMID: 32391635 DOI: 10.1111/nmo.13864]
- 86 Sawas T, Ravi K, Geno DM, Enders F, Pierce K, Wigle D, Katzka DA. The course of achalasia one to four decades after initial treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 45: 553-560 [PMID: 27925255 DOI: 10.1111/apt.13888]
- 87 Sweet MP, Nipomnick I, Gasper WJ, Bagatelos K, Ostroff JW, Fisichella PM, Way LW, Patti MG. The outcome of laparoscopic Heller myotomy for achalasia is not influenced by the degree of esophageal dilatation. *J Gastrointest Surg* 2008; 12: 159-165 [PMID: 17710504 DOI: 10.1007/s11605-007-0275-z]
- 88 Hu JW, Li QL, Zhou PH, Yao LQ, Xu MD, Zhang YQ, Zhong YS, Chen WF, Ma LL, Qin WZ, Cai MY. Peroral endoscopic myotomy for advanced achalasia with sigmoid-shaped esophagus: long-term outcomes from a prospective, single-center study. *Surg Endosc* 2015; 29: 2841-2850 [PMID: 25492452 DOI: 10.1007/s00464-014-4013-9]
- 89 Lv L, Liu J, Tan Y, Liu D. Peroral endoscopic full-thickness myotomy for the treatment of sigmoid-type achalasia: outcomes with a minimum follow-up of 12 months. *Eur J Gastroenterol*

- Hepatol* 2016; 28: 30-36 [PMID: 26473299 DOI: 10.1097/MEG.0000000000000491]
- 90 Aiolfi A, Asti E, Bonitta G, Bonavina L. Esophagectomy for End-Stage Achalasia: Systematic Review and Meta-analysis. *World J Surg* 2018; 42: 1469-1476 [PMID: 29022068 DOI: 10.1007/s00268-017-4298-7]
- 91 Vaezi MF, Felix VN, Penagini R, Mauro A, de Moura EG, Pu LZ, Martinek J, Rieder E. Achalasia: from diagnosis to management. *Ann N Y Acad Sci* 2016; 1381: 34-44 [PMID: 27571581 DOI: 10.1111/nyas.13176]
- 92 Ling T, Guo H, Zou X. Effect of peroral endoscopic myotomy in achalasia patients with failure of prior pneumatic dilation: a prospective case-control study. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 1609-1613 [PMID: 24628480 DOI: 10.1111/jgh.12570]
- 93 Saleh CM, Ponds FA, Schijven MP, Smout AJ, Bredenoord AJ. Efficacy of pneumodilation in achalasia after failed Heller myotomy. *Neurogastroenterol Motil* 2016; 28: 1741-1746 [PMID: 27401049 DOI: 10.1111/nmo.12875]
- 94 Onimaru M, Inoue H, Ikeda H, Yoshida A, Santi EG, Sato H, Ito H, Maselli R, Kudo SE. Peroral endoscopic myotomy is a viable option for failed surgical esophagocardiomyotomy instead of redo surgical Heller myotomy: a single center prospective study. *J Am Coll Surg* 2013; 217: 598-605 [PMID: 23891071 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2013.05.025]
- 95 Tyberg A, Seewald S, Sharaiha RZ, Martinez G, Desai AP, Kumta NA, Lambroza A, Sethi A, Reavis KM, DeRoche K, Gaidhane M, Talbot M, Saxena P, Zamarripa F, Barret M, Eleftheriadis N, Balassone V, Inoue H, Kahaleh M. A multicenter international registry of redo per-oral endoscopic myotomy (POEM) after failed POEM. *Gastrointest Endosc* 2017; 85: 1208-1211 [PMID: 27756611 DOI: 10.1016/j.gie.2016.10.015]
- 96 Rakita SS, Villadolid D, Kalipersad C, Thometz D, Rosemurgy A. BMI affects presenting symptoms of achalasia and outcome after Heller myotomy. *Surg Endosc* 2007; 21: 258-264 [PMID: 17146597 DOI: 10.1007/s00464-006-0113-5]
- 97 Ross SW, Oommen B, Wormer BA, Walters AL, Matthews BD, Heniford BT, Augenstein VA. National outcomes of laparoscopic Heller myotomy: operative complications and risk factors for adverse events. *Surg Endosc* 2015; 29: 3097-3105 [PMID: 25588362 DOI: 10.1007/s00464-014-4054-0]
- 98 Patel DA, Naik R, Slaughter JC, Higginbotham T, Silver H, Vaezi MF. Weight loss in achalasia is determined by its phenotype. *Dis Esophagus* 2018; 31 [PMID: 29788157 DOI: 10.1093/dote/doy046]
- 99 Donini LM, Busetto L, Bischoff SC, Cederholm T, Ballesteros-Pomar MD, Batsis JA, Bauer JM, Boirie Y, Cruz-Jentoft AJ, Dicker D, Frara S, Frühbeck G, Genton L, Gepner Y, Giustina A, Gonzalez MC, Han HS, Heymsfield SB, Higashiguchi T, Laviano A, Lenzi A, Nyulasi I, Parrinello E, Poggiogalle E, Prado CM, Salvador J, Rolland Y, Santini F, Serlie MJ, Shi H, Sieber CC, Siervo M, Vettor R, Villareal DT, Volkert D, Yu J, Zamboni M, Barazzoni R. Definition and Diagnostic Criteria for Sarcopenic Obesity: ESPEN and EASO Consensus Statement. *Obes Facts* 2022; 15: 321-335 [PMID: 35196654 DOI: 10.1159/000521241]
- 100 Zagari RM, Marasco G, Tassi V, Ferretti S, Lugaresi M, Fortunato F, Bazzoli F, Mattioli S. Risk of Squamous Cell Carcinoma and Adenocarcinoma of the Esophagus in Patients With Achalasia: A Long-Term Prospective Cohort Study in Italy. *Am J Gastroenterol* 2021; 116: 289-295 [PMID: 33009050 DOI: 10.14309/ajg.0000000000000955]
- 101 Sato H, Terai S, Shimamura Y, Tanaka S, Shiwaku H, Minami H, Sato C, Ogawa R, Yokomichi H, Inoue H. Achalasia and esophageal cancer: a large database analysis in Japan. *J Gastroenterol* 2021; 56: 360-370 [PMID: 33538893 DOI: 10.1007/s00535-021-01763-6]

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》参考文献要求

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

## 基于脑肠轴探讨抗抑郁药物对消化系统疾病的治疗策略

李 熲

李熲, 天津医科大学第二医院 天津市 300211

李熲, 主任医师, 硕士生导师, 主要从事功能性胃肠病机制研究.

基金项目: 天津市卫生健康委员会科技项目, No. TJWJ2021MS017.

作者贡献分布: 本文由李熲完成.

通讯作者: 李熲, 主任医师, 硕士生导师, 300211, 天津市河西区平江道23号, 天津医科大学第二医院. 13512003455@163.com

收稿日期: 2024-07-03

修回日期: 2024-08-03

接受日期: 2024-08-14

在线出版日期: 2024-08-28

### Exploring antidepressant-based therapeutic strategy for digestive disorders based on brain-gut axis

Man Li

Man Li, The Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China

Supported by: Tianjin Municipal Health Commission Science and Technology Programme, No. TJWJ2021MS017.

Corresponding author: Man Li, Chief Physician, Master's Supervisor, The Second Hospital of Tianjin Medical University, No. 23 Pingjiang Road, Hexi District, Tianjin 300211, China. 13512003455@163.com

Received: 2024-07-03

Revised: 2024-08-03

Accepted: 2024-08-14

Published online: 2024-08-28

### Abstract

Co-morbidity between psychiatric disorders and digestive disorders is becoming more and more common in clinical practice. They have common pathogenesis as well as mutual

causation, among which depression is the most widely studied. The brain-gut axis is a bi-directional information exchange pathway between the central nervous system and the enteric nervous system, which has been proposed to explain the mechanisms of co-morbidity between many digestive disorders and psychosomatic disorders. Meanwhile, it also provides new possibilities for the diagnosis and treatment of digestive disorders. Several studies have demonstrated the therapeutic potential of antidepressants in improving the symptoms of digestive disorders.

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

Key Words: Antidepressant; Neuromodulator; FGIDs; Brain-gut axis

Citation: Li M. Exploring antidepressant-based therapeutic strategy for digestive disorders based on brain-gut axis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2024; 32(8): 556-560

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i8/556.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v32.i8.556>

### 摘要

在临床上精神心理障碍与消化系统疾病的共病愈发常见, 二者既存在共同的发病机制, 同时也互为因果, 其中当以抑郁症研究最为广泛. 脑肠轴是中枢神经系统和肠神经系统之间双向信息交流通路, 该通路的提出解释了许多消化系统疾病与精神心理障碍共病的原因, 同时也为消化系统疾病的诊治提供了新的可能. 其中, 一些研究已经证实了抗抑郁药物在改善消化系统疾病症状方面的治疗潜力.

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

关键词: 抗抑郁药; 神经调节剂; 功能性胃肠病; 脑肠轴

**核心提要:** 在脑肠轴的双向作用下, 精神心理障碍与消化系统疾病共病愈发常见, 其中以抑郁症与消化系统疾病共病研究最为广泛. 本文就抗抑郁药物在消化系统常见病中应用的研究进行总结和述评, 旨在为消化系统疾病的诊治提供新的思路及策略.

**文献来源:** 李煜. 基于脑肠轴探讨抗抑郁药物对消化系统疾病的治疗策略. 世界华人消化杂志 2024; 32(8): 556-560  
**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i8/556.htm>  
**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i8.556>

## 0 引言

抗抑郁药目前也被称之为“神经调节剂”, 在胃肠道疾病中的应用越来越被医生和患者所接受. 临床上抗抑郁药主要分为五大类, 包括三环类抗抑郁药(tricyclic antidepressants, TCAs)、选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)、选择性5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂(serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors, SNRIs)、去甲肾上腺素和特异性5-羟色胺再摄取抑制剂及非典型抗抑郁药. 据报道, 临床抗抑郁药的使用频率急剧增加, 并呈逐年上升的趋势<sup>[1]</sup>. 在英国的一项研究中, 超过三分之二的抗抑郁药属于超说明书用药. 其中, 当以在消化系统疾病中的应用最为广泛<sup>[2]</sup>.

脑肠轴是一个复杂的双向通信系统, 它连接了中枢神经系统与肠道, 通过神经递质、激素和免疫介质等信号分子, 实现两者之间的信息交流, 这一系统对于维持肠道功能稳态、调节情绪状态以及应对外界应激等具有重要作用<sup>[3]</sup>. 近年来的研究表明<sup>[4]</sup>, 抗抑郁药物能够增加肠道内5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)等神经递质的含量, 从而改善肠道的蠕动、分泌和感觉功能; 其次, 部分抗抑郁药物能够减轻肠道炎症反应, 改善肠道屏障功能<sup>[5]</sup>; 第三, 抗抑郁药物还能够通过影响肠道菌群的组成和代谢, 进一步发挥改善肠道功能的作用<sup>[6]</sup>, 可见抗抑郁药物在治疗消化系统疾病中的机制主要基于其在脑肠轴中的调节作用. 有观点认为<sup>[7]</sup>, 抗抑郁药作为中枢神经系统调节剂, 在治疗胃肠道疾病中的作用甚至超过了对精神疾病的作用. 临床上目前应用抗抑郁药治疗的消化道疾病主要有功能性胃肠病(functional gastrointestinal disorders, FGIDs)、胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)、消化道溃疡(peptic ulcer, PU)及炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)等.

## 1 功能性胃肠病

FGIDs是一组以胃肠道功能紊乱为主要特征的疾病, 主

要包括功能性消化不良与肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS). FGIDs的病理生理学具有异质性, 涉及脑肠轴功能失调、肠道菌群紊乱、内脏高敏性、胃肠道运动异常及胃肠道粘膜免疫功能障碍等相关机制<sup>[8]</sup>. 研究表明, 全球范围内约有40%人口受到FGIDs的影响, 然而由于疾病的异质性、高度复发性等特点, 对于FGIDs的治疗仍然存在很大的挑战. 研究表明<sup>[9]</sup>, FGIDs合并精神心理障碍比例约为42%-61%, 而多数人精神心理障碍的起病先于或同时于肠道症状的发生. 2016年罗马IV将其更名为肠-脑相互作用障碍, 强调了脑肠轴作为双向关系基础的重要性, 同时也揭示了精神类药物在消化系统疾病中的治疗潜力<sup>[10]</sup>. 目前临床上主要有三类抗抑郁药用于治疗功能性胃肠病, 即TCAs、SSRIs和SNRIs<sup>[11]</sup>.

研究表明<sup>[12]</sup>抗抑郁药物不仅可以通过改善焦虑抑郁等心境障碍间接缓解FGIDs患者消化道症状, 而且可以直接通过影响自主神经系统<sup>[13]</sup>, 调节脑肠肽分泌及相关脑区活化状态, 从而影响胃肠道功能. 5-HT是一种经典的脑肠肽, 机体95% 5-HT受体分布在胃肠道, SSRIs则主要通过提高突触间隙5-HT浓度, 通过介导快相及慢相神经递质的释放, 加速肠道蠕动来缓解患者腹胀及便秘的症状<sup>[14]</sup>. TCAs因为其抗胆碱作用, 更适用于以腹泻症状为主的患者, 其次TCAs具有较强的镇静作用, 由此可用于FGIDs合并焦虑抑郁等心理障碍患者<sup>[15]</sup>. 有研究表明<sup>[16]</sup>, 在应用抗抑郁药物治疗FGIDs后, 症状的改善可能与相关脑区的活化相关. 其中, 三环类抗抑郁药阿米替林可降低IBS患者应激状态下前扣带回皮层和左后顶叶皮质与痛觉相关的激活. 而对氟西汀有较强反应的患者还存在脑干、纹状体、前岛叶和海马等皮质下、边缘系统功能变化.

以上研究表明, 抗抑郁药物在改善FGIDs患者焦虑抑郁等精神心理障碍的同时<sup>[17]</sup>, 可以缓解腹痛、腹泻、腹胀、便秘等消化系统症状<sup>[18]</sup>, 并且已被证实通过影响相关脑区的活化及神经内分泌水平促进疾病转归. 目前的临床及基础研究并未发现抗抑郁药物在FGIDs中严重的不良反应, 尽管如此, 仍需要大规模多中心研究评估药物有效性及追踪患者后续疾病转归情况.

## 2 胃食管反流病

GERD是指胃内容物反流入食管、口咽或呼吸道, 产生影响到个人生活质量的棘手症状或损害或并发症<sup>[19]</sup>. GERD依据有无食管糜烂分类; 有GERD症状、无内镜下食管糜烂的称为非糜烂性食管炎; 而具有GERD症状、同时有食管糜烂的称为糜烂性食管炎, 亦称为反流性食管炎<sup>[20]</sup>. 目前针对GERD症状的治疗主要有质子泵抑制剂(proton-pump inhibitor, PPI)、促动力药、粘膜保护剂、H<sub>2</sub>受体阻滞剂等. 然而, 有约1/3的GERD患者

使用规范的标准剂量PPI治疗仍得不到满意的疗效,称为难治性胃食管反流病(refractory gastroesophageal reflux disease, rGERD)<sup>[21]</sup>。rGERD的致病机制很复杂,食管内脏感觉过敏是其中的一个重要因素。有研究认为<sup>[22]</sup>,精神心理障碍可通过脑肠轴参与食道内脏高敏感性形成。

目前临床上常用于GERD的抗抑郁药物有TCAs、SSRIs以及新型抗抑郁药(氟哌噻吨美利曲辛)。研究初期抗抑郁药物在GERD中的使用局限于通过改善焦虑抑郁状态减轻GERD的临床症状<sup>[23]</sup>。后续有研究发现,抗抑郁药对于不伴焦虑或抑郁的GERD患者疗效优于安慰剂,而对伴焦虑和或抑郁的GERD患者疗效与安慰剂相当<sup>[24]</sup>。由此可以推断抗抑郁药物可能存在独立于心理缓解作用的其他机制改善GERD患者症状。通过进一步研究发现,抗抑郁药作为神经调节剂可以通过增加脊髓以上及脊髓水平的突触间隙去甲肾上腺素、5-HT来加强痛觉传输的下行抑制通路<sup>[25]</sup>,从而降低食管内脏敏感性<sup>[26]</sup>。

Ostovaneh等<sup>[27]</sup>研究人员对比了氟西汀与安慰剂或PPI治疗GERD 6周的疗效,结果表明治疗后GERD患者烧心症状缓解天数所占比例明显高于安慰剂组和PPI治疗组。进一步通过食管PH亚组分析,在PH-阴性亚组中,氟西汀组烧心完全缓解天数分别优于安慰剂组及PPI治疗组( $P < 0.001$ ),而在PH阳性亚组中,差异无统计学意义( $P = 0.379$ )。Limsrivilai等<sup>[28]</sup>对比了抗抑郁药物与安慰剂在改善症状方面的治疗潜力,发现抗抑郁药物总有效率优于安慰剂,尤其在缓解烧心症状方面。总之,GERD是一种慢性疾病,需要长程治疗,然而长期应用抑酸剂同样会引起胃肠功能紊乱。因此抗抑郁药物能否与常规治疗结合缩短治疗周期,改善预后可能是未来新的研究方向。

### 3 消化性溃疡

PU泛指胃肠道粘膜被损伤性因素侵蚀而形成深达粘膜下层的粘膜破损,可发生于食管、胃、十二指肠以及胃空肠吻合口。近年来越来越多研究证明PU是生物和心理因素共同作用的结果。焦虑抑郁等精神障碍可通过影响神经内分泌调节,使迷走神经异常兴奋,肾上腺皮质激素分泌增加,从而增加胃酸、胃蛋白酶的分泌并抑制胃粘液等保护因素的分泌,最终导致溃疡病的发生,并增加溃疡病复发概率。一项Meta分析提示<sup>[29]</sup>,PU患者传统治疗联合抗抑郁治疗可提高PU愈合率。目前临床上多采用SSRIs及SNRIs对PU进行干预治疗。

SSRIs和SNRIs均可通过提高胃肠道局部释放的5-HT水平,降低胃液和胃蛋白酶的过度分泌,改善PU的症状并能降低复发率。西酞普兰作为SSRIs中的代表

药物已被证实可以通过增加前列腺素的分泌、促进一氧化氮的合成及增加黏液的分泌来加强粘膜屏障保护作用,同时通过减少自由基生成、降低脂质过氧化物作用减少侵袭因素来改善PU症状<sup>[30]</sup>。研究表明<sup>[31]</sup>度洛西汀可以通过减少应激诱导的促肾上腺皮质激素释放激素和促肾上腺皮质激素含量,从而下调HPA轴活性;同时也可通过减少粘膜细胞凋亡及炎症细胞募集从而减弱胃肠道局部炎症免疫反应。Spina等<sup>[32]</sup>人发现氟伏沙明能通过抑制细胞色素P450酶活性,减少活性氧生成,从而减少对胃黏膜的氧化损伤。

### 4 炎症性肠病

IBD是肠道慢性非特异性免疫炎症性疾病,包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD)。目前为止,IBD病因和发病机制尚不明确,可能与环境因素、遗传因素、免疫因素及心理因素密切相关。研究发现<sup>[33]</sup>,IBD患者的抑郁率高达21%-26%。另一项研究表明<sup>[34]</sup>,抑郁症患者与普通人群相比更容易发展成UC或者CD。这说明抑郁症可能与IBD之间存在相互作用关系。Duan等<sup>[35]</sup>发现合并抑郁症状的IBD患者出现类固醇耐药性和IBD相关不良预后的风险较高。由此推断,在IBD患者中应用抗抑郁药物辅助治疗不仅可以预防疾病进展及相关情绪心理障碍的发生,而且可能提高IBD合并抑郁患者常规用药的有效性。

抗抑郁药作为补充替代疗法在IBD患者中被证实可通过缓解肠道炎症及调节肠道菌群等关键作用机制改善患者症状,阻止疾病进一步恶化。西方国家有10%-30%的患者使用抗抑郁药物治疗IBD<sup>[36]</sup>。Fritsch等<sup>[37]</sup>发现使用TCAs和SSRIs均可改善IBD相关IBS症状,使用TCAs或SSRIs治疗,约55%患者将在腹痛及睡眠方面受益,而安慰剂组约为35%;TCAs改善了约60%患者的腹痛症状,安慰剂组为30%。研究证实<sup>[38]</sup>,IBD活动期有70%的患者会出现腹部疼痛,这种情况下的腹痛多考虑与炎症活动性密切相关。抗抑郁药已被证实具有抗炎作用,可降低外周血中白细胞介素-6、白细胞介素-10以及肿瘤坏死因子- $\alpha$ 等炎症因子的水平<sup>[39]</sup>,而动物实验则证明抗抑郁药可抑制NLRP3/caspase-1炎症途径的激活<sup>[40]</sup>。结合以上研究结果分析,抗抑郁药物可通过抑制炎症反应,降低内脏高敏感性,从而改善患者腹痛症状。有研究报告<sup>[41,42]</sup>抗抑郁药物可通过调节肠道微生物,影响菌群代谢产物水平的改变,以脑肠轴为媒介调节机体神经内分泌水平,维持肠道正常微环境,从而改善患者症状。

### 5 结论

抗抑郁药物不仅在上述良性消化系统疾病中的应用广

泛, 据报道<sup>[43]</sup>, 抗抑郁药可能还具有抗癌作用, 而这种抗癌作用与多种信号通路和微环境的改变有关。其机制包括细胞凋亡、抗增殖作用、线粒体介导的氧化应激、DNA损伤、改变免疫反应和炎症状况以及通过抑制癌细胞的多药耐药性发挥作用。抗抑郁药在抗肿瘤中与靶向药物的协同作用受到了广泛的关注。同样在治疗精神心理障碍合并器质性疾病方面, 抗抑郁药物也显示出巨大的潜力。

从脑肠轴的角度深入研究抗抑郁药物的作用机制, 将为今后抗抑郁药物在消化系统疾病治疗中的应用带来更大的前景。然而, 在不同临床实验中, 抗抑郁药物的相关不良反应仍不可忽视。同时, 抗抑郁药物与其他常规治疗药物的联合使用、剂量及效果评估、个体药物耐受差异、针对不同疾病药物应用的特异性等问题仍亟待解决。

## 6 参考文献

- Crowe M, Inder M, McCall C. Experience of antidepressant use and discontinuation: A qualitative synthesis of the evidence. *J Psychiatr Ment Health Nurs* 2023; 30: 21-34 [PMID: 35713005 DOI: 10.1111/jpm.12850]
- Wong J, Motulsky A, Abrahamowicz M, Egualé T, Buckeridge DL, Tamblyn R. Off-label indications for antidepressants in primary care: descriptive study of prescriptions from an indication based electronic prescribing system. *BMJ* 2017; 356: j603 [PMID: 28228380 DOI: 10.1136/bmj.j603]
- 苗继文, 程波, 李娜, 李岩松, 王强, 李爽. 脑肠轴调节机制的研究进展. *中华神经医学杂志* 2020; 19 [DOI: 10.3760/cma.j.cn115354-20190506-00252]
- Mayer EA, Nance K, Chen S. The Gut-Brain Axis. *Annu Rev Med* 2022; 73: 439-453 [PMID: 34669431 DOI: 10.1146/annurev-med-042320-014032]
- Agirman G, Yu KB, Hsiao EY. Signaling inflammation across the gut-brain axis. *Science* 2021; 374: 1087-1092 [PMID: 34822299 DOI: 10.1126/science.abi6087]
- Socała K, Doboszewska U, Szopa A, Serefko A, Włodarczyk M, Zielińska A, Poleszak E, Fichna J, Właż P. The role of microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric and neurological disorders. *Pharmacol Res* 2021; 172: 105840 [PMID: 34450312 DOI: 10.1016/j.phrs.2021.105840]
- Drossman DA, Tack J, Ford AC, Szigethy E, Törnbom H, Van Oudenhove L. Neuromodulators for Functional Gastrointestinal Disorders (Disorders of Gut-Brain Interaction): A Rome Foundation Working Team Report. *Gastroenterology* 2018; 154: 1140-1171.e1 [PMID: 29274869 DOI: 10.1053/j.gastro.2017.11.279]
- Black CJ, Drossman DA, Talley NJ, Ruddy J, Ford AC. Functional gastrointestinal disorders: advances in understanding and management. *Lancet* 2020; 396: 1664-1674 [PMID: 33049221 DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32115-2]
- 韩麦, 段丽萍. 抗抑郁药物在功能性胃肠病中的应用. *中国新药杂志* 2010; 19: 944-948
- Miwa H, Nagahara A, Asakawa A, Arai M, Oshima T, Kasugai K, Kamada K, Suzuki H, Tanaka F, Tominaga K, Futagami S, Hojo M, Mihara H, Higuchi K, Kusano M, Arisawa T, Kato M, Joh T, Mochida S, Enomoto N, Shimosegawa T, Koike K. Evidence-based clinical practice guidelines for functional dyspepsia 2021. *J Gastroenterol* 2022; 57: 47-61 [PMID: 35061057 DOI: 10.1007/s00535-021-01843-7]
- Keefer L, Palsson OS, Pandolfino JE. Best Practice Update: Incorporating Psychogastroenterology Into Management of Digestive Disorders. *Gastroenterology* 2018; 154: 1249-1257 [PMID: 29410117 DOI: 10.1053/j.gastro.2018.01.045]
- Mounsey A, Barzin A, Rietz A. Functional Dyspepsia: Evaluation and Management. *Am Fam Physician* 2020; 101: 84-88 [PMID: 31939638]
- Ford AC, Lacy BE, Harris LA, Quigley EMM, Moayyedi P. Effect of Antidepressants and Psychological Therapies in Irritable Bowel Syndrome: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol* 2019; 114: 21-39 [PMID: 30177784 DOI: 10.1038/s41395-018-0222-5]
- Zhu J, Klein-Fedyshin M, Stevenson JM. Serotonin Transporter Gene Polymorphisms and Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Tolerability: Review of Pharmacogenetic Evidence. *Pharmacotherapy* 2017; 37: 1089-1104 [PMID: 28654193 DOI: 10.1002/phar.1978]
- Ford AC, Moayyedi P, Black CJ, Yuan Y, Veetil SK, Mahadeva S, Kengkla K, Chaikunapruk N, Lee YY. Systematic review and network meta-analysis: efficacy of drugs for functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2021; 53: 8-21 [PMID: 32936964 DOI: 10.1111/apt.16072]
- Jones MP, Dilley JB, Drossman D, Crowell MD. Brain-gut connections in functional GI disorders: anatomic and physiologic relationships. *Neurogastroenterol Motil* 2006; 18: 91-103 [PMID: 16420287 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2005.00730.x]
- Ford AC, Wright-Hughes A, Alderson SL, Ow PL, Ridd MJ, Foy R, Bianco G, Bishop FL, Chaddock M, Cook H, Cooper D, Fernandez C, Guthrie EA, Hartley S, Herbert A, Howdon D, Muir DP, Nath T, Newman S, Smith T, Taylor CA, Teasdale EJ, Thornton R, Farrin AJ, Everitt HA; ATLANTIS trialists. Amitriptyline at Low-Dose and Titrated for Irritable Bowel Syndrome as Second-Line Treatment in primary care (ATLANTIS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2023; 402: 1773-1785 [PMID: 37858323 DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01523-4]
- Moshiree B, Drossman D, Shaukat A. AGA Clinical Practice Update on Evaluation and Management of Belching, Abdominal Bloating, and Distention: Expert Review. *Gastroenterology* 2023; 165: 791-800.e3 [PMID: 37452811 DOI: 10.1053/j.gastro.2023.04.039]
- Maret-Ouda J, Markar SR, Lagergren J. Gastroesophageal Reflux Disease. *JAMA* 2020; 324: 2565 [PMID: 33351044 DOI: 10.1001/jama.2020.21573]
- Katz PO, Dunbar KB, Schnoll-Sussman FH, Greer KB, Yadlapati R, Spechler SJ. ACG Clinical Guideline for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol* 2022; 117: 27-56 [PMID: 34807007 DOI: 10.14309/ajg.0000000000001538]
- Rettura F, Bronzini F, Campigotto M, Lambiase C, Pancetti A, Berti G, Marchi S, de Bortoli N, Zerbib F, Savarino E, Bellini M. Refractory Gastroesophageal Reflux Disease: A Management Update. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8: 765061 [PMID: 34790683 DOI: 10.3389/fmed.2021.765061]
- Barbara G, Cremon C, De Giorgio R, Dothel G, Zecchi L, Bellacosa L, Carini G, Stanghellini V, Corinaldesi R. Mechanisms underlying visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome. *Curr Gastroenterol Rep* 2011; 13: 308-315 [PMID: 21537962 DOI: 10.1007/s11894-011-0195-7]
- Talley NJ, Zand Irani M. Optimal management of severe symptomatic gastroesophageal reflux disease. *J Intern Med* 2021; 289: 162-178 [PMID: 32691466 DOI: 10.1111/joim.13148]
- Cuijpers P, Cristea IA. What if a placebo effect explained all the activity of depression treatments? *World Psychiatry* 2015; 14: 310-311 [PMID: 26407786 DOI: 10.1002/wps.20249]
- Dharmshaktu P, Tayal V, Kalra BS. Efficacy of antidepressants

- as analgesics: a review. *J Clin Pharmacol* 2012; 52: 6-17 [PMID: 21415285 DOI: 10.1177/0091270010394852]
- 26 Viazis N, Keyoglou A, Kanellopoulos AK, Karamanolis G, Vlachogiannakos J, Triantafyllou K, Ladas SD, Karamanolis DG. Selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of hypersensitive esophagus: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1662-1667 [PMID: 21625270 DOI: 10.1038/ajg.2011.179]
- 27 Ostovaneh MR, Saeidi B, Hajifathalian K, Farrokhi-Khajeh-Pasha Y, Fotouhi A, Mirbagheri SS, Emami H, Barzin G, Mirbagheri SA. Comparing omeprazole with fluoxetine for treatment of patients with heartburn and normal endoscopy who failed once daily proton pump inhibitors: double-blind placebo-controlled trial. *Neurogastroenterol Motil* 2014; 26: 670-678 [PMID: 24533896 DOI: 10.1111/nmo.12313]
- 28 Limsrivilai J, Charatcharoenwitthaya P, Pausawasdi N, Leelakusolvong S. Imipramine for Treatment of Esophageal Hypersensitivity and Functional Heartburn: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Am J Gastroenterol* 2016; 111: 217-224 [PMID: 26753892 DOI: 10.1038/ajg.2015.413]
- 29 何璞珊. 联合抗焦虑、抑郁药物治疗消化性溃疡有效性的Meta分析. 沈阳: 中国医科大学 2015
- 30 Saxena B, Singh S. Investigations on gastroprotective effect of citalopram, an antidepressant drug against stress and pyloric ligation induced ulcers. *Pharmacol Rep* 2011; 63: 1413-1426 [PMID: 22358089 DOI: 10.1016/s1734-1140(11)70705-8]
- 31 Cao L, Li X, Xu R, Yao K, Yang W, Zhu H, Wang G, Zhang J. DUOX2, a common modulator in preventive effects of monoamine-based antidepressants on water immersion restraint stress- and indomethacin- induced gastric mucosal damage. *Eur J Pharmacol* 2020; 876: 173058 [PMID: 32131022 DOI: 10.1016/j.ejphar.2020.173058]
- 32 Spina E, Santoro V, D'Arrigo C. Clinically relevant pharmacokinetic drug interactions with second-generation antidepressants: an update. *Clin Ther* 2008; 30: 1206-1227 [PMID: 18691982 DOI: 10.1016/s0149-2918(08)80047-1]
- 33 Bisgaard TH, Allin KH, Keefer L, Ananthakrishnan AN, Jess T. Depression and anxiety in inflammatory bowel disease: epidemiology, mechanisms and treatment. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2022; 19: 717-726 [PMID: 35732730 DOI: 10.1038/s41575-022-00634-6]
- 34 Gracie DJ, Ford AC. Depression, Antidepressants, and Inflammatory Bowel Disease: Implications for Future Models of Care. *Gastroenterology* 2019; 156: 2345-2347 [PMID: 31034834 DOI: 10.1053/j.gastro.2019.04.027]
- 35 Duan S, Yang Y, Cao Y, Chen P, Liang C, Zhang Y. Symptoms of anxiety and depression associated with steroid efficacy and clinical outcomes in patients with inflammatory bowel disease. *Front Psychiatry* 2023; 14: 1029467 [PMID: 37547213 DOI: 10.3389/fpsy.2023.1029467]
- 36 Mikocka-Walus A, Ford AC, Drossman DA. Antidepressants in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020; 17: 184-192 [PMID: 32071420 DOI: 10.1038/s41575-019-0259-y]
- 37 Fritsch P, Kolber MR, Korownyk C. Antidepressants for irritable bowel syndrome. *Can Fam Physician* 2020; 66: 265 [PMID: 32273413]
- 38 商伟芳, 王启飞, 李松霏, 牛占岳, 顾芳. 抗抑郁治疗在炎症性肠病中的应用. *胃肠病学* 2021; 26: 560-563
- 39 Wang L, Wang R, Liu L, Qiao D, Baldwin DS, Hou R. Effects of SSRIs on peripheral inflammatory markers in patients with major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun* 2019; 79: 24-38 [PMID: 30797959 DOI: 10.1016/j.bbi.2019.02.021]
- 40 Hafez HM, Ibrahim MA, Yehia Abdelzaher W, Gad AA, Mohammed Naguib Abdel Hafez S, Abdel-Gaber SA. Protective effect of mirtazapine against acetic acid-induced ulcerative colitis in rats: Role of NLRP3 inflammasome pathway. *Int Immunopharmacol* 2021; 101: 108174 [PMID: 34601335 DOI: 10.1016/j.intimp.2021.108174]
- 41 Lee M, Chang EB. Inflammatory Bowel Diseases (IBD) and the Microbiome-Searching the Crime Scene for Clues. *Gastroenterology* 2021; 160: 524-537 [PMID: 33253681 DOI: 10.1053/j.gastro.2020.09.056]
- 42 Teng S, Yang Y, Zhang W, Li X, Li W, Cui Z, Min L, Wu J. Antidepressant fluoxetine alleviates colitis by reshaping intestinal microenvironment. *Cell Commun Signal* 2024; 22: 176 [PMID: 38475799 DOI: 10.1186/s12964-024-01538-5]
- 43 Zheng Y, Chang X, Huang Y, He D. The application of antidepressant drugs in cancer treatment. *Biomed Pharmacother* 2023; 157: 113985 [PMID: 36402031 DOI: 10.1016/j.biopha.2022.113985]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



## 代谢组学在肝硬化及其并发症中的应用

林果, 陈纪宏, 尹宇航, 赵浩南, 刘壮, 祁兴顺

林果, 陈纪宏, 尹宇航, 赵浩南, 刘壮, 祁兴顺, 北部战区总医院消化内科 辽宁省沈阳市 110840

林果, 陈纪宏, 大连医科大学研究生院 辽宁省大连市 116044

尹宇航, 刘壮, 中国医科大学研究生院 辽宁省沈阳市 110122

赵浩南, 沈阳药科大学生命科学与生物制药学院 辽宁省沈阳市 110016

林果, 硕士, 主要从事消化系统疾病方面的研究.

基金项目: 国家自然科学基金, No. 82270659.

作者贡献分布: 本文由林果查阅文献及撰写; 陈纪宏、尹宇航、赵浩南、刘壮校正文章书写格式; 祁兴顺审核.

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

收稿日期: 2024-07-03

修回日期: 2024-08-09

接受日期: 2024-08-14

在线出版日期: 2024-08-28

### Application of metabolomics in liver cirrhosis and its complications

Guo Lin, Ji-Hong Chen, Yu-Hang Yin, Hao-Nan Zhao, Zhuang Liu, Xing-Shun Qi

Guo Lin, Ji-Hong Chen, Yu-Hang Yin, Hao-Nan Zhao, Zhuang Liu, Xing-Shun Qi, Department of Gastroenterology, General Hospital of Northern Theater Command, Shenyang 110840, Liaoning Province, China

Guo Lin, Ji-Hong Chen, Graduate School of Dalian Medical University, Dalian 116044, Liaoning Province, China

Yu-Hang Yin, Zhuang Liu, Postgraduate College, China Medical University, Shenyang 110122, Liaoning Province, China

Hao-Nan Zhao, Graduate School of Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, Liaoning Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 82270659.

Corresponding author: Xing-Shun Qi, M.D. Vice Chief Physician, Department of Gastroenterology, General Hospital of Northern Theater Command, No. 83 Wenhua Road, Shenyang 110840, Liaoning Province, China. [xingshunqi@126.com](mailto:xingshunqi@126.com)

Received: 2024-07-03

Revised: 2024-08-09

Accepted: 2024-08-14

Published online: 2024-08-28

### Abstract

Liver cirrhosis is the end stage of a variety of liver diseases. Once liver cirrhosis progresses to the decompensated stage, various complications will develop, which will greatly reduce the quality of life and survival rate of patients. Metabolomics can reveal the metabolic changes closely related to the progression of liver cirrhosis by analyzing the metabolites in patients and provide new biomarkers for the early diagnosis and prognosis evaluation of liver cirrhosis and its complications, which is of importance in improving the prognosis of patients. This article reviews the recent advances in the application of metabolomics in liver cirrhosis and its complications.

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

Key Words: Liver cirrhosis; Metabolomics; Biomarker

Citation: Lin G, Chen JH, Yin YH, Zhao HN, Liu Z, Qi XS. Application of metabolomics in liver cirrhosis and its complications. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2024; 32(8): 561-568

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i8/561.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v32.i8.561>

### 摘要

肝硬化是多种肝病的终末期阶段。一旦肝硬化进展至失代偿期, 将会发生各种并发症, 降低患者生存质量及生存率。代谢组学技术通过分析患者体内的代谢

物, 揭示了与肝硬化进展密切相关的代谢变化, 为肝硬化及其并发症的早期诊断和预后评估提供新的生物标志物, 对改善患者预后具有一定价值. 本文对代谢组学在肝硬化及其并发症中的应用进展作一综述.

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

关键词: 肝硬化; 代谢组学; 生物标志物

**核心提要:** 代谢组学技术通过分析代谢物揭示肝硬化的病理生理变化, 提供可用于早期诊断和预后评估的新生物标志物, 对改善患者预后具有重要意义, 本文着重回顾了代谢组学在肝硬化及其并发症中的应用, 以指导临床实践.

**文献来源:** 林果, 陈纪宏, 尹宇航, 赵浩南, 刘壮, 祁兴顺. 代谢组学在肝硬化及其并发症中的应用. 世界华人消化杂志 2024; 32(8): 561-568

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i8/561.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i8.561>

## 0 引言

肝硬化是多种慢性肝病进展的终末期阶段, 表现为持续性肝脏炎症和损伤导致正常肝组织被纤维组织和再生结节替代, 肝脏结构和功能最终发生不可逆改变<sup>[1,2]</sup>. 据统计, 全球每年约有120万人死于肝硬化和79万人死于肝癌, 占总死亡人数的3.5%<sup>[3]</sup>. 肝硬化可被分为代偿期和失代偿期两个阶段. 代偿期患者一般无明显症状; 当肝硬化进展到失代偿期时, 患者可出现腹水、消化道出血以及肝性脑病等并发症, 甚至发展为慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)和肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)<sup>[4,5]</sup>, 不仅严重影响患者的生活质量, 而且显著降低了患者的生存率<sup>[6]</sup>. 肝硬化的病因包括慢性病毒性肝炎、酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)、非酒精性脂肪肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)及自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)等<sup>[7-9]</sup>. 各种病因的肝硬化患者存在共同的代谢紊乱特点, 包括糖代谢、脂质代谢、氨基酸代谢以及能量代谢紊乱<sup>[10-12]</sup>. 这些代谢紊乱常表现为胰岛素抵抗、糖异生增加、脂肪酸氧化受损、脂质合成与分解失衡、支链氨基酸及蛋白质生成减少、基础代谢率增加与能量利用效率降低等, 它们与疾病进展密切相关. 通过对代谢物变化的深入研究, 可以更好地理解肝硬化的病理生理机制, 进而开发出更有效的诊断与治疗策略.

代谢组学是对生物样本中所有小分子代谢物进行全面定性定量分析的组学技术, 用于揭示生物体内复杂的代谢网络和代谢过程<sup>[13,14]</sup>. 与其他组学技术相比, 代

谢组学能够更直接地反映生物体的功能状态和生理变化<sup>[15-18]</sup>. 通过分析正常与疾病状态下的代谢物差异, 可以识别出潜在的生物标志物, 这对于疾病的早期诊断和治疗具有重要意义<sup>[19,20]</sup>. 代谢组学可分为靶向和非靶向代谢组学. 靶向代谢组学聚焦于特定代谢物或代谢途径, 主要用于特定代谢物的量化分析, 是研究特定代谢途径或生物标志物的首选方法<sup>[21]</sup>. 非靶向代谢组学是一种全面分析生物样本中所有可能存在的代谢物的方法, 通常用于探索疾病机制和新的生物标志物<sup>[22]</sup>. 代谢组学可以使用多种类型的生物样本, 包括血液、尿液、粪便、唾液、细胞和组织样本等<sup>[23,24]</sup>. 核磁共振(nuclear magnetic resonance, NMR)光谱法、气相色谱-质谱(gas chromatography-mass spectrometry, GC-MS)和液相色谱-质谱(liquid chromatography-mass spectrometry, LC-MS)是代谢组学中常用的三种技术<sup>[25,26]</sup>. NMR光谱法的优势在于不破坏样品、能提供丰富的结构信息, 且样品准备过程相对简单, 但局限性在于灵敏度较低且对复杂样品的解析能力有限<sup>[27]</sup>. GC-MS特别适用于分析挥发性小分子物质, 具有较高的灵敏度, 但分析非挥发性小分子物质时样本处理过程较为复杂<sup>[28]</sup>. LC-MS则适合分析非挥发性小分子物质, 常用于分析血液和尿液样本<sup>[29]</sup>. 代谢组学有助于识别肝硬化发生发展相关的代谢特征, 进一步探究肝硬化潜在的生物学机制及其诊断和预后的生物标志物<sup>[30-32]</sup>. 本文将对代谢组学在肝硬化及其并发症中的应用进展作一综述.

## 1 代谢组学在识别肝纤维化中的应用

持续的肝脏损伤会加剧肝纤维化的发展, 若不及时采取有效措施, 最终可能导致肝硬化<sup>[33,34]</sup>. 因此, 早期诊断肝纤维化是预防肝硬化的关键策略, 对于改善慢性肝病患者的预后至关重要<sup>[35]</sup>. 肝活检是诊断肝纤维化的金标准, 但存在侵入性、并发症风险和采样误差等不足. 近年来, 非侵入性诊断方法, 如瞬时弹性成像、天冬氨酸转氨酶与血小板比率指数(aspartate aminotransferase to platelet ratio index, APRI)、肝纤维化-4指数(fibrosis-4 index, FIB-4)等, 已广泛用于诊断肝纤维化, 但仍存在诊断准确性低等局限性<sup>[36,37]</sup>. 代谢组学通过分析患者血液或组织样本中的代谢物, 可用于发现敏感性和特异性更高的肝纤维化生物标志物. Xie等<sup>[38]</sup>利用牛磺胆酸、酪氨酸、缬氨酸和亚油酸等血清代谢物构建了机器学习模型, 用于区分早期和晚期肝纤维化患者, 该模型比APRI、FIB-4指数和天冬氨酸转氨酶/丙氨酸转氨酶等无创诊断方法的曲线下面积(area under the curve, AUC)更高, 敏感性和特异性也更高. He等<sup>[39]</sup>发现, 药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)相关肝纤维化患者体内多种代谢途径发生

了显著变化, 包括胆汁酸合成、脂质代谢和组氨酸代谢; 通过使用代谢组学方法鉴定出两组代谢指纹图谱, 一组可用于判断慢性DILI患者是否存在肝纤维化, 另一组可用于识别晚期纤维化, 在验证集中, AUC值分别为0.753和0.944. Gaggini等<sup>[40]</sup>揭示了脂质代谢障碍与丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染患者的肝纤维化严重程度相关, 血清代谢物神经酰胺(18:1/22:0、18:1/24:0)、二酰甘油(42:6)和磷酸胆碱(40:6)的水平变化与肝纤维化严重程度相关. Batist等<sup>[41]</sup>利用血清<sup>1</sup>H NMR谱建立代谢组学模型以预测HCV感染患者肝纤维化严重程度, 该模型比APRI和FIB-4等无创指标具有更高的敏感性和特异性, 预测中期和晚期肝纤维化的敏感性和特异性分别达到了97.6%和92.6%以及96.4%和95.1%. 代谢组学技术为肝纤维化的早期诊断提供了新的工具, 能够更准确地识别肝纤维化患者, 有助于早期采取针对性治疗, 以防止肝纤维化进展, 从而改善患者预后.

## 2 代谢组学在识别HBV肝硬化中的应用

随着乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)疫苗接种的普及与高效抗病毒药物的出现, 全球范围内由慢性HBV感染引起的肝硬化发病率及死亡率均有所降低. 值得注意的是, 慢性肝炎病毒感染导致的肝硬化在某些地区的死亡率依然很高<sup>[3]</sup>. HBV感染可能会导致肝功能损伤, 进而引起脂质代谢变化. Arain等<sup>[42]</sup>发现, 与健康受试者相比, HBV肝硬化患者体内饱和脂肪酸与单不饱和脂肪酸水平升高, 而多不饱和脂肪酸水平降低. Yu等<sup>[43]</sup>也发现, 乙肝病毒复制活跃的患者血清花生四烯酸水平显著降低. Fan等<sup>[44]</sup>发现, 对抗病毒治疗有反应的乙肝患者的花生四烯酸水平较高, 同时, 肝星状细胞中过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferators-activated receptors, PPAR) $\gamma$ 的表达上调. 花生四烯酸可能通过调节PPAR $\gamma$ 的表达从而改善肝纤维化. Wu等<sup>[45]</sup>发现在慢性乙型肝炎发展为HBV肝硬化甚至肝癌的过程中, 溶血磷脂酰胆碱的水平逐渐降低. 在慢性乙型肝炎患者体内, 溶血磷脂酰胆碱合成减少, 同时更多地转化为溶血磷脂酸, 后者通过刺激细胞增殖和抑制细胞凋亡从而推动疾病进展. Xue等<sup>[46]</sup>发现, 乙酸、山梨醇、D-乳酸、己酸、 $\alpha$ -萘胺、丁酸、磷酸、D-山梨醇和葡萄糖等代谢物可用于区分慢性HBV与HBV肝硬化患者. Zheng等<sup>[47]</sup>发现, 慢性HBV与HBV肝硬化患者的血清代谢物特征存在显著差异, 乙酸盐、甲酸盐、丙酮酸和谷氨酰胺等代谢物可以作为区分这两组患者的潜在生物标志物, 进一步证明了代谢组学在HBV肝硬化诊断中的应用价值.

## 3 代谢组学在识别酒精相关肝硬化中的应用

随着酒精消费的持续增长, ALD已成为发达国家中肝硬

化的主要原因<sup>[9,48]</sup>, 酒精相关肝硬化患者的病情通常比慢性肝炎病毒感染引起的肝硬化更为严重<sup>[49,50]</sup>. 酒精性肝硬化患者体内存在显著的代谢紊乱, 主要表现为脂质代谢紊乱、氨基酸代谢异常以及能量代谢失衡. Huang等<sup>[51]</sup>发现了与酒精性肝硬化进展相关的两组代谢指纹图谱, 分别包括38种和64种代谢物, 这些代谢物主要与脂质代谢、氨基酸代谢和三羧酸循环中间代谢产物相关, 并揭示了细胞能量供应相关代谢障碍是酒精性肝硬化进展的关键机制. 酒精代谢导致NADH/NAD<sup>+</sup>比值增加, 进而抑制三羧酸循环中的关键酶, 干扰能量代谢, 这种变化还促使脂肪酸氧化转向脂质合成, 从而导致脂肪堆积和肝脏损伤. 此外, 酒精也会影响胆汁酸的合成与分泌, 石胆酸及其衍生物的蓄积将进一步加剧氧化应激及肝脏炎症, 从而导致肝损伤和纤维化. Meyer等<sup>[52]</sup>发现, ALD患者体内的鞘磷脂酶与自分泌运动蛋白活性增加, 导致鞘磷脂与磷脂酰胆碱水平降低, 可能影响细胞膜的完整性, 引发慢性炎症及干扰细胞信号传导. 此外, 磷脂酰胆碱在肝脏中参与脂质运输和代谢, 其水平降低可能导致肝脏脂肪堆积. 因此, 血清鞘磷脂、磷脂酰胆碱及溶血磷脂酰胆碱水平变化有助于识别酒精性肝硬化患者. Ascha等<sup>[53]</sup>发现, 酒精性肝硬化的患者肝脏再生S-腺苷甲硫氨酸能力受损, 这影响了甜菜碱-同型半胱氨酸甲基转移酶通路, 导致甜菜碱水平升高. 通过检测血清中的甜菜碱和瓜氨酸水平能够有效识别酒精性肝硬化患者(AUC = 0.84). Calzadilla等<sup>[54]</sup>发现, 与ALD非肝硬化患者相比, 肝硬化患者血清中甲基化核苷酸、 $\gamma$ -谷氨酰氨基酸、胆汁酸、犬尿氨酸和菜油甾醇水平升高, 而支链氨基酸、5-羟色胺和黄尿酸水平降低, 这些代谢物可作为判断疾病严重程度的生物标志物. Suci等<sup>[55]</sup>发现, N-月桂基甘氨酸在酒精性肝硬化的诊断中显示出了极高的敏感性(100%)以及较高的阴性预测值(90%), 提供了一种潜在的高效诊断标志物. Yang等<sup>[56]</sup>发现, 胰高血糖素样肽-1和成纤维细胞生长因子21水平升高可能与酒精性肝硬化的进展相关.

## 4 代谢组学在识别代谢相关肝硬化中的应用

NAFLD作为一种与生活方式密切相关的代谢相关性肝脏疾病, 近期也被更名为代谢功能障碍相关脂肪肝病或代谢功能障碍相关性脂肪性肝病, 其在所有肝硬化病因中的占比相对较低, 但由于肥胖和2型糖尿病患者数量的持续增加, NAFLD相关肝硬化比重正逐年上升<sup>[9,57]</sup>. NAFLD是一种涉及氨基酸代谢、抗氧化物质平衡以及能量代谢等多种代谢途径紊乱的肝脏疾病<sup>[58]</sup>. 在NAFLD的不同阶段, 患者体内代谢物变化模式存在显著差异. Masarone等<sup>[58]</sup>发现, 从脂肪肝进展为非酒精性脂肪性肝炎乃至肝硬化的过程中, 患者体内脂肪酸氧化和氨基酸

代谢增强, 甘氨酸、牛磺胆酸、苯丙氨酸以及支链氨基酸等代谢物的水平普遍升高。此外, NAFLD患者体内氧化应激反应显著增加, 导致谷胱甘肽(glutathione, GSH)大量消耗。同时, 由于肝脏功能的受损, 合成GSH的能力下降, 削弱了肝脏对抗氧化损伤的能力, 氧化应激通过损伤肝细胞并激活炎症进一步加重了肝损伤<sup>[59]</sup>。

## 5 代谢组学在识别药物相关肝硬化中的应用

DILI是常见的药物不良反应, 其临床表现缺乏特异性, 可能仅表现为无症状的肝功能异常, 也可能表现为急性肝衰竭<sup>[60,61]</sup>。DILI大多为急性, 通常预后较好, 但有相当部分患者可发展为慢性DILI, 甚至可能迁延为肝硬化甚至肝癌, 预后较差。DILI引起的肝硬化与TCA循环受阻、胆汁酸过量累积以及氨基酸代谢紊乱等多种代谢途径异常有关<sup>[62]</sup>。某些药物及其代谢产物能够抑制三羧酸循环中的关键酶, 导致循环中间体的累积, 阻碍细胞的正常能量代谢, 进而影响线粒体功能, 增加活性氧的生成, 导致氧化应激加剧和细胞损伤, 从而使肝脏更易受到药物毒性作用的影响<sup>[62]</sup>。Chen等<sup>[62]</sup>对DILI伴或不伴肝硬化患者的血清进行代谢组学分析, 发现一组与肝硬化密切相关的代谢指纹图谱。该指纹图谱联合APRI能够更准确地区分肝硬化和非肝硬化患者(AUC = 0.914), 明显优于单独使用APRI(AUC = 0.573)。

## 6 代谢组学在识别自身免疫相关肝硬化中的应用

AIH是一种由自身免疫介导的炎症性肝病<sup>[63]</sup>。在持续的肝脏炎症损伤下, AIH可能进展为肝硬化<sup>[64]</sup>。在AIH相关肝硬化进展中存在明显能量代谢障碍, 主要表现为脂肪分解和蛋白质分解增加<sup>[65]</sup>。Li等<sup>[65]</sup>发现了一组特定的代谢指纹图谱, 能够有效的区分AIH相关肝硬化与非肝硬化患者, 其诊断效能优于APRI; 从这组指纹图谱中筛选出中胆红素原和6-羟基烟酸这两种关键代谢物, 并基于它们的强度比值, 构建了一个新的诊断参数, 其在诊断AIH相关肝硬化患者中具有较高的准确性(AUC = 0.865)。

## 7 代谢组学在识别失代偿期肝硬化中的应用

肝硬化一旦进展到失代偿期, 患者的肝脏代谢功能将显著下降, 主要表现为氨基酸和脂质代谢紊乱。Fischer等<sup>[66]</sup>发现, 失代偿期肝硬化患者的脂质代谢途径与代偿期肝硬化患者存在显著差异, 包括磷脂酰胆碱、酰基肉碱、硬脂酸衍生物和15-羟基十五碳五烯酸等代谢物。其中, 9-己烯酰基肉碱和15-羟基十五碳五烯酸是区分二者的重要代谢物。Chen等<sup>[62]</sup>发现了一组与肝硬化失代偿相关的代谢指纹图谱, 可准确区分代偿期和失代偿期肝硬化(AUC = 0.954)。Li等还发现溶血磷脂酸(8:0/0:0)和7 $\alpha$ -

羟基胆固醇这两种代谢物可准确区分代偿期和失代偿期肝硬化, 并展现出较高的准确性(AUC = 0.792)。此外, 失代偿期肝硬化患者体内蛋白质分解显著增加, 血清中蛋白质分解标志物及蛋白质分解不完全产物水平显著升高。

此外, 随着肝硬化进展到失代偿期, 患者的死亡风险将明显增加。因此, 准确评估患者从代偿期向失代偿期的进展风险至关重要。肝静脉压力梯度(hepatic venous pressure gradient, HVPG)>10 mmHg的代偿期肝硬化患者进展为失代偿期肝硬化的风险较大, 但测量HVPG是一种侵入性操作, 存在一定局限性<sup>[67]</sup>。Nicoară-Farcău等<sup>[68]</sup>利用靶向代谢组学对代偿期肝硬化患者的血清进行分析, 在发生肝硬化失代偿及肝脏相关死亡事件的患者中, 神经酰胺(d18:1/22:0)水平较低, 而蛋氨酸水平较高; 这两种代谢物可以有效识别发生肝硬化失代偿及肝脏相关死亡风险较高的肝硬化患者。使用HVPG、Child-Pugh评分和治疗类型构建的模型C指数为0.748, 在此基础上加入这两种代谢物后, 模型的预测准确性显著提高, C指数提高至0.808; 将这两种代谢物与Child-Pugh评分和治疗类型联合的模型C指数为0.785, 这与基于HVPG的模型有着相似的预测效果。综上, 代谢组学有助于区分肝硬化代偿期和失代偿期患者, 且可利用代谢物构建预测模型, 评估肝硬化患者进展至失代偿期的风险。

## 8 代谢组学在识别HCC中的应用

HCC是全球范围内癌症相关死亡的主要原因之一<sup>[69]</sup>。代谢组学可用于探索HCC的生物标志物, 对于HCC的早期诊断具有重要意义<sup>[70,71]</sup>。氨基酸与脂质代谢途径紊乱是HCC的一个显著特征<sup>[72-74]</sup>。目前已发现一系列与HCC相关的潜在生物标志物, 如鹅脱氧胆酸、甘氨酸等<sup>[75]</sup>。Ressom等<sup>[76]</sup>发现, HCC患者血清中鞘磷脂和磷脂酰胆碱相关代谢物水平显著高于肝硬化患者。同时, HCC患者血清中参与胆汁酸生物合成的代谢物水平显著降低。Nenu等<sup>[77]</sup>发现, 与代偿期肝硬化患者相比, HCC患者血清中1,25-二羟基胆固醇、肉豆蔻酸棕榈酸酯、25-羟基维生素D2、12-酮脱氧胆酸、溶血磷脂酰胆碱(21:4)和溶血磷脂酰乙醇胺(22:2)水平更高, 神经酰胺水平更低。

Han等<sup>[75]</sup>通过分析HCC、肝硬化患者及健康对照组的血清, 识别出HCC相关的特征代谢物, 包括鹅脱氧胆酸、甘氨酸、溶血磷脂酰胆碱(20:5)、溶血磷脂酰乙醇胺(18:0)、琥珀酰腺苷和尿苷。基于这些代谢物构建的诊断模型, 在区分HCC与肝硬化方面展现出高于甲胎蛋白(alpha-fetal protein, AFP)的诊断性能(AUC = 0.938), 敏感性为93.3%, 特异性为86.7%。Di Poto等<sup>[78]</sup>进一步探讨了HCC患者血清中代谢物的变化, 发现HCC患者血清中缬

氨酸、丝氨酸、异亮氨酸、 $\alpha$ -D-氨基葡萄糖1-磷酸和亚油酸等代谢物水平较高. 利用LASSO回归选择了与HCC相关的一组代谢物和临床协变量构建模型, 诊断HCC的准确性优于AFP(AUC = 0.808 vs AUC = 0.723). 此外, 利用这些代谢物与临床协变量构建的支持向量机模型展现了更优的性能(AUC = 0.857). Kim等<sup>[79]</sup>通过蛋氨酸、脯氨酸、鸟氨酸、庚酰肉碱和辛酰肉碱五种代谢物构建模型, 诊断HCC的准确性优于AFP(AUC = 0.82 vs AUC = 0.75). 上述研究表明, 利用代谢组学构建的模型有助于提高HCC诊断的准确性, 显示了代谢组学在HCC诊断方面的潜力.

## 9 代谢组学在识别ACLF中的应用

ACLF是一种表现为肝功能急剧恶化、凝血功能障碍以及多器官功能衰竭的临床综合征<sup>[80,81]</sup>. ACLF通常是在慢性肝病的基础上, 由感染、酒精以及药物等一系列急性诱因所导致的<sup>[82,83]</sup>. ACLF的短期死亡率很高<sup>[84]</sup>, 因此, 探索能够预测ACLF进展和预后的新型生物标志物尤为重要. Bajaj等<sup>[83]</sup>通过代谢组学分析发现, 微生物来源的化合物(包括芳香族化合物、次级或磺化胆酸和苯甲酸)和雌激素代谢物水平升高以及磷脂水平降低与ACLF的进展、住院以及30天内死亡相关. López-Vicario等<sup>[85]</sup>通过代谢组学发现了16种与疾病状态显著相关的脂质介质, 其中, 白三烯E4水平变化与疾病进展一致, 能够区分不同严重程度ACLF; 白三烯E4、脂氧素A5以及环氧酮十八烯酸与患者的短期死亡率相关; LTE4和12-羟基十二烷酸可作为区分ACLF和非ACLF患者的生物标志物. Amathieu等<sup>[86]</sup>通过比较肝硬化患者与ACLF患者血清中的代谢物, 发现ACLF患者血清中乳酸、丙酮酸、酮体、谷氨酰胺、苯丙氨酸、酪氨酸和肌酐等代谢物水平升高, 揭示了ACLF患者存在能量和氨基酸代谢异常. 代谢组学不仅揭示了ACLF患者的代谢变化, 并且能够利用这些代谢物构建模型用于预测疾病进展. Zhang等<sup>[87]</sup>发现了与ACLF患者疾病进展及90天死亡率显著相关的代谢物, 并据此构建了预测模型, 在验证集中展示出良好的预测性能(AUC = 0.88, AUC = 0.83). Weiss等<sup>[88]</sup>利用4-羟基-3-甲氧基苯乙醇硫酸盐、半乳糖醛酸和己酰肉碱三种血清代谢物构建了预测ACLF患者短期死亡的模型, 相比于MELD-Na评分, 代谢物模型能更准确地预测ACLF患者的短期死亡. 代谢组学技术能够揭示ACLF患者中复杂的代谢变化, 为理解ACLF的病理生理特征、识别早期生物标志物和构建预测模型提供新的见解.

## 10 结论

综上所述, 代谢组学为不同病因肝硬化的早期诊断和监

测疾病进展提供了新的生物标志物, 并揭示了HCC和ACLF特有的代谢组学特征. 与传统诊断方法相比, 基于代谢物的诊断模型显示出更高的诊断准确率. 然而, 代谢组学在实际应用中仍存在一些局限性<sup>[89,90]</sup>: 首先, 代谢组学研究需要多种技术平台进行分析, 分析成本较高; 其次, 代谢物易受到外界环境因素的影响, 若样本未及时处理或储存不当, 可能会导致代谢物发生变化, 从而影响最终的分析结果. 尽管如此, 代谢组学在未来的医学研究和临床应用中仍具有巨大的潜力, 随着分析技术的改进、样品处理方法的优化以及分析成本的减少, 代谢组学的应用门槛正在逐渐降低, 已成为探索疾病生物标志物不可或缺的工具之一.

## 11 参考文献

- Romanelli RG, Stasi C. Recent Advancements in Diagnosis and Therapy of Liver Cirrhosis. *Curr Drug Targets* 2016; 17: 1804-1817 [PMID: 27296314 DOI: 10.2174/1389450117666160613101413]
- Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet* 2008; 371: 838-851 [PMID: 18328931 DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60383-9]
- Moon AM, Singal AG, Tapper EB. Contemporary Epidemiology of Chronic Liver Disease and Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18: 2650-2666 [PMID: 31401364 DOI: 10.1016/j.cgh.2019.07.060]
- Ginès P, Krag A, Abraldes JG, Solà E, Fabrellas N, Kamath PS. Liver cirrhosis. *Lancet* 2021; 398: 1359-1376 [PMID: 34543610 DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01374-X]
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2018; 69: 406-460 [PMID: 29653741 DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.024]
- D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006; 44: 217-231 [PMID: 16298014 DOI: 10.1016/j.jhep.2005.10.013]
- Gao B, Bataler R. Alcoholic liver disease: pathogenesis and new therapeutic targets. *Gastroenterology* 2011; 141: 1572-1585 [PMID: 21920463 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.09.002]
- Diehl AM, Day C. Cause, Pathogenesis, and Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med* 2017; 377: 2063-2072 [PMID: 29166236 DOI: 10.1056/NEJMra1503519]
- Jepsen P, Younossi ZM. The global burden of cirrhosis: A review of disability-adjusted life-years lost and unmet needs. *J Hepatol* 2021; 75 Suppl 1: S3-S13 [PMID: 34039490 DOI: 10.1016/j.jhep.2020.11.042]
- Holeček M. Branched-chain amino acids in health and disease: metabolism, alterations in blood plasma, and as supplements. *Nutr Metab (Lond)* 2018; 15: 33 [PMID: 29755574 DOI: 10.1186/s12986-018-0271-1]
- Nassir F, Ibdah JA. Role of mitochondria in nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci* 2014; 15: 8713-8742 [PMID: 24837835 DOI: 10.3390/ijms15058713]
- Clarembau F, Bale G, Lanthier N. Cirrhosis and insulin resistance: current knowledge, pathophysiological mechanisms, complications and potential treatments. *Clin Sci (Lond)* 2020; 134: 2117-2135 [PMID: 32820802 DOI: 10.1042/CS20200022]
- Kaddurah-Daouk R, Kristal BS, Weinsilboum RM. Metabolomics: a global biochemical approach to drug response and disease. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2008; 48: 653-683 [PMID: 18184107 DOI: 10.1146/annurev.pharmtox.48.113006.094715]

- 14 Weckwerth W. Metabolomics: an integral technique in systems biology. *Bioanalysis* 2010; 2: 829-836 [PMID: 21083277 DOI: 10.4155/bio.09.192]
- 15 Wishart DS. Emerging applications of metabolomics in drug discovery and precision medicine. *Nat Rev Drug Discov* 2016; 15: 473-484 [PMID: 26965202 DOI: 10.1038/nrd.2016.32]
- 16 Noto A, Fanos V, Dessi A. Metabolomics in Newborns. *Adv Clin Chem* 2016; 74: 35-61 [PMID: 27117660 DOI: 10.1016/bs.acc.2015.12.006]
- 17 Goodacre R, Vaidyanathan S, Dunn WB, Harrigan GG, Kell DB. Metabolomics by numbers: acquiring and understanding global metabolite data. *Trends Biotechnol* 2004; 22: 245-252 [PMID: 15109811 DOI: 10.1016/j.tibtech.2004.03.007]
- 18 Jendoubi T. Approaches to Integrating Metabolomics and Multi-Omics Data: A Primer. *Metabolites* 2021; 11 [PMID: 33801081 DOI: 10.3390/metabo11030184]
- 19 Wang PP, Song X, Zhao XK, Wei MX, Gao SG, Zhou FY, Han XN, Xu RH, Wang R, Fan ZM, Ren JL, Li XM, Wang XZ, Yang MM, Hu JF, Zhong K, Lei LL, Li LY, Chen Y, Chen YJ, Ji JJ, Yang YZ, Li J, Wang LD. Serum Metabolomic Profiling Reveals Biomarkers for Early Detection and Prognosis of Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Front Oncol* 2022; 12: 790933 [PMID: 35155234 DOI: 10.3389/fonc.2022.790933]
- 20 Medina S, Dominguez-Perles R, Gil JL, Ferreres F, Gil-Izquierdo A. Metabolomics and the diagnosis of human diseases—a guide to the markers and pathophysiological pathways affected. *Curr Med Chem* 2014; 21: 823-848 [PMID: 24251573 DOI: 10.2174/0929867320666131119124056]
- 21 Roberts LD, Souza AL, Gerszten RE, Clish CB. Targeted metabolomics. *Curr Protoc Mol Biol* 2012; Chapter 30: Unit 30.2.1-Unit 30.2.24 [PMID: 22470063 DOI: 10.1002/0471142727.mb3002s98]
- 22 Naz S, Vallejo M, García A, Barbas C. Method validation strategies involved in non-targeted metabolomics. *J Chromatogr A* 2014; 1353: 99-105 [PMID: 24811151 DOI: 10.1016/j.chroma.2014.04.071]
- 23 Chen D, Han W, Su X, Li L, Li L. Overcoming Sample Matrix Effect in Quantitative Blood Metabolomics Using Chemical Isotope Labeling Liquid Chromatography Mass Spectrometry. *Anal Chem* 2017; 89: 9424-9431 [PMID: 28787119 DOI: 10.1021/acs.analchem.7b02240]
- 24 Martias C, Baroukh N, Mavel S, Blasco H, Lefèvre A, Roch L, Montigny F, Gatien J, Schibler L, Dufour-Rainfray D, Nadal-Desbarats L, Emond P. Optimization of Sample Preparation for Metabolomics Exploration of Urine, Feces, Blood and Saliva in Humans Using Combined NMR and UHPLC-HRMS Platforms. *Molecules* 2021; 26 [PMID: 34299389 DOI: 10.3390/molecules26144111]
- 25 Zhang A, Sun H, Wang P, Han Y, Wang X. Modern analytical techniques in metabolomics analysis. *Analyst* 2012; 137: 293-300 [PMID: 22102985 DOI: 10.1039/c1an15605e]
- 26 Dunn WB, Bailey NJ, Johnson HE. Measuring the metabolome: current analytical technologies. *Analyst* 2005; 130: 606-625 [PMID: 15852128 DOI: 10.1039/b418288j]
- 27 Emwas AH, Roy R, McKay RT, Tenori L, Saccenti E, Gowda GAN, Raftery D, Alahmari F, Jaremko L, Jaremko M, Wishart DS. NMR Spectroscopy for Metabolomics Research. *Metabolites* 2019; 9 [PMID: 31252628 DOI: 10.3390/metabo9070123]
- 28 Jiang R, Jiao Y, Xu F. Chemical derivatization-based LC-MS for metabolomics: advantages and challenges. *Bioanalysis* 2016; 8: 1881-1883 [PMID: 27522940 DOI: 10.4155/bio-2016-0192]
- 29 Metz TO, Zhang Q, Page JS, Shen Y, Callister SJ, Jacobs JM, Smith RD. The future of liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS) in metabolic profiling and metabolomic studies for biomarker discovery. *Biomark Med* 2007; 1: 159-185 [PMID: 19177179 DOI: 10.2217/17520363.1.1.159]
- 30 Beyoğlu D, Idle JR. The metabolomic window into hepatobiliary disease. *J Hepatol* 2013; 59: 842-858 [PMID: 23714158 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.05.030]
- 31 Khan V, Putluri N, Sreekumar A, Mindikoglu AL. Current Applications of Metabolomics in Cirrhosis. *Metabolites* 2018; 8 [PMID: 30360420 DOI: 10.3390/metabo8040067]
- 32 Safaei A, Arefi Oskouie A, Mohebbi SR, Rezaei-Tavirani M, Mahboubi M, Peyvandi M, Okhovatian F, Zamanian-Azodi M. Metabolomic analysis of human cirrhosis, hepatocellular carcinoma, non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis diseases. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2016; 9: 158-173 [PMID: 27458508]
- 33 Aydın MM, Akçalı KC. Liver fibrosis. *Turk J Gastroenterol* 2018; 29: 14-21 [PMID: 29391303 DOI: 10.5152/tjg.2018.17330]
- 34 Lotersztajn S, Julien B, Teixeira-Clerc F, Grenard P, Mallat A. Hepatic fibrosis: molecular mechanisms and drug targets. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2005; 45: 605-628 [PMID: 15471534 DOI: 10.1146/annurev.pharmtox.45.120403.095906]
- 35 Lee YA, Wallace MC, Friedman SL. Pathobiology of liver fibrosis: a translational success story. *Gut* 2015; 64: 830-841 [PMID: 25681399 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-306842]
- 36 Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, Fournier C, Mal F, Christidis C, Ziol M, Poulet B, Kazemi F, Beaugrand M, Palau R. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol* 2003; 29: 1705-1713 [PMID: 14698338 DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2003.07.001]
- 37 Xiao G, Zhu S, Xiao X, Yan L, Yang J, Wu G. Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Hepatology* 2017; 66: 1486-1501 [PMID: 28586172 DOI: 10.1002/hep.29302]
- 38 Xie G, Wang X, Wei R, Wang J, Zhao A, Chen T, Wang Y, Zhang H, Xiao Z, Liu X, Deng Y, Wong L, Rajani C, Kwee S, Bian H, Gao X, Liu P, Jia W. Serum metabolite profiles are associated with the presence of advanced liver fibrosis in Chinese patients with chronic hepatitis B viral infection. *BMC Med* 2020; 18: 144 [PMID: 32498677 DOI: 10.1186/s12916-020-01595-w]
- 39 He X, Zhou MX, Cheng C, Li SS, Gao Y, Ma ZT, Song XH, Bai ZF, Zou ZS, Xiao XH, Wang JB, Lu YW. Metabolomic Profiling for Histologically Fibrotic Stage in Chronic Drug-Induced Liver Injury. *Front Pharmacol* 2022; 13: 896198 [PMID: 35668948 DOI: 10.3389/fphar.2022.896198]
- 40 Gaggini M, Carli F, Rosso C, Younes R, D'Aurizio R, Bugianesi E, Gastaldelli A. Altered Metabolic Profile and Adipocyte Insulin Resistance Mark Severe Liver Fibrosis in Patients with Chronic Liver Disease. *Int J Mol Sci* 2019; 20 [PMID: 31888144 DOI: 10.3390/ijms20246333]
- 41 Batista AD, Barros CJP, Costa TBBC, de Godoy MMG, Silva RD, Santos JC, de Melo Lira MM, Jucá NT, Lopes EPA, Silva RO. Proton nuclear magnetic resonance-based metabolomic models for non-invasive diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis C: Optimizing the classification of intermediate fibrosis. *World J Hepatol* 2018; 10: 105-115 [PMID: 29399284 DOI: 10.4254/wjh.v10.i1.105]
- 42 Arain SQ, Talpur FN, Channa NA, Ali MS, Afridi HI. Serum lipid profile as a marker of liver impairment in hepatitis B Cirrhosis patients. *Lipids Health Dis* 2017; 16: 51 [PMID: 28249586 DOI: 10.1186/s12944-017-0437-2]
- 43 Yu L, Zeng Z, Tan H, Feng Q, Zhou Q, Hu J, Li Y, Wang J, Yang W, Feng J, Xu B. Significant metabolic alterations in patients with hepatitis B virus replication observed via serum untargeted metabolomics shed new light on hepatitis B virus infection. *J Drug Target* 2022; 30: 442-449 [PMID: 34844491 DOI: 10.1080/1061186X.2021.2009841]
- 44 Fan HN, Zhao ZM, Huang K, Wang XN, Dai YK, Liu CH. Serum metabolomics characteristics and fatty-acid-related mechanism

- of cirrhosis with histological response in chronic hepatitis B. *Front Pharmacol* 2023; 14: 1329266 [PMID: 38178856 DOI: 10.3389/fphar.2023.1329266]
- 45 Wu T, Zheng X, Yang M, Zhao A, Li M, Chen T, Panee J, Jia W, Ji G. Serum lipid alterations identified in chronic hepatitis B, hepatitis B virus-associated cirrhosis and carcinoma patients. *Sci Rep* 2017; 7: 42710 [PMID: 28198443 DOI: 10.1038/srep42710]
- 46 Xue R, Dong L, Wu H, Liu T, Wang J, Shen X. Gas chromatography/mass spectrometry screening of serum metabolomic biomarkers in hepatitis B virus infected cirrhosis patients. *Clin Chem Lab Med* 2009; 47: 305-310 [PMID: 19676142 DOI: 10.1515/CCLM.2009.083]
- 47 Zheng H, Chen M, Lu S, Zhao L, Ji J, Gao H. Metabolic characterization of hepatitis B virus-related liver cirrhosis using NMR-based serum metabolomics. *Metabolomics* 2017; 13 [DOI: 10.1007/s11306-017-1260-5]
- 48 GBD 2016 Alcohol Collaborators. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2018; 392: 1015-1035 [PMID: 30146330 DOI: 10.1016/s0140-6736(18)31310-2]
- 49 Dam Fialla A, Schaffalitzky de Muckadell OB, Touborg Lassen A. Incidence, etiology and mortality of cirrhosis: a population-based cohort study. *Scand J Gastroenterol* 2012; 47: 702-709 [PMID: 22428859 DOI: 10.3109/00365521.2012.661759]
- 50 Ratib S, Fleming KM, Crooks CJ, Aithal GP, West J. 1 and 5 year survival estimates for people with cirrhosis of the liver in England, 1998-2009: a large population study. *J Hepatol* 2014; 60: 282-289 [PMID: 24128415 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.09.027]
- 51 Huang Y, Niu M, Jing J, Zhang ZT, Zhao X, Chen SS, Li SS, Shi Z, Huang A, Zou ZS, Yu YC, Xiao XH, Liangpunsakul S, Wang JB. Metabolomic Analysis Uncovers Energy Supply Disturbance as an Underlying Mechanism of the Development of Alcohol-Associated Liver Cirrhosis. *Hepatol Commun* 2021; 5: 961-975 [PMID: 34141983 DOI: 10.1002/hep4.1699]
- 52 Meyer JJ, Dreyhaupt J, Schwerdel D, Ettrich TJ, Backhus J, Dollinger MM, Seufferlein T, Berger AW. Blood-Based Targeted Metabolomics Discriminate Patients with Alcoholic Liver Cirrhosis from Those with Non-Cirrhotic Liver Damage: An Explorative Study. *Dig Dis* 2022; 40: 223-231 [PMID: 33866312 DOI: 10.1159/000516488]
- 53 Ascha M, Wang Z, Ascha MS, Dweik R, Zein NN, Grove D, Brown JM, Marshall S, Lopez R, Hanouneh IA. Metabolomics studies identify novel diagnostic and prognostic indicators in patients with alcoholic hepatitis. *World J Hepatol* 2016; 8: 499-508 [PMID: 27057307 DOI: 10.4254/wjh.v8.i10.499]
- 54 Calzadilla N, Zilberstein N, Hanscom M, Al Rashdan HT, Chacra W, Gill RK, Alrefai WA. Serum metabolomic analysis in cirrhotic alcohol-associated liver disease patients identified differentially altered microbial metabolites and novel potential biomarkers for disease severity. *Dig Liver Dis* 2024; 56: 923-931 [PMID: 37923598 DOI: 10.1016/j.dld.2023.10.006]
- 55 Suci AM, Crisan DA, Procopet BD, Radu CI, Socaciu C, Tantau MV, Stefanescu HO, Grigorescu M. What's in Metabolomics for Alcoholic Liver Disease? *J Gastrointest Liver Dis* 2018; 27: 51-58 [PMID: 29557415 DOI: 10.15403/jgld.2014.1121.271.ald]
- 56 Yang Z, Kusumanchi P, Ross RA, Heathers L, Chandler K, Oshodi A, Thoudam T, Li F, Wang L, Liangpunsakul S. Serum Metabolomic Profiling Identifies Key Metabolic Signatures Associated With Pathogenesis of Alcoholic Liver Disease in Humans. *Hepatol Commun* 2019; 3: 542-557 [PMID: 30976744 DOI: 10.1002/hep4.1322]
- 57 Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease - A global public health perspective. *J Hepatol* 2019; 70: 531-544 [PMID: 30414863 DOI: 10.1016/j.jhep.2018.10.033]
- 58 Masarone M, Troisi J, Aglitti A, Torre P, Colucci A, Dallio M, Federico A, Balsano C, Persico M. Untargeted metabolomics as a diagnostic tool in NAFLD: discrimination of steatosis, steatohepatitis and cirrhosis. *Metabolomics* 2021; 17: 12 [PMID: 33458794 DOI: 10.1007/s11306-020-01756-1]
- 59 Allameh A, Niayesh-Mehr R, Aliarab A, Sebastiani G, Pantopoulos K. Oxidative Stress in Liver Pathophysiology and Disease. *Antioxidants (Basel)* 2023; 12 [PMID: 37759956 DOI: 10.3390/antiox12091653]
- 60 Björnsson ES, Andrade RJ. Long-term sequelae of drug-induced liver injury. *J Hepatol* 2022; 76: 435-445 [PMID: 34688732 DOI: 10.1016/j.jhep.2021.10.011]
- 61 Wang Q, Huang A, Wang JB, Zou Z. Chronic Drug-Induced Liver Injury: Updates and Future Challenges. *Front Pharmacol* 2021; 12: 627133 [PMID: 33762948 DOI: 10.3389/fphar.2021.627133]
- 62 Chen SS, Huang Y, Guo YM, Li SS, Shi Z, Niu M, Zou ZS, Xiao XH, Wang JB. Serum Metabolomic Analysis of Chronic Drug-Induced Liver Injury With or Without Cirrhosis. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8: 640799 [PMID: 33855035 DOI: 10.3389/fmed.2021.640799]
- 63 Mieli-Vergani G, Vergani D, Czaja AJ, Manns MP, Krawitt EL, Vierling JM, Lohse AW, Montano-Loza AJ. Autoimmune hepatitis. *Nat Rev Dis Primers* 2018; 4: 18017 [PMID: 29644994 DOI: 10.1038/nrdp.2018.17]
- 64 Liberal R, Grant CR. Cirrhosis and autoimmune liver disease: Current understanding. *World J Hepatol* 2016; 8: 1157-1168 [PMID: 27729952 DOI: 10.4254/wjh.v8.i28.1157]
- 65 Li SS, Niu M, Jing J, Huang Y, Zhang ZT, Chen SS, Shi GZ, He X, Zhang HZ, Xiao XH, Zou ZS, Yu YC, Wang JB. Metabolomic Signatures of Autoimmune Hepatitis in the Development of Cirrhosis. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8: 644376 [PMID: 33777984 DOI: 10.3389/fmed.2021.644376]
- 66 Fischer P, Pandrea S, Grigoras C, Stefanescu H, Farcau O, Tefas C, Socaciu C, Procopet B, Ionescu D. Blood Metabolomic Signatures to Identify Bacterial Infection in Patients with Decompensated Cirrhosis. *J Gastrointest Liver Dis* 2022; 31: 40-47 [PMID: 35306561 DOI: 10.15403/jgld-4034]
- 67 Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G, Grace N, Burroughs A, Planas R, Escorsell A, Garcia-Pagan JC, Makuch R, Patch D, Matloff DS, Bosch J; Portal Hypertension Collaborative Group. Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology* 2007; 133: 481-488 [PMID: 17681169 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.05.024]
- 68 Nicoară-Farcău O, Lozano JJ, Alonso C, Sidorova J, Villanueva C, Albillos A, Genescà J, Llop E, Calleja JL, Aracil C, Bañares R, Morillas R, Poca M, Peñas B, Augustin S, Tantau M, Thompson M, Perez-Campuzano V, Baiges A, Turon F, Hernández-Gea V, Abraldes JG, Tapias EA, Torres F, Bosch J, García-Pagán JC; PreDesCI Study Investigators. Metabolomics as a tool to predict the risk of decompensation or liver-related death in patients with compensated cirrhosis. *Hepatology* 2023; 77: 2052-2062 [PMID: 36811400 DOI: 10.1097/HEP.0000000000000316]
- 69 Park JW, Chen M, Colombo M, Roberts LR, Schwartz M, Chen PJ, Kudo M, Johnson P, Wagner S, Orsini LS, Sherman M. Global patterns of hepatocellular carcinoma management from diagnosis to death: the BRIDGE Study. *Liver Int* 2015; 35: 2155-2166 [PMID: 25752327 DOI: 10.1111/liv.12818]
- 70 Ganesan R, Yoon SJ, Suk KT. Microbiome and Metabolomics in Liver Cancer: Scientific Technology. *Int J Mol Sci* 2022; 24 [PMID: 36613980 DOI: 10.3390/ijms24010537]
- 71 Beyoğlu D, Idle JR. Metabolomic and Lipidomic Biomarkers for Premalignant Liver Disease Diagnosis and Therapy. *Metabolites* 2020; 10 [PMID: 32012846 DOI: 10.3390/metabo10020050]
- 72 He MJ, Pu W, Wang X, Zhong X, Zhao D, Zeng Z, Cai W, Liu J, Huang J, Tang D, Dai Y. Spatial metabolomics on liver cirrhosis to hepatocellular carcinoma progression. *Cancer Cell Int* 2022; 22: 366 [PMID: 36419080 DOI: 10.1186/s12935-022-02775-9]
- 73 Gao R, Cheng J, Fan C, Shi X, Cao Y, Sun B, Ding H, Hu C, Dong F, Yan X. Serum Metabolomics to Identify the Liver

- Disease-Specific Biomarkers for the Progression of Hepatitis to Hepatocellular Carcinoma. *Sci Rep* 2015; 5: 18175 [PMID: 26658617 DOI: 10.1038/srep18175]
- 74 Cai FF, Song YN, Lu YY, Zhang Y, Hu YY, Su SB. Analysis of plasma metabolic profile, characteristics and enzymes in the progression from chronic hepatitis B to hepatocellular carcinoma. *Aging (Albany NY)* 2020; 12: 14949-14965 [PMID: 32701483 DOI: 10.18632/aging.103554]
- 75 Han J, Qin WX, Li ZL, Xu AJ, Xing H, Wu H, Zhang H, Wang MD, Li C, Liang L, Quan B, Yan WT, Shen F, Wu MC, Yang T. Tissue and serum metabolite profiling reveals potential biomarkers of human hepatocellular carcinoma. *Clin Chim Acta* 2019; 488: 68-75 [PMID: 30389456 DOI: 10.1016/j.cca.2018.10.039]
- 76 Resson HW, Xiao JF, Tuli L, Varghese RS, Zhou B, Tsai TH, Ranjbar MR, Zhao Y, Wang J, Di Poto C, Cheema AK, Tadesse MG, Goldman R, Shetty K. Utilization of metabolomics to identify serum biomarkers for hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis. *Anal Chim Acta* 2012; 743: 90-100 [PMID: 22882828 DOI: 10.1016/j.aca.2012.07.013]
- 77 Nenu I, Stefanescu H, Procopet B, Sparchese Z, Minciuna I, Mocan T, Leucuta D, Morar C, Grigorescu M, Filip GA, Socaciu C. Navigating through the Lipid Metabolism Maze: Diagnosis and Prognosis Metabolites of Hepatocellular Carcinoma versus Compensated Cirrhosis. *J Clin Med* 2022; 11 [PMID: 35268381 DOI: 10.3390/jcm11051292]
- 78 Di Poto C, Ferrarini A, Zhao Y, Varghese RS, Tu C, Zuo Y, Wang M, Nezami Ranjbar MR, Luo Y, Zhang C, Desai CS, Shetty K, Tadesse MG, Resson HW. Metabolomic Characterization of Hepatocellular Carcinoma in Patients with Liver Cirrhosis for Biomarker Discovery. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2017; 26: 675-683 [PMID: 27913395 DOI: 10.1158/1055-9965.Epi-16-0366]
- 79 Kim DJ, Cho EJ, Yu KS, Jang IJ, Yoon JH, Park T, Cho JY. Comprehensive Metabolomic Search for Biomarkers to Differentiate Early Stage Hepatocellular Carcinoma from Cirrhosis. *Cancers (Basel)* 2019; 11 [PMID: 31590436 DOI: 10.3390/cancers11101497]
- 80 Arroyo V, Moreau R, Jalan R. Acute-on-Chronic Liver Failure. *N Engl J Med* 2020; 382: 2137-2145 [PMID: 32459924 DOI: 10.1056/NEJMr1914900]
- 81 Qiang R, Liu XZ, Xu JC. The Immune Pathogenesis of Acute-On-Chronic Liver Failure and the Danger Hypothesis. *Front Immunol* 2022; 13: 935160 [PMID: 35911735 DOI: 10.3389/fimmu.2022.935160]
- 82 Trebicka J, Fernandez J, Papp M, Caraceni P, Laleman W, Gambino C, Giovo I, Uschner FE, Jimenez C, Mookerjee R, Gustot T, Albillos A, Bañares R, Janicko M, Steib C, Reiberger T, Acevedo J, Gatti P, Bernal W, Zeuzem S, Zipprich A, Piano S, Berg T, Bruns T, Bendtsen F, Coenraad M, Merli M, Stauber R, Zoller H, Ramos JP, Solè C, Soriano G, de Gottardi A, Gronbaek H, Saliba F, Trautwein C, Özdoğan OC, Francque S, Ryder S, Nahon P, Romero-Gomez M, Van Vlierberghe H, Francoz C, Manns M, Garcia E, Tufoni M, Amorós A, Pavesi M, Sanchez C, Curto A, Pitarch C, Putignano A, Moreno E, Shawcross D, Aguilar F, Clària J, Ponzo P, Jansen C, Vitalis Z, Zaccherini G, Balogh B, Vargas V, Montagnese S, Alessandria C, Bernardi M, Ginès P, Jalan R, Moreau R, Angeli P, Arroyo V; PREDICT STUDY group of the EASL-CLIF Consortium. The PREDICT study uncovers three clinical courses of acutely decompensated cirrhosis that have distinct pathophysiology. *J Hepatol* 2020; 73: 842-854 [PMID: 32673741 DOI: 10.1016/j.jhep.2020.06.013]
- 83 Bajaj JS, Reddy KR, O'Leary JG, Vargas HE, Lai JC, Kamath PS, Tandon P, Wong F, Subramanian RM, Thuluvath P, Fagan A, White MB, Gavis EA, Sehrawat T, de la Rosa Rodriguez R, Thacker LR, Sikaroodi M, Garcia-Tsao G, Gillevet PM. Serum Levels of Metabolites Produced by Intestinal Microbes and Lipid Moieties Independently Associated With Acute-on-Chronic Liver Failure and Death in Patients With Cirrhosis. *Gastroenterology* 2020; 159: 1715-1730.e12 [PMID: 32687928 DOI: 10.1053/j.gastro.2020.07.019]
- 84 Mahmud N, Kaplan DE, Taddei TH, Goldberg DS. Incidence and Mortality of Acute-on-Chronic Liver Failure Using Two Definitions in Patients with Compensated Cirrhosis. *Hepatology* 2019; 69: 2150-2163 [PMID: 30615211 DOI: 10.1002/hep.30494]
- 85 López-Vicario C, Checa A, Urdangarin A, Aguilar F, Alcaraz-Quiles J, Caraceni P, Amorós A, Pavesi M, Gómez-Cabrero D, Trebicka J, Oettl K, Moreau R, Planell N, Arroyo V, Wheelock CE, Clària J. Targeted lipidomics reveals extensive changes in circulating lipid mediators in patients with acutely decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2020; 73: 817-828 [PMID: 32294533 DOI: 10.1016/j.jhep.2020.03.046]
- 86 Amathieu R, Triba MN, Nahon P, Bouchemal N, Kamoun W, Haouache H, Trinchet JC, Savarin P, Le Moyec L, Dhonneur G. Serum 1H-NMR metabolomic fingerprints of acute-on-chronic liver failure in intensive care unit patients with alcoholic cirrhosis. *PLoS One* 2014; 9: e89230 [PMID: 24586615 DOI: 10.1371/journal.pone.0089230]
- 87 Zhang Y, Tan W, Wang X, Zheng X, Huang Y, Li B, Meng Z, Gao Y, Qian Z, Liu F, Lu X, Shi Y, Shang J, Yan H, Zheng Y, Zhang W, Gu W, Qiao L, Deng G, Zhou Y, Hou Y, Zhang Q, Xiong S, Liu J, Duan L, Chen R, Chen J, Jiang X, Luo S, Chen Y, Jiang C, Zhao J, Ji L, Mei X, Li J, Li T, Zheng R, Zhou X, Ren H, Cheng X, Guo L, Li H; Chinese (Acute on) Chronic Liver Failure Consortium (Ch-CLIF). C. Metabolic biomarkers significantly enhance the prediction of HBV-related ACLF occurrence and outcomes. *J Hepatol* 2023; 79: 1159-1171 [PMID: 37517452 DOI: 10.1016/j.jhep.2023.07.011]
- 88 Weiss E, de la Peña-Ramirez C, Aguilar F, Lozano JJ, Sánchez-Garrido C, Sierra P, Martin PI, Diaz JM, Fenaille F, Castelli FA, Gustot T, Laleman W, Albillos A, Alessandria C, Domenicali M, Caraceni P, Piano S, Saliba F, Zeuzem S, Gerbes AL, Wendon JA, Jansen C, Gu W, Papp M, Mookerjee R, Gambino CG, Jiménez C, Giovo I, Zaccherini G, Merli M, Putignano A, Uschner FE, Berg T, Bruns T, Trautwein C, Zipprich A, Bañares R, Presa J, Genesca J, Vargas V, Fernández J, Bernardi M, Angeli P, Jalan R, Claria J, Junot C, Moreau R, Trebicka J, Arroyo V. Sympathetic nervous activation, mitochondrial dysfunction and outcome in acutely decompensated cirrhosis: the metabolomic prognostic models (CLIF-C MET). *Gut* 2023; 72: 1581-1591 [PMID: 36788015 DOI: 10.1136/gutjnl-2022-328708]
- 89 Pinu FR, Goldansaz SA, Jaine J. Translational Metabolomics: Current Challenges and Future Opportunities. *Metabolites* 2019; 9 [PMID: 31174372 DOI: 10.3390/metabo9060108]
- 90 Jacob M, Lopata AL, Dasouki M, Abdel Rahman AM. Metabolomics toward personalized medicine. *Mass Spectrom Rev* 2019; 38: 221-238 [PMID: 29073341 DOI: 10.1002/mas.21548]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



# 人血白蛋白在胃肠外科围手术期的合理应用

贾祥浩, 高鑫鑫, 殷振华, 孔帅

贾祥浩, 高鑫鑫, 孔帅, 山东省立医院, 山东第一医科大学附属省立医院胃肠外科 山东省济南市 250021

殷振华, 武田国际贸易有限公司 山东省济南市 250000

贾祥浩, 医师, 研究方向为胃肠外科.

**作者贡献分布:** 本文构思、设计、数据采集、分析由贾祥浩, 高鑫鑫, 孔帅共同完成, 孔帅对数据进行解释; 殷振华提供数据分析和解释.

**通讯作者:** 孔帅, 副主任医师, 250021, 山东省济南市经五纬七路324号, 山东第一医科大学附属省立医院胃肠外科. [kisser2006@qq.com](mailto:kisser2006@qq.com)

收稿日期: 2024-07-03

修回日期: 2024-07-22

接受日期: 2024-08-14

在线出版日期: 2024-08-28

## Rational application of human serum albumin in perioperational period of gastrointestinal surgery

Xiang-Hao Jia, Xin-Xin Gao, Zhen-Hua Yin, Shuai Kong

Xiang-Hao Jia, Xin-Xin Gao, Shuai Kong, Department of Gastrointestinal Surgery, Shandong Provincial Hospital, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Ji'nan 250021, Shandong Province, China

Zhen-Hua Yin, Takeda International Trading Co., Ltd, Ji'nan 250000, Shandong Province, China

**Corresponding author:** Shuai Kong, Associate Chief Physician, Department of Gastrointestinal Surgery, Shandong Provincial Hospital, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, No. 324 Jingwu Weiqi Road, Ji'nan 250021, Shandong Province, China. [kisser2006@qq.com](mailto:kisser2006@qq.com)

Received: 2024-07-03

Revised: 2024-07-22

Accepted: 2024-08-14

Published online: 2024-08-28

## Abstract

Albumin plays a crucial role in the regulation of hemodyna-

mics and metabolism. Perioperative hypoproteinemia in gastrointestinal surgery is an important predictor of postoperative complications and prognosis. Human serum albumin (HSA) can be considered as a valuable option for fluid management in adults who are undergoing major gastrointestinal surgery or critically ill, taking into account the disease state, pathologic causes, and other relevant factors. HSA may play a crucial role in enhancing perioperative safety and patient prognosis. This paper reviews the application of albumin as a biomarker for predication and HSA as an aid to fluid management, with an aim to provide suggestions for the rational use of human serum albumin in the perioperative period of gastrointestinal surgery.

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

**Key Words:** Human serum albumin; Gastrointestinal surgery; Fluid therapy

**Citation:** Jia XH, Gao XX, Yin ZH, Kong S. Rational application of human serum albumin in perioperational period of gastrointestinal surgery. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2024; 32(8): 569-575

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i8/569.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v32.i8.569>

## 摘要

血清白蛋白是调节血流动力和代谢的关键成分, 胃肠道手术围术期低白蛋白血症是预测术后并发症和预后的重要指标. 结合疾病状态、病理原因等因素, 人血白蛋白是成人胃肠道大手术或危重患者液体管理的重要选择, 对改善围术期安全性和预后可能具有突出的临床意义. 本文对血清白蛋白作为生物标记物预测疾病转归, 以及人血白蛋白辅助液体管理的相关研究进行综述, 旨在为胃肠外科围术期临床合理用药提供参考, 并探讨了包括提高研究质量、扩展研究内容等未来的相关研究方向.

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

Group Inc. All rights reserved.

关键词: 人血白蛋白; 胃肠手术; 液体疗法

**核心提要:** 回顾相关领域的最新研究进展, 归纳了围术期低白蛋白对胃肠外科手术预后的预测价值, 概述了合理应用外源性白蛋白可能有助于降低围术期风险, 并探讨了外源性白蛋白的临床使用方法和未来可能的相关研究方向。

**文献来源:** 贾祥浩, 高鑫鑫, 殷振华, 孔帅. 人血白蛋白在胃肠外科围术期的合理应用. 世界华人消化杂志 2024; 32(8): 569-575

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i8/569.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i8.569>

## 0 引言

当前, 胃肠外科手术并发症和死亡总体相对较少, 但约15%的患者处于高风险状态<sup>[1]</sup>. 影响围术期风险的因素很多, 其中血清白蛋白(albumin, Alb)水平降低与疾病本身及相关器官的功能状态有关<sup>[2]</sup>. 一项大型荟萃分析发现, 急症患者Alb每下降10 g/L, 并发症整体和全因死亡率分别增加89%和137%<sup>[3]</sup>. SAFE试验的事后分析报告, 包括大量术后入住ICU的患者在内, 基线Alb $\leq$ 25 g/L与死亡风险独立相关<sup>[4]</sup>. 而大型回顾性研究报告, 术前Alb每增加1 g/L, 结-直肠术后并发症和死亡率分别减少8.7%和17.7%<sup>[5]</sup>, 因此Alb可用于预测患者预后. 通过提升Alb并恢复体液平衡, 可能成为改善此类患者的围术期管理、降低手术风险的重要措施.

Alb是血浆中含量最高的蛋白质成分, 浓度约35-50 g/L, 其作用除了维持胶体渗透压、储存并转运体内代谢物和药物之外, 还可抑制氧化应激、维护毛细血管完整性及改善微循环<sup>[6,7]</sup>. Alb参与血管内皮糖萼层的构成, Alb降低及液体疗法均可能会损害内皮糖萼层结构并导致该层脱落, 影响内皮功能<sup>[8]</sup>. 人血白蛋白(human serum albumin, HSA)是胃肠外科围术期的常用药物之一, 不仅具有能够提升Alb浓度、改善血流动力学、减轻组织水肿等胶体功能, 还可能具有保护和恢复内皮糖萼层、降低毛细血管通透性、调节炎症反应和氧化应激等功能<sup>[8]</sup>, 进而加速患者康复. 本文对Alb和HSA在成人胃肠道围术期的临床研究进行综述, 供临床实践和相关研究参考.

## 1 Alb作为生物标志物在胃肠外科围术期的临床意义

**1.1 胃肠道术前或术后Alb水平可预测术后并发症** 对胃肠道择期手术患者的回顾性分析显示, 术前Alb $\leq$ 40 g/L可预测再次手术的风险,  $\leq$ 38 g/L可预测尿路感染<sup>[9]</sup>,  $<$ 30 g/L与ICU及住院期间全因死亡率有关<sup>[10]</sup>. 对胃肠道恶性肿瘤等限期手术的患者, 术前Alb $<$ 32 g/L仍然是术后总体

并发症、感染性或非感染性并发症以及死亡率的重要预测指标<sup>[11]</sup>. 这些研究均提示, 术前Alb水平与胃肠道手术并发症、术后住院时长及死亡率等呈负相关.

胃肠吻合口瘘作为常见的术后并发症, 其发生与术前Alb降低、吻合口水肿、缺血坏死或感染有关<sup>[12]</sup>. 接受回肠储袋肛管吻合术的患者, 术前Alb $<$ 35 g/L是吻合口漏的独立预测因子<sup>[13]</sup>. 肠梗阻是另一种胃肠道术后常见并发症, 术前Alb每升高一个标准差则术后肠梗阻风险可降低27%, 与Alb $<$ 39.2 g/L相比, Alb $\geq$ 39.2 g/L患者相关风险可降低57%<sup>[14]</sup>.

对接受腹腔镜胃切除术的患者, 术前Alb $<$ 35 g/L是术后Clavien-Dindo II级或以上术后并发症的独立风险因素<sup>[15]</sup>, 而术前Alb水平较高是减重手术患者术后30 d内再次入院的唯一保护性因素<sup>[16]</sup>. 即使对于门诊手术患者, 术前Alb $<$ 35 g/L也与发生主要并发症及死亡相关<sup>[17]</sup>.

其他回顾性研究表明, 腹部大手术危重患者术后急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)发生率约28.9%, 术后即刻Alb $<$ 32 g/L可明显增加AKI的发生风险<sup>[18]</sup>, 且术后Alb降低还是此类患者机械通气撤机失败的危险因素<sup>[19]</sup>. 另外, Alb在术后第1 d降低与胰瘘的发生显著相关, 是胰十二指肠切除术(pancreaticoduodenectomy, PD)患者术后发生胰瘘的独立预测因素<sup>[20]</sup>.

**1.2 手术前后Alb的变化( $\Delta$  Alb)可预测术后并发症**  $\Delta$  Alb定义为手术前后Alb浓度的差异, 其绝对值以g/L表示, 相对值以百分数表示, 后者常用的计算公式为: (术前Alb-术后当天Alb)/术前Alb $\times$ 100%<sup>[21]</sup>. 与术前或术后Alb浓度不同,  $\Delta$  Alb更有利于提供手术应激反应相关的动态信息. 但手术期间Alb降低的机制尚不清楚, 可能受到多重因素的动态影响, 包括大量输液、毛细血管渗漏增加和Alb代谢状态的变化等<sup>[22]</sup>.

患者接受急诊剖腹探查时,  $\Delta$  Alb平均高达4.8 g/L, 其升高与发生术后并发症显著相关, 切口开裂和渗漏是最常见的并发症, 其他还包括急性呼吸窘迫综合征、AKI及吻合口漏等<sup>[23]</sup>. 对腹部大手术患者,  $\Delta$  Alb $\geq$ 10 g/L与术后并发症总体风险增加3倍相关, 可用于识别易出现术后并发症的高危患者<sup>[24]</sup>.

$\Delta$  Alb相对值达到14.0%或19.0%, 可用于识别胃癌切除术后短期并发症高风险的患者<sup>[21,25]</sup>. 结-直肠手术的患者,  $\Delta$  Alb $\geq$ 15%则术后感染等主要并发症会恶化, 住院时长也相应延长<sup>[26]</sup>.  $\Delta$  Alb每增加5%, PD术后并发胰瘘的风险增加83%, 是胰瘘强有力的独立预测因子<sup>[27]</sup>. 对接受腹腔镜肠切除术的患者, 围术期4 d内 $\Delta$  Alb达到24%可能为术后并发症的独立预测指标<sup>[28]</sup>.

相关荟萃分析表明,  $\Delta$  Alb用于预测胃肠道术后并发症的敏感性在63%-84%之间, 而特异性在61%-86%之间,

其临界值范围介于5-11 g/L或14%-27%之间<sup>[29]</sup>.

综上所述, Alb降低很可能与胃肠道围术期并发症风险增加相关, 并存在相应的发展和过程, 尽管具体的切点值存在差异, 但术前、术后Alb降低或 $\Delta$ alb升高都可定性预测患者的术后转归, 有利于及早对患者进行风险分层管理和指导选择手术时机等, 对某些接受创伤较小或门诊手术的患者可能也同样有效.

## 2 HSA在胃肠外科围术期液体管理中的临床获益

2.1 目标导向液体治疗联合HSA共同促进胃肠外科术后康复 在腹部大手术并发症风险较高的患者中, RELIEF研究发现限制性与开放性液体疗法相比, 前者不仅未提高术后1年无残疾存活率, 还增加了AKI的发生<sup>[30]</sup>. 另一方面, 术中经食道多普勒监测下的输液方案, 可缩短进行结-直肠切除手术患者的住院时长, 并减少并发症<sup>[31]</sup>. 对此, 加速康复外科协会(enhanced recovery after surgery, ERAS)提出围术期液体治疗的目标是维持液体稳态, 避免液体过多和器官灌注不足, 首选围术期接近零的液体平衡策略, 并根据实际需要确定是否启用目标导向液体治疗(goal-directed fluid therapy, GDFT), 尤其是高危患者和接受可导致血容量大量丢失(包括失血和蛋白质/体液转移)的手术患者<sup>[32]</sup>.

OPTIMISE研究发现, 在腹部大手术患者中, 与对照组比较, GDFT组的术后并发症和死亡率有降低的趋势( $P = 0.07$ ), 荟萃分析还表明GDFT可减少术后感染以及住院时间<sup>[33]</sup>. FEDORA试验结果显示, 中低风险患者接受包括腹部在内的中等风险手术后, GDFT组AKI、肺水肿、切口感染等并发症明显减少, 住院时间更短<sup>[34]</sup>. 接受结-直肠手术的患者, 术中GDFT可减少并发症、加快胃肠道功能恢复<sup>[35]</sup>. 上述研究均表明, GDFT对于胃肠道等腹部手术的患者, 是一项安全有效的围术期液体管理策略.

分析接受腹部手术高危患者的治疗及效果, 结果虽然GDFT组术中和术后出血更多、术中晶体液输入更多, 但术后肺水肿<sup>[36]</sup>和腹腔积液的发生率<sup>[37]</sup>显著低于常规治疗组. 这表明, GDFT策略在改善围术期液体管理的同时, 并不意味着围术期液体输入量较传统策略一定会减少, 有可能会更多, 而这可能是不利的, 因为另有研究表明, 患者在PD术中液体输入的增多与围术期预后较差有关, 特别是术前Alb $\leq 30$  g/L的患者可能对容量超负荷特别敏感<sup>[38]</sup>, 而液体输入过量会加重Alb的稀释.

POWER研究事后分析表明, 遵循ERAS策略的结-直肠术后AKI发病率为7.7%, 对此唯一可改变的独立风险因素是术前Alb $< 35$  g/L<sup>[39]</sup>. 对接受食管和胰腺手术的患者, 在围术期72 h内重复测量Alb, 发现手术初期阶段Alb即快速下降, 截至术后1 h Alb累计转移24 g, 这可能主要由输液过量和毛细血管渗漏共同造成<sup>[22]</sup>, 因此Alb的变化显然

与手术类型和液体管理均密切相关. 并且, 在术前Alb基本正常的结-直肠手术患者中, 即使联合应用腹腔镜技术和ERAS方案, 出现感染及吻合口漏组的平均 $\Delta$ Alb达到5 g/L, 显著高于未出现感染性并发症组的2 g/L<sup>[40]</sup>. 因此, 在手术操作技术和GDFT液体管理策略之外, 仍需考虑提升Alb水平. 这实际上遵循了ERAS理念, 因为ERAS要求在具体的实施过程中应进行个体化处理<sup>[41]</sup>. SAFE研究早已证实4% HSA可以显著减少ICU患者复苏时的输血量<sup>[42]</sup>, 最新研究则发现在PD患者中联合使用4% HSA, 与限制性输液策略比较, GDFT策略对液体总量及HSA的用量均更少, 且术后严重并发症更少、住院时间更短<sup>[43]</sup>, 进一步表明GDFT辅以HSA的治疗策略, 在有效管理体液超负荷风险的同时, 可能会产生更好的疗效.

2.2 HSA促进围术期液体平衡和血流动力学稳定 与限制性输液策略比较, 开放式和GDFT输液策略都可能输注更多的液体, 但这两种策略对相关并发症的影响显著不同<sup>[44]</sup>, 至少部分原因在于胃肠外科围术期的液体管理效果, 还受到液体种类和输液时间等因素的影响<sup>[45]</sup>. 由于晶体液比胶体液更容易透过血管内皮进入组织间隙, 这可能会加重组织水肿并损害氧合, 但胶体在血管内的停留时间更长, 可更好地维持血流动力学稳定, 这反过来可能会改善组织灌注和氧合<sup>[46]</sup>. 对外科患者, 当输注的晶体液超过3-4 L且仍需要扩容支持, 却不需要输注血液制品时, 可能需要改用胶体<sup>[47]</sup>.

荟萃分析发现, 即使都采用了GDFT策略, 比较合成类胶体与晶体液, 患者死亡率、术后并发症等表现均相似, 没有任何优势<sup>[48]</sup>. 对于危重症患者, 与晶体液组比较, 尽管胶体液组平均动脉压明显升高, 且液体总量明显减少, 但羟乙淀粉亚组的全因和90 d死亡率却显著升高, 而HSA亚组的心脏指数改善最显著, 表明输注HSA可能更有效地改善了血流动力学<sup>[49]</sup>. 结合上述研究, 合成类胶体不能改善切口或其他部位组织的供氧<sup>[50]</sup>, 而HSA则可能不仅改善血流动力学, 还改善了组织灌注与氧合. 与输注生理盐水比较, HSA不仅在显著减少液体用量的同时提升平均动脉压<sup>[42]</sup>, 而且对基线Alb $\leq 25$  g/L的患者扩容效应可能更显著<sup>[51]</sup>. 研究还表明<sup>[17]</sup>, 术前Alb浓度每提升1 g/L, 手术患者的主要并发症风险将减少6%, 进一步表明输注HSA是潜在的有效干预途径.

2.3 高浓度HSA在液体管理中的优势 研究表明, 对于Alb水平 $< 30$  g/L的危重症患者, 给予20% HSA可将平均液体输入量降为对照组的1/3, 并更好地改善呼吸、循环和中枢神经等系统的功能<sup>[52]</sup>. ALBIOS研究的干预目标是提升危重症患者Alb至 $\geq 30$  g/L, 而非扩容, 即便如此, 与4% HSA比较, 仍观察到20% HSA在减少输液量的同时更快地改善了血流动力学<sup>[53]</sup>. 其他研究还表明, 输注20% HSA溶液100 mL, 其血流动力学效应与输注4%

HSA溶液500 mL相当, 但输入的液体量、钠和氯均显著减少<sup>[54]</sup>, 患者存活率也更高<sup>[55]</sup>. 考虑到胃肠道大手术往往会迅速降低Aib<sup>[56]</sup>, 当患者需要输液以稳定循环但又出现液体超负荷迹象时, 应考虑使用20% HSA治疗<sup>[57]</sup>, 同时兼顾扩容和纠正低白蛋白血症的目标, 且Aib应提升至30 g/L及以上的水平.

另外, 分别对健康志愿者和腹部大手术后第1 d的患者输注20% HSA, 观察近2 h的扩容效果, 两组之间HSA动力学效应没有显著差异<sup>[58]</sup>, 扩容半衰期中位时长分别为7.6 h和10.3 h<sup>[59]</sup>, 提示20% HSA可能尤其适合需要持久扩容的腹部大手术患者.

创伤性脑损伤可能是4% HSA的外科禁忌症, 其治疗结局比生理盐水差<sup>[60]</sup>, 但这可能与HSA本身无关, 更可能与制剂的低渗性有关, 因为一项2022年的荟萃分析提示, 在创伤性脑损伤患者中, 与脑灌注压靶向治疗比较, 基于Lund指南应用20%-25%的HSA与死亡率显著降低相关(14.5% vs 38.1%;  $P = 0.002$ )<sup>[61]</sup>. 对此可能的一种解释是, 输注等渗胶体液不能逆转患者已经出现的间质性水肿, 在某些情况下可能比晶体液诱发的组织水肿更严重, 因为低蛋白血症会导致血管内皮糖萼层消失<sup>[62]</sup>. 据此, 对于合并创伤性脑损伤的胃肠外科患者, 必要时应考虑输注高浓度HSA.

2.4 对HSA在围术期使用方法的探索 有研究表明术后无论以5%、20%或25%溶液的形式给药, 50 g白蛋白都会使血浆体积增加500 mL<sup>[63]</sup>. 一项随机化试验在腹部大手术术后出现灌注不足的患者中, 比较了5% HSA在不同输注速度下的扩容效果, 剂量均为10 mL/kg(理想体重), 结果发现从输注开始到180 min, 快速输注组(30 min输注完毕)与慢速输注组(180 min输注完毕)的扩容效果基本相同, 但慢速输注组扩容效率显著降低<sup>[64]</sup>. 这一结果表明, 尽管相同单位剂量的HSA对腹部大手术患者的扩容效果没有显著差异, 但快速输注HSA对需要快速扩容的患者可能是更好的选择. 另一项随机化试验在膀胱切除术大出血阶段, 分别以12 mL/kg或3 mL/kg(均为理想体重)的剂量输注5% HSA 或20% HSA, 30 min输注完毕, 结果表明不同浓度HSA均有显著的扩容效果, 在中位出血848 mL的情况下, 按照这个方案输注白蛋白血容量变化仅为+63 mL和-44 mL, 且作用可持续5 h以上<sup>[65]</sup>. 结合这几项研究可以看出, 根据需要在腹部大手术中或术后快速输注不同浓度HSA, 都可以产生显著且持久的扩容效果. 按照液体丢失量合理使用白蛋白, 有利于实现围术期维持液体平衡的液体管理目标, 这对于其他围术期患者群体有一定的参考价值. 但由于以上研究均未集中于胃肠外科领域, 且结果尚未得到充分验证, 应注意到临床环境的内在异质性.

2.5 HSA在胃肠外科围术期的非胶体功能 除胶体功能

之外, HSA还具有多重生物学活性, 包括与血红素、酶类、炎性介质及抗生素等多种物质结合, 参与并稳定相关代谢途径; 清除血红素铁、抑制脂质过氧化以及储存与转换一氧化氮, 防止氧化应激损害; 还可结合与稳定血栓素A2, 参与前列腺素的合成和清除, 调节、控制炎症反应<sup>[6]</sup>. 另外, HSA可促进细胞产生和利用鞘氨醇磷酸盐, 并减缓内皮细胞表面糖萼的丢失, 有助于稳定细胞结构、抑制细胞特异性凋亡<sup>[6,7]</sup>, 进而改善创伤、炎症等状态下的微血管渗透性. 与之相关的探索性临床研究提示, 输注HSA可能有助于改善脓毒症休克患者的血管内皮功能, 此效应可持续4 h以上<sup>[66]</sup>.

综上所述, 当胃肠道大手术患者处于血流动力不稳定、脓毒症或器官功能障碍等状态时, 使用HSA的潜在获益可能远大于风险<sup>[2]</sup>. 2021年国内专家共识建议, 对腹部围术期危重症患者应严格监测Aib水平, <30 g/L可作为Aib降低的切点, 干预目标为确保Aib $\geq$ 30 g/L<sup>[67]</sup>. 需要注意的是, 部分患者输注HSA后会出现过敏、水肿或液体超负荷等不良反应, 其发生率与输注量、输注速度及患者个体状况相关, 在减慢输注速度或停止输注后, 此类不良反应通常会消退, 少数患者需要对症、支持处理.

### 3 胃肠外科围术期应用HSA的研究前景展望

众所周知, Aib降低往往不是独立的疾病, 更经常以原发病或损伤的并发症形式出现, 输注HSA的临床试验容易受到多种因素的干扰, 这对试验结果的分析与判断带来不利影响. 最近, 国际输血医学指南协作组织(The International Collaboration for Transfusion Medicine Guidelines, ICTMG)发布了一份临床应用HSA的国际指南, 在危重症、心血管手术、肝硬化并发症等领域提出多项临床建议, 但强调由于相关随机对照试验很少或相互冲突, 绝大多数建议只能建立在低质量或极低质量证据的基础上, 这一现状充分凸显了开展高质量研究的必要性<sup>[68]</sup>.

除此之外, HSA相关研究还存在实用性不足的局限, 表现为当前的研究由于缺乏可比较的剂量策略等因素, 不同浓度HSA制剂的选择、各自适应症及其合理剂量、液体超负荷的风险处理和给药时机等诸多问题都不确定, 而这些问题在临床实践中却具有重要意义. 其中, 聚焦于胃肠外科围术期应用HSA的实用性研究尤其缺乏, 其紧迫性也格外突出. 例如, 研究发现在合并低白蛋白血症的患者中, 术前补充20%的HSA可以降低AKI的发生率<sup>[69]</sup>, 但是针对胃肠外科手术的相关研究少见, 较难给临床提供直接证据支持.

值得注意的是, 随着近年来研究的进展, 已发现循环中Aib的含量并不能完全代表其自身的生理功能, 对此提出了“有效白蛋白浓度”的概念, 这强调了要关注在结

构和功能上均完好无损的白蛋白含量<sup>[70]</sup>. 通过半胱氨酸残基-34携带的具有氧化还原活性的巯基(-SH)捕获自由基和实现抗氧化特性, 对于结构正常的Alb非胶体功能具有关键作用. 但在以全身炎症反应和氧化应激增强为特征的病理条件下, Alb的结构和功能会发生障碍, 这种障碍对疾病本身的影响却所知有限<sup>[70]</sup>. 在此背景下, 对临床研究中输注外源性HSA所带来的“有效白蛋白浓度”提升及其获益情况, 显然难以清晰了解, 这可能也是引起相关试验结果冲突的潜在原因之一. 这一概念还提示, 外源性HSA输入量不能直接等量为天然Alb的增加量, 在未来分析相关的剂量-效应研究中需加以考虑.

因此, 未来开展胃肠外科围术期应用HSA的研究, 不仅需要从试验的设计、执行和分析的角度提高研究质量, 还需要在HSA对血流动力学、尿量和实验室检查的传统影响之外进一步扩展研究内容, 包括基于疾病或手术分层如何选择最佳的剂型和剂量策略, 合理化用药时机以及对不良反应的预测与处理等问题. 从分子结构的层面厘清不同临床过程中白蛋白的功能变化, 将对揭示输注外源性HSA的潜在获益建立更加坚实的基础.

#### 4 结论

Alb降低是胃肠外科围术期患者常见的临床表现, 可用于预测相关高危人群术后并发症及整体预后. HSA不仅可以有效地扩充血容量、改善血流动力学, 还可以调节炎症反应、维护微循环功能, 以多种方式减缓重要器官损伤及相关并发症, 是成人围术期GDFT液体管理策略的主要辅助用药选择之一, 在改善胃肠道大手术或高危患者的康复过程中, 总体显示出降低围术期风险的潜在价值. 未来的胃肠道围术期液体疗法相关研究应当注意提升研究质量、明确HSA的最佳应用条件、剂量和治疗时机等临床重点事项, 并深入探索白蛋白分子结构与疾病或损伤的病理生理学之间的复杂关联, 以便在确保患者安全的基础上, 充分发挥其治疗潜力.

#### 5 致谢

武田国际贸易有限公司为本文发表提供了科学的审校支持.

#### 6 参考文献

- Jakobson T, Karjagin J, Vipp L, Padar M, Parik AH, Starkopf L, Kern H, Tammik O, Starkopf J. Postoperative complications and mortality after major gastrointestinal surgery. *Medicina (Kaunas)* 2014; 50: 111-117 [PMID: 25172605 DOI: 10.1016/j.medic.2014.06.002]
- Neel DR, McClave S, Martindale R. Hypoalbuminaemia in the perioperative period: clinical significance and management options. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2011; 25: 395-400 [PMID: 21925404 DOI: 10.1016/j.bpa.2011.07.006]
- Vincent JL, Dubois MJ, Navickis RJ, Wilkes MM. Hypoalbuminemia

- in acute illness: is there a rationale for intervention? A meta-analysis of cohort studies and controlled trials. *Ann Surg* 2003; 237: 319-334 [PMID: 12616115 DOI: 10.1097/01.SLA.0000055547.93484.87]
- SAFE Study Investigators, Finfer S, Bellomo R, McEvoy S, Lo SK, Myburgh J, Neal B, Norton R. Effect of baseline serum albumin concentration on outcome of resuscitation with albumin or saline in patients in intensive care units: analysis of data from the saline versus albumin fluid evaluation (SAFE) study. *BMJ* 2006; 333: 1044 [PMID: 17040925 DOI: 10.1136/bmj.38985.398704.7C]
  - Chiang JM, Chang CJ, Jiang SF, Yeh CY, You JF, Hsieh PS, Huang HY. Pre-operative serum albumin level substantially predicts post-operative morbidity and mortality among patients with colorectal cancer who undergo elective colectomy. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2017; 26 [PMID: 26526411 DOI: 10.1111/ecc.12403]
  - Farag E, Ebrahim ZY. The Perioperative Use of Albumin. *Perioperative Fluid Management* 2016; 215-234 [DOI: 10.1007/978-3-319-39141-0\_9]
  - Rozga J, Piątek T, Małkowski P. Human albumin: old, new, and emerging applications. *Ann Transplant* 2013; 18: 205-217 [PMID: 23792522 DOI: 10.12659/AOT.889188]
  - Wiedermann CJ. Phases of fluid management and the roles of human albumin solution in perioperative and critically ill patients. *Curr Med Res Opin* 2020; 36: 1961-1973 [PMID: 33090028 DOI: 10.1080/03007995.2020.1840970]
  - Czempik PF, Czepczor K, Czok MZ. Should we change reference range for serum albumin in major gastrointestinal surgery? Preoperative serum albumin as an important prognostic factor. *J Perioper Pract* 2020; 30: 271-276 [PMID: 31573380 DOI: 10.1177/1750458919875583]
  - Jin X, Li J, Sun L, Zhang J, Gao Y, Li R, Ren J, Hou Y, Su D, Liu J, Wang X, Chen D, Wang G, Wiedermann CJ. Prognostic Value of Serum Albumin Level in Critically Ill Patients: Observational Data From Large Intensive Care Unit Databases. *Front Nutr* 2022; 9: 770674 [PMID: 35769376 DOI: 10.3389/fnut.2022.770674]
  - Lin MY, Liu WY, Tolan AM, Aboulian A, Petrie BA, Stabile BE. Preoperative serum albumin but not prealbumin is an excellent predictor of postoperative complications and mortality in patients with gastrointestinal cancer. *Am Surg* 2011; 77: 1286-1289 [PMID: 22127071]
  - 许鑫森, 王许安, 陈炜, 刘颖斌. 胰十二指肠切除术术后各种并发症的处理要素与方式. *中华医学杂志* 2022; 46: 3658-3662 [DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20220506-01004]
  - Nisar PJ, Appau KA, Remzi FH, Kiran RP. Preoperative hypoalbuminemia is associated with adverse outcomes after ileoanal pouch surgery. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 1034-1041 [PMID: 22605611 DOI: 10.1002/ibd.21842]
  - Liang WQ, Zhang KC, Li H, Cui JX, Xi HQ, Li JY, Cai AZ, Liu YH, Zhang W, Zhang L, Wei B, Chen L. Preoperative albumin levels predict prolonged postoperative ileus in gastrointestinal surgery. *World J Gastroenterol* 2020; 26: 1185-1196 [PMID: 32231422 DOI: 10.3748/wjg.v26.i11.1185]
  - Chen WZ, Chen XY, Zhang FM, Dong QT, Ji YB, Chen XL, Zhuang CL, Chen XX. Effect of nutritional risk on short-term outcomes after laparoscopic-assisted gastrectomy: a prospective study from two centers. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018; 30: 136-142 [PMID: 29227327 DOI: 10.1097/MEG.0000000000001017]
  - Khorgami Z, Andalib A, Aminian A, Kroh MD, Schauer PR, Brethauer SA. Predictors of readmission after laparoscopic gastric bypass and sleeve gastrectomy: a comparative analysis of ACS-NSQIP database. *Surg Endosc* 2016; 30: 2342-2350 [PMID: 26307598 DOI: 10.1007/s00464-015-4477-2]
  - Curran S, Apruzzese P, Kendall MC, De Oliveira G. The impact of hypoalbuminemia on postoperative outcomes after outpatient surgery: a national analysis of the NSQIP database. *Can J Anaesth* 2022; 69: 1099-1106 [PMID: 35761062 DOI: 10.1007/s12630-022-02280-7]
  - 黎伟, 李楠, 李双玲. 危重患者腹部大手术后白蛋白水平与急性肾损伤的相关性研究. *中华危重病急救医学* 2021; 8: 955-961 [DOI:

- 10.3760/cma.jcn121430-20200730-00554]
- 19 Li S, An YZ, Ren JY, Zhu FX, Chen H. Myocardial injury after surgery is a risk factor for weaning failure from mechanical ventilation in critical patients undergoing major abdominal surgery. *PLoS One* 2014; 9: e113410 [PMID: 25409182 DOI: 10.1371/journal.pone.0113410]
  - 20 Fujiwara Y, Shiba H, Shirai Y, Iwase R, Haruki K, Furukawa K, Futagawa Y, Misawa T, Yanaga K. Perioperative serum albumin correlates with postoperative pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Anticancer Res* 2015; 35: 499-503 [PMID: 25550594]
  - 21 Ai S, Sun F, Liu Z, Yang Z, Wang J, Zhu Z, Du S, Guan W. Change in serum albumin level predicts short-term complications in patients with normal preoperative serum albumin after gastrectomy of gastric cancer. *ANZ J Surg* 2019; 89: E297-E301 [PMID: 31297940 DOI: 10.1111/ans.15363]
  - 22 Norberg Å, Rooyackers O, Segersvärd R, Wernerman J. Leakage of albumin in major abdominal surgery. *Crit Care* 2016; 20: 113 [PMID: 27117323 DOI: 10.1186/s13054-016-1283-8]
  - 23 Kumar D M, Sivakumar S. Evaluation of the role of pre-operative albumin and its post-operative drop in the prediction of outcomes of emergency laparotomy. *International Surgery Journal* 2020; 7 [DOI: 10.18203/2349-2902.isj20201390]
  - 24 Labгаа I, Joliat GR, Kefleyesus A, Mantziari S, Schäfer M, Demartines N, Hübner M. Is postoperative decrease of serum albumin an early predictor of complications after major abdominal surgery? A prospective cohort study in a European centre. *BMJ Open* 2017; 7: e013966 [PMID: 28391235 DOI: 10.1136/bmjopen-2016-013966]
  - 25 Liu ZJ, Ge XL, Ai SC, Wang HK, Sun F, Chen L, Guan WX. Postoperative decrease of serum albumin predicts short-term complications in patients undergoing gastric cancer resection. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 4978-4985 [PMID: 28785152 DOI: 10.3748/wjg.v23.i27.4978]
  - 26 Ge X, Dai X, Ding C, Tian H, Yang J, Gong J, Zhu W, Li N, Li J. Early Postoperative Decrease of Serum Albumin Predicts Surgical Outcome in Patients Undergoing Colorectal Resection. *Dis Colon Rectum* 2017; 60: 326-334 [PMID: 28177996 DOI: 10.1097/DCR.0000000000000750]
  - 27 Shen J, Guo F, Sun Y, Zhao J, Hu J, Ke Z, Zhang Y, Jin X, Wu H. Predictive nomogram for postoperative pancreatic fistula following pancreaticoduodenectomy: a retrospective study. *BMC Cancer* 2021; 21: 550 [PMID: 33992090 DOI: 10.1186/s12885-021-08201-z]
  - 28 Müller C, Stift A, Argeny S, Bergmann M, Gnant M, Marolt S, Unger L, Riss S. Delta albumin is a better prognostic marker for complications following laparoscopic intestinal resection for Crohn's disease than albumin alone - A retrospective cohort study. *PLoS One* 2018; 13: e0206911 [PMID: 30422980 DOI: 10.1371/journal.pone.0206911]
  - 29 Joliat GR, Schoor A, Schäfer M, Demartines N, Hübner M, Labгаа I. Postoperative decrease of albumin ( $\Delta$ Alb) as early predictor of complications after gastrointestinal surgery: a systematic review. *Perioper Med (Lond)* 2022; 11: 7 [PMID: 35164873 DOI: 10.1186/s13741-022-00238-3]
  - 30 Myles PS, Bellomo R, Corcoran T, Forbes A, Peyton P, Story D, Christophi C, Leslie K, McGuinness S, Parke R, Serpell J, Chan MTV, Painter T, McCluskey S, Minto G, Wallace S; Australian and New Zealand College of Anaesthetists Clinical Trials Network and the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Restrictive versus Liberal Fluid Therapy for Major Abdominal Surgery. *N Engl J Med* 2018; 378: 2263-2274 [PMID: 29742967 DOI: 10.1056/NEJMoa1801601]
  - 31 Noblett SE, Snowden CP, Shenton BK, Horgan AF. Randomized clinical trial assessing the effect of Doppler-optimized fluid management on outcome after elective colorectal resection. *Br J Surg* 2006; 93: 1069-1076 [PMID: 16888706 DOI: 10.1002/bjs.5454]
  - 32 Feldheiser A, Aziz O, Baldini G, Cox BP, Fearon KC, Feldman LS, Gan TJ, Kennedy RH, Ljungqvist O, Lobo DN, Miller T, Radtke FF, Ruiz Garces T, Schrickler T, Scott MJ, Thacker JK, Ytrebø LM, Carli F. Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) for gastrointestinal surgery, part 2: consensus statement for anaesthesia practice. *Acta Anaesthesiol Scand* 2016; 60: 289-334 [PMID: 26514824 DOI: 10.1111/aas.12651]
  - 33 Pearse RM, Harrison DA, MacDonald N, Gillies MA, Blunt M, Ackland G, Grocott MP, Ahern A, Griggs K, Scott R, Hinds C, Rowan K; OPTIMISE Study Group. Effect of a perioperative, cardiac output-guided hemodynamic therapy algorithm on outcomes following major gastrointestinal surgery: a randomized clinical trial and systematic review. *JAMA* 2014; 311: 2181-2190 [PMID: 24842135 DOI: 10.1001/jama.2014.5305]
  - 34 Calvo-Vecino JM, Ripollés-Melchor J, Mythen MG, Casans-Francés R, Balik A, Artacho JP, Martínez-Hurtado E, Serrano Romero A, Fernández Pérez C, Asuero de Lis S; FEDORA Trial Investigators Group. Effect of goal-directed haemodynamic therapy on postoperative complications in low-moderate risk surgical patients: a multicentre randomised controlled trial (FEDORA trial). *Br J Anaesth* 2018; 120: 734-744 [PMID: 29576114 DOI: 10.1016/j.bja.2017.12.018]
  - 35 Xu C, Peng J, Liu S, Huang Y, Guo X, Xiao H, Qi D. Goal-directed fluid therapy versus conventional fluid therapy in colorectal surgery: A meta analysis of randomized controlled trials. *Int J Surg* 2018; 56: 264-273 [PMID: 29972762 DOI: 10.1016/j.ijsu.2018.06.034]
  - 36 de Waal EEC, Frank M, Scheeren TWL, Kaufmann T, de Kortede Boer D, Cox B, van Kuijk SMJ, Montenij LM, Buhre W. Perioperative goal-directed therapy in high-risk abdominal surgery. A multicenter randomized controlled superiority trial. *J Clin Anesth* 2021; 75: 110506 [PMID: 34536718 DOI: 10.1016/j.jclinane.2021.110506]
  - 37 Peltoniemi P, Lehto I, Pere P, Mustonen H, Lehtimäki T, Seppänen H. Goal-directed fluid management associates with fewer postoperative fluid collections in pancreatoduodenectomy patients. *Pancreatol* 2023; 23: 456-464 [PMID: 37258370 DOI: 10.1016/j.pan.2023.05.007]
  - 38 Eng OS, Goswami J, Moore D, Chen C, Gannon CJ, August DA, Carpizo DR. Intraoperative fluid administration is associated with perioperative outcomes in pancreaticoduodenectomy: a single center retrospective analysis. *J Surg Oncol* 2013; 108: 242-247 [PMID: 23907788 DOI: 10.1002/jso.23393]
  - 39 Zorrilla-Vaca A, Mena GE, Ripollés-Melchor J, Lorente JV, Ramirez-Rodriguez JJM, Grant MC. Risk factors for acute kidney injury in an enhanced recovery pathway for colorectal surgery. *Surg Today* 2021; 51: 537-544 [PMID: 32785846 DOI: 10.1007/s00595-020-02107-2]
  - 40 Wierdak M, Pisarska M, Kuśnierz-Cabala B, Witowski J, Dworak J, Major P, Malczak P, Ceranowicz P, Budziński A, Pędziwiatr M. Changes in plasma albumin levels in early detection of infectious complications after laparoscopic colorectal cancer surgery with ERAS protocol. *Surg Endosc* 2018; 32: 3225-3233 [PMID: 29340818 DOI: 10.1007/s00464-018-6040-4]
  - 41 马欣俐, 邱江锋. 加速康复外科在胃肠外科临床中的实践与思考. *世界华人消化杂志* 2018; 26: 1494-1498 [DOI: 10.11569/wcj.v26.i25.1494]
  - 42 Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R; SAFE Study Investigators. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004; 350: 2247-2256 [PMID: 15163774 DOI: 10.1056/NEJMoa040232]
  - 43 Peltoniemi P, Pere P, Mustonen H, Seppänen H. Optimal Perioperative Fluid Therapy Associates with Fewer Complications After Pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg* 2023; 27: 67-77 [PMID: 36131201 DOI: 10.1007/s11605-022-05453-3]
  - 44 Corcoran T, Rhodes JE, Clarke S, Myles PS, Ho KM. Perioperative fluid management strategies in major surgery: a stratified meta-analysis. *Anesth Analg* 2012; 114: 640-651 [PMID: 22253274 DOI: 10.1213/ANE.0b013e318240d6eb]
  - 45 皮艳娜, 靳三庆. 胃肠道手术围手术期的液体管理. *中*

- 华胃肠外科杂志 2015; 7: 642-645 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2015.07.004]
- 46 Kimberger O, Arnbjerg M, Brandt S, Plock J, Sigurdsson GH, Kurz A, Hildebrand L. Goal-directed colloid administration improves the microcirculation of healthy and perianastomotic colon. *Anesthesiology* 2009; 110: 496-504 [PMID: 19225390 DOI: 10.1097/ALN.0b013e31819841f6]
- 47 Haskins IN, Baginsky M, Amdur RL, Agarwal S. Preoperative hypoalbuminemia is associated with worse outcomes in colon cancer patients. *Clin Nutr* 2017; 36: 1333-1338 [PMID: 27612919 DOI: 10.1016/j.clnu.2016.08.023]
- 48 Tyagi A, Maitra S, Bhattacharjee S. Comparison of colloid and crystalloid using goal-directed fluid therapy protocol in non-cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Anesth* 2020; 34: 865-875 [PMID: 32719939 DOI: 10.1007/s00540-020-02832-5]
- 49 Martin GS, Bassett P. Crystalloids vs. colloids for fluid resuscitation in the Intensive Care Unit: A systematic review and meta-analysis. *J Crit Care* 2019; 50: 144-154 [PMID: 30540968 DOI: 10.1016/j.jcrc.2018.11.031]
- 50 Reiterer C, Kabon B, Zotti O, Obradovic M, Kurz A, Fleischmann E. Effect of goal-directed crystalloid- versus colloid-based fluid strategy on tissue oxygen tension: a randomised controlled trial. *Br J Anaesth* 2019; 123: 768-776 [PMID: 31627889 DOI: 10.1016/j.bja.2019.08.027]
- 51 Wiedermann CJ. Moderator Effect of Hypoalbuminemia in Volume Resuscitation and Plasma Expansion with Intravenous Albumin Solution. *Int J Mol Sci* 2022; 23 [PMID: 36430652 DOI: 10.3390/ijms232214175]
- 52 Dubois MJ, Orellana-Jimenez C, Melot C, De Backer D, Berre J, Leeman M, Brimiouille S, Appoloni O, Creteur J, Vincent JL. Albumin administration improves organ function in critically ill hypoalbuminemic patients: A prospective, randomized, controlled, pilot study. *Crit Care Med* 2006; 34: 2536-2540 [PMID: 16915107 DOI: 10.1097/01.CCM.0000239119.57544.0C]
- 53 Caironi P, Tognoni G, Masson S, Fumagalli R, Pesenti A, Romero M, Fanizza C, Caspari L, Faenza S, Grasselli G, Iapichino G, Antonelli M, Parrini V, Fiore G, Latini R, Gattinoni L; ALBIOS Study Investigators. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med* 2014; 370: 1412-1421 [PMID: 24635772 DOI: 10.1056/NEJMoa1305727]
- 54 Bannard-Smith J, Alexander P, Glassford N, Chan MJ, Lee M, Wong BT, Crawford G, Bailey M, Bellomo R. Haemodynamic and biochemical responses to fluid bolus therapy with human albumin solution, 4% versus 20%, in critically ill adults. *Crit Care Resusc* 2015; 17: 122-128 [PMID: 26017130]
- 55 Mårtensson J, Bihari S, Bannard-Smith J, Glassford NJ, Lloyd-Donald P, Cioccarl L, Luethi N, Tanaka A, Crisman M, Rey de Castro N, Ottochian M, Huang A, Cronhjort M, Bersten AD, Prakash S, Bailey M, Eastwood GM, Bellomo R. Small volume resuscitation with 20% albumin in intensive care: physiological effects : The SWIPE randomised clinical trial. *Intensive Care Med* 2018; 44: 1797-1806 [PMID: 30343313 DOI: 10.1007/s00134-018-5253-2]
- 56 Alberti LR, Petroianu A, Zac RI, Andrade JC Jr. Relationship between surgical trauma and albumin concentration in the postoperative period of digestive system operations. *Minerva Chir* 2008; 63: 357-362 [PMID: 18923346]
- 57 Mayerhöfer T, Shaw AD, Wiedermann CJ, Joannidis M. Fluids in the ICU: which is the right one? *Nephrol Dial Transplant* 2023; 38: 1603-1612 [PMID: 36170962 DOI: 10.1093/ndt/gfac279]
- 58 Hahn RG, Zdolsek M, Hasselgren E, Zdolsek J, Björne H. Fluid volume kinetics of 20% albumin. *Br J Clin Pharmacol* 2019; 85: 1303-1311 [PMID: 30756411 DOI: 10.1111/bcp.13897]
- 59 Hasselgren E, Zdolsek M, Zdolsek JH, Björne H, Krizhanovskii C, Ntika S, Hahn RG. Long Intravascular Persistence of 20% Albumin in Postoperative Patients. *Anesth Analg* 2019; 129: 1232-1239 [PMID: 30768453 DOI: 10.1213/ANE.0000000000004047]
- 60 SAFE Study Investigators; Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group; Australian Red Cross Blood Service; George Institute for International Health, Myburgh J, Cooper DJ, Finfer S, Bellomo R, Norton R, Bishop N, Kai Lo S, Vallance S. Saline or albumin for fluid resuscitation in patients with traumatic brain injury. *N Engl J Med* 2007; 357: 874-884 [PMID: 17761591 DOI: 10.1056/NEJMoa067514]
- 61 Wiedermann CJ. Use of Hyperoncotic Human Albumin Solution in Severe Traumatic Brain Injury Revisited-A Narrative Review and Meta-Analysis. *J Clin Med* 2022; 11 [PMID: 35566786 DOI: 10.3390/jcm11092662]
- 62 Milford EM, Reade MC. Resuscitation Fluid Choices to Preserve the Endothelial Glycocalyx. *Crit Care* 2019; 23: 77 [PMID: 30850020 DOI: 10.1186/s13054-019-2369-x]
- 63 Lamke LO, Liljedahl SO. Plasma volume expansion after infusion of 5%, 20% and 25% albumin solutions in patients. *Resuscitation* 1976; 5: 85-92 [PMID: 1028122 DOI: 10.1016/0300-9572(76)90028-9]
- 64 Stakkevicius S, Bonnevier J, Fisher J, Bark BP, Larsson E, Öberg CM, Kannisto P, Tingstedt B, Bentzer P. Albumin infusion rate and plasma volume expansion: a randomized clinical trial in postoperative patients after major surgery. *Crit Care* 2019; 23: 191 [PMID: 31138247 DOI: 10.1186/s13054-019-2477-7]
- 65 Jardot F, Hahn RG, Engel D, Beilstein CM, Wuethrich PY. Blood volume and hemodynamics during treatment of major hemorrhage with Ringer solution, 5% albumin, and 20% albumin: a single-center randomized controlled trial. *Crit Care* 2024; 28: 39 [PMID: 38317178 DOI: 10.1186/s13054-024-04821-6]
- 66 Gabarre P, Desnos C, Morin A, Missri L, Urbina T, Bonny V, Turpin M, Baudel JL, Berard L, Montil M, Guidet B, Voiriot G, Joffre J, Maury E, Ait-Oufella H. Albumin versus saline infusion for sepsis-related peripheral tissue hypoperfusion: a proof-of-concept prospective study. *Crit Care* 2024; 28: 43 [PMID: 38326920 DOI: 10.1186/s13054-024-04827-0]
- 67 Yu YT, Liu J, Hu B, Wang RL, Yang XH, Shang XL, Wang G, Wang CS, Li BL, Gong Y, Zhang S, Li X, Wang L, Shao M, Meng M, Zhu F, Shang Y, Xu QH, Wu ZX, Chen DC. Expert consensus on the use of human serum albumin in critically ill patients. *Chin Med J (Engl)* 2021; 134: 1639-1654 [PMID: 34397592 DOI: 10.1097/CM9.0000000000001661]
- 68 Callum J, Skubas NJ, Bathla A, Keshavarz H, Clark EG, Rochweg B, Fergusson D, Arbous S, Bauer SR, China L, Fung M, Jug R, Neill M, Paine C, Pavenski K, Shah PS, Robinson S, Shan H, Szczepiorkowski ZM, Thevenot T, Wu B, Stanworth S, Shehata N; International Collaboration for Transfusion Medicine Guidelines Intravenous Albumin Guideline Group. Use of Intravenous Albumin: A Guideline From the International Collaboration for Transfusion Medicine Guidelines. *Chest* 2024 [PMID: 38447639 DOI: 10.1016/j.chest.2024.02.049]
- 69 Lee EH, Kim WJ, Kim JY, Chin JH, Choi DK, Sim JY, Choo SJ, Chung CH, Lee JW, Choi IC. Effect of Exogenous Albumin on the Incidence of Postoperative Acute Kidney Injury in Patients Undergoing Off-pump Coronary Artery Bypass Surgery with a Preoperative Albumin Level of Less Than 4.0 g/dl. *Anesthesiology* 2016; 124: 1001-1011 [PMID: 26891150 DOI: 10.1097/ALN.0000000000001051]
- 70 Wu N, Liu T, Tian M, Liu C, Ma S, Cao H, Bian H, Wang L, Feng Y, Qi J. Albumin, an interesting and functionally diverse protein, varies from 'native' to 'effective' (Review). *Mol Med Rep* 2024; 29 [PMID: 38099350 DOI: 10.3892/mmr.2023.13147]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



## 胃镜下胃食管反流病评估新方法-食管裂孔横径法

田书瑞, 陈冬, 刘建军, 刘健男, 梁艳, 吴继敏

田书瑞, 陈冬, 刘建军, 刘健男, 梁艳, 吴继敏, 中国人民解放军火箭军特色医学中心北京市100088

田书瑞, 副主任医师, 研究方向为胃食管反流病.

**作者贡献分布:** 田书瑞与吴继敏对此文所作贡献两均等; 此课题由田书瑞、吴继敏设计; 研究过程由田书瑞、陈冬、刘建军、刘健男、梁艳操作完成; 数据分析由田书瑞完成; 本论文写作由田书瑞、吴继敏完成.

**通讯作者:** 吴继敏, 主任医师, 100088, 北京市西城区新街口外大街16号, 中国人民解放军火箭军特色医学中心胃食管外科. drwujimin@qq.com

收稿日期: 2024-06-18

修回日期: 2024-07-16

接受日期: 2024-07-30

在线出版日期: 2024-08-28

### A new endoscopic approach for evaluation of gastroesophageal reflux disease-esophageal hiatus transverse diameter method

Shu-Rui Tian, Dong Chen, Jian-Jun Liu, Jian-Nan Liu, Yan Liang, Ji-Min Wu

Shu-Rui Tian, Dong Chen, Jian-Jun Liu, Jian-Nan Liu, Yan Liang, Ji-Min Wu, Department of Gastroesophageal Surgery, The PLA Rocket Force Medical Center, Beijing 100088, China

**Corresponding author:** Ji-Min Wu, Chief Physician, Department of Gastroesophageal Surgery, The PLA Rocket Force Medical Center, No. 16 Xijiekou Waidajie, Xicheng District, Beijing 100088, China. drwujimin@qq.com

Received: 2024-06-18

Revised: 2024-07-16

Accepted: 2024-07-30

Published online: 2024-08-28

### Abstract

#### BACKGROUND

Factors that result in failed Hill grading were identified. A four-level classification approach, esophageal hiatus

transverse diameter (EHTD) method, was proposed. Relevant data such as endoscopy, high resolution esophageal manometry, and esophageal impedance-pH monitoring were collected. By comparing with the gastroesophageal flap valve (GEFV) method, the value of the EHTD method in the assessment of gastroesophageal reflux disease (GERD) was verified.

#### AIM

To analyze factors that result in failed Hill grading and propose a new endoscopic method for evaluation of GERD.

#### METHODS

From March 7 to September 24 in 2019, 749 patients with GERD who underwent endoscopic examination at the Department of Gastroesophageal Surgery, The PLA Rocket Force Medical Center were selected. The Hill grading of the GEFV was performed, and factors that were associated with failed Hill grading were recorded. The transverse diameter of the esophageal hiatus was measured under endoscopy, cases with reflux esophagitis were collected, and relevant data such as length and pressure of the lower esophageal sphincter (LES), reflux frequency, and Demeester score were collected in case that patients underwent high resolution esophageal manometry and (or) esophageal impedance-pH monitoring. The value of the GEFV method and EHTD method in the assessment of GERD was compared. The *t*-test, rank sum test, and  $\chi^2$  test were used for statistical analyses.

#### RESULTS

A total of 195 cases (195/749, 2603%) could not be graded by Hill's classification. The proportion of patients with reflux esophagitis, the transverse diameter of the esophageal hiatus, reflux frequency, and Demeester score in normal group patients evaluated by the GEFV method and EHTD method were all significantly higher than those of abnormal group patients, the minimum resting pressure and resting pressure of the LES were both significantly lower in abnormal group patients than in normal group patients,

and the length of esophagus, LES, and intraperitoneal LES was significantly shorter in abnormal group patients than in normal group patients. There were no statistically significant differences in the proportion of patients with reflux esophagitis, the transverse diameter of the esophageal hiatus, reflux frequency, Demeester score, esophageal length, LES length, intraperitoneal LES length, and minimum resting pressure and resting pressure of the LES evaluated by the ETHD method and the GEFV method.

## CONCLUSION

There are objective factors that result in failed Hill grading. The ETHD method has important clinical significance in the evaluation of GERD, and it is simple and easy to master.

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

**Key Words:** Endoscopy; Gastroesophageal reflux disease; Gastroesophageal flap valve; Esophageal hiatus transverse diameter

**Citation:** Tian SR, Chen D, Liu JJ, Liu JN, Liang Y, Wu JM. A new endoscopic approach for evaluation of gastroesophageal reflux disease-esophageal hiatus transverse diameter method. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2024; 32(8): 576-583  
**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i8/576.htm>  
**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i8.576>

## 摘要

### 背景

总结分析无法进行Hill分级因素, 提出食管裂孔横径四级分级; 收集胃镜、阻抗、测压等相关数据, 通过与Hill胃食管阀瓣分级法比较, 相关数据统计分析, 证实胃镜下食管裂孔横径法在评估胃食管反流病中的价值。

### 目的

分析无法进行Hill分级因素及胃镜在胃食管反流病评估中的新方法。

### 方法

选择2019-03-07/2019-09-24在中国人民解放军火箭军特色医学中心胃食管外科就诊, 考虑胃食管反流病并行胃镜检查患者749例。胃镜下进行Hill胃食管阀瓣分级, 记录无法进行Hill分级因素, 测量食管裂孔横径, 收集反流性食管炎、下食管括约肌长度、压力、Demeester积分、反流次数等相关参数数据, 进行统计分析, 比较Hill胃食管阀瓣分级法和胃镜下食管裂孔横径法在评估胃食管反流病中的价值。采用t检验、秩和检验、 $\chi^2$ 检验进行统计学比较。

### 结果

195例(195/749, 26.03%)无法进行Hill分级。异常Hill胃

食管阀瓣组和食管裂孔横径组, 反流性食管炎发生率、食管裂孔横径、Demeester积分、反流次数增加, 食管、食管下括约肌(lower esophageal sphincter, LES)、腹腔内LES长度均减短, LES静息压平均值、最小值均减低, 差别有统计学意义( $P < 0.05$ ); 胃食管阀瓣组和食管裂孔横径组之间, 在反流性食管炎发生率、Demeester积分、反流次数, 食管、LES、腹腔内LES长度、压力差别均无统计学意义, 有良好的一致性。

## 结论

客观存在一定无法进行Hill分级因素, 胃镜下食管裂孔横径分级对胃食管反流病的评估有重要意义, 简单易掌握, 可以作为一种评价方法。

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

**关键词:** 胃镜; 胃食管反流病; 胃食管阀瓣分级; 食管裂孔横径分级

**核心提要:** 总结分析Hill胃食管阀瓣分级法在胃食管反流病评估中的价值和不足; 提出食管裂孔横径四级分级法, 并验证其在胃食管反流病评估中的价值。

**文献来源:** 田书瑞, 陈冬, 刘建军, 刘健男, 梁艳, 吴继敏. 胃镜下胃食管反流病评估新方法-食管裂孔横径法. *世界华人消化杂志* 2024; 32(8): 576-583

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i8/576.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i8.576>

## 0 引言

胃食管反流病是消化系统常见的一种疾病, 1968年Tocornal<sup>[1]</sup>首次提出黏膜阀瓣机制在防止胃食管反流和食管炎形成中起作用。1987年Thor等<sup>[2]</sup>在尸检中证明胃食管连接处存在一个功能性阀瓣, 且通过阀瓣成形术可增加胃食管压力梯度、减少反流发生。1992年Little等<sup>[3]</sup>综合分析了影响胃食管反流的因素包括LES压力、长度和位置、由His角和黏膜阀瓣组成的胃食管阀瓣分级(gastroesophageal flap valve, GEFV)以及食管蠕动、重力作用及唾液的清除等。其后胃食管阀瓣概念并未引起重视。1996年Hill等<sup>[4]</sup>进行的尸体和活体实验研究从解剖上进一步证实了GEFV的存在, 指出该阀瓣在HH患者中有缺陷或缺失, 并提出了胃食管阀瓣系统, 其较LES压力能更好的预测反流存在情况; 2008年, Kim等<sup>[5]</sup>研究发现, GEFV内镜下分级对预测胃食管反流状态简单而有效; 同年, Kim等<sup>[6]</sup>发现有2.8%的患者并不符合这一分类系统; 由于中西方的差异, 杨冰冰等<sup>[7]</sup>、Xie<sup>[8]</sup>等国内关于胃食管阀瓣分级的研究虽参照Hill分级, 但并不统一; 2019年, 田书瑞等<sup>[9]</sup>的研究中, 我们也遇到同样问题, 无

客观指标, 只能近似的参考分级, 主观性较强; 虽然近年来, 曹海明等<sup>[10]</sup>尝试通过胃食管超声造影的方法对胃食管反流病进行研究, 也有一定的参考价值, 但是胃镜不仅观察胃食管结合部结构异常, 还可以观察黏膜损伤情况, 在胃食管反流病的诊治中有不可替代的作用. 本研究对临床胃镜检查中无法进行Hill分级病例进行总结分析, 对食管裂孔横径法在胃食管反流病评估中的应用进行对比研究.

## 1 材料和方法

1.1 材料 前瞻性选取2019-03/2019-09疑似有胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)至我科就诊, 行胃镜检查, 诊断胃食管反流病患者; 排除食管其他动力性疾病如贲门失弛缓、胡桃夹食管等患者, 恶性疾病如胃癌、食管癌等, 贲门周围手术如贲门切除术后, 胃大部切除术后等患者, 纳入病例资料749例. 本研究通过中国人民解放军火箭军特色医学中心医学伦理委员会审核批准(KY2019038), 所有患者均签署知情同意书.

### 1.2 方法

1.2.1 反流性食管炎: 按洛杉矶分类标准(世界胃肠病大会, 1994年)将反流性食管炎分为4级: A级, 1个或1个以上食管黏膜破损, 长径小于5 mm; B级, 1个或1个以上黏膜破损, 长径大于等于5 mm, 但没有融合性改变; C级, 黏膜破损有融合, 但小于75%的食管周径; D级, 黏膜破损融合, 至少达到75%的食管周径. 存在食管溃疡和狭窄为D级.

1.2.2 GEFV: 采用富士EG-590WR电子胃镜及图文系统进行胃镜检查. 嘱患者尽量平静呼吸, 避免呕吐反应, 进行充足的内镜下充气以维持最佳的视觉状态, 同时避免过度充气和下食管括约肌紧张性收缩; 360°全面细致观察下段食管、鳞柱状上皮交界、胃食管结合部和膈裂孔情况. 参照Hill标准<sup>[4]</sup>, 将GEFV分为4级: I级, 沿小弯侧延伸的脊样阀瓣结构在观察过程中紧密包绕内镜; II级, 脊样阀瓣结构包绕内镜不如I级紧密, 跟随呼吸动作有放松, 且迅速关闭; III级, 脊样阀瓣结构隆起不明显, 不能紧密包绕内镜, 部分患者可见裂孔疝; IV级, 不存在组脊样阀瓣结构, 胃食管区域开放, 可见向内聚集凹陷的疝囊, 食管上皮易见; I、II级多见于正常人, III、IV级多见于胃食管反流病者. 如图1.

1.2.3 内镜下食管裂孔横径法: 在翻转胃镜观察胃食管结合部时, 以镜身为参照物, 测量评估包绕胃镜的膈食管裂孔压迹最大横径, 并记录(单位: cm, 间隔0.1 cm, 镜身宽度约1 cm). I级: 胃食管结合部在观察过程中紧密包绕胃镜; II级, 胃食管结合部在观察过程中有张开, 压迹最大横径小于2 cm; III级, 胃食管结合部在

观察过程中张开, 压迹最大横径大于等于2 cm, 小于3 cm; IV级, 胃食管结合部松弛明显, 压迹最大横径大于等于3 cm. I、II级多见于正常人, III、IV级多见于胃食管反流病患者. 留翻转视图静止图像, 包括最大、最小横径及变化过程中的照片至少3张. 如图2.

1.2.4 高分辨率测压: 采用高分辨率ManoScan360胃肠动力学36通道固体测压检查系统测定食管压力. 患者HREM检查前3 d停用硝酸甘油、钙通道阻滞剂、胃肠促动力药、镇静剂, 禁食8 h以上. 患者取坐位, 检查前校正气压、温度, 填写姓名、性别、出生年月日等患者基本信息; 向患者说明检查过程, 取得合作, 以减轻插管时的不适; 润滑导管后经鼻腔插入, 调整导管至合适深度, 导管前段至胃内, 使计算机界面清晰显示胃腔、食管括约肌、膈肌压力及随呼吸、吞咽变化. 患者适应导管后取平卧位, 医师测量并记录食管下括约肌(lower esophageal sphincter, LES)压力(静息压平均值、最小值, 残余压)、长度、腹腔内长度. LES压力正常参考值为13 mmHg-43 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa), LES长度正常参考值为2.7 cm-4.8 cm.

1.2.5 24 h食道阻抗-pH联合监测系统: 患者检查前停用抑酸药物(PPI、H2受体阻滞剂)至少1 wk. 采用荷兰MMS公司生产的Ohmega动态阻抗-pH联合监测系统进行监测. (1)检查前启动软件, 将患者信息导入SD卡, 安装好SD卡和导管后, 将导管先后置于pH值7.00和pH值4.00的标准液中校正, 以保证仪器工作的准确性和稳定性; (2)选择通气较好的一侧鼻腔, 将监测导管经鼻插入胃内(以pH<4作为判断依据), 然后逐厘米向外牵拉导管, 同时观察pH的变化; 以pH>4处为食管下括约肌处, 以此点为基点, 继续向外牵拉导管5 cm; 用胶布在患者的鼻子、脸颊和胸锁乳突肌三处位置进行固定; (3)开始记录, 监测时间为18 h以上; (4)第二天早上早餐前拔管, 与患者核对关于饮食、平卧及呼吸、消化系统症状的记录时间和次数; (5)通过软件对记录的数据进行分析. 采用DeMeester评分大于14.72, 或(和)反流总次数大于73为监测阳性.

**统计学处理** 应用SPSS 19.0软件进行统计学分析. 呈正态分布的计量资料以mean±SD表示, 两组比较采用独立样本t检验, 多组比较采用协方差分析, 计数资料以例数表示, 两组比较采用 $\chi^2$ 检验, 非正态分布计量资料, 以M(Q1, Q3)表示, 采用秩和检验;  $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

## 2 结果

2.1 一般资料 749例患者, 男387例, 女362例; 年龄16岁-83岁; 反流性食管炎257例(257/749, 34.31%). Hill分级

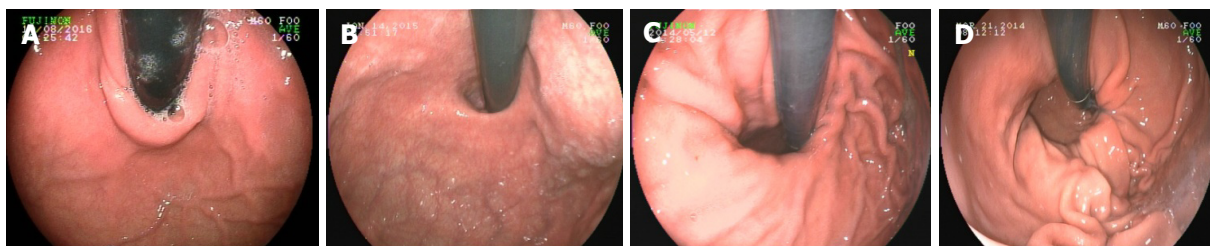


图 1 Hill胃食管阀瓣分级法. A: 沿小弯侧隆起的脊样阀瓣结构紧密包绕内镜; B: 脊样阀瓣结构包绕内镜不如I级紧密, 跟随呼吸动作有放松; C: 脊样阀瓣结构不明显, 不能紧密包绕内镜, 部分患者可见裂孔疝; D: 不存在脊样阀瓣结构, 胃食管区域开放, 可见向内聚集凹陷的疝囊, 食管上皮易见.

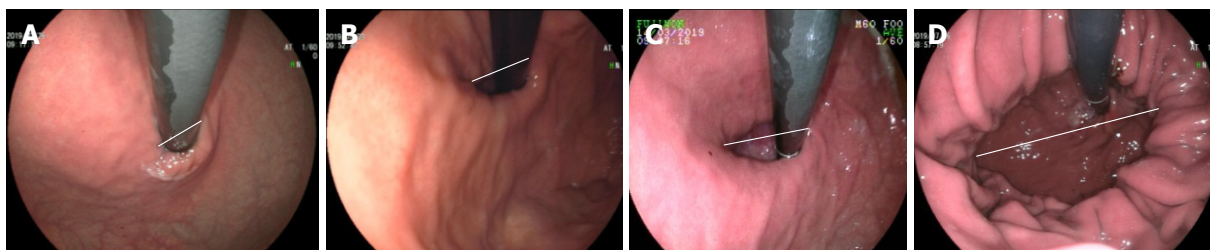


图 2 食管裂孔横径分级法. A: I级, 食管裂孔包绕胃镜紧密, 食管裂孔压迹横径约1 cm(镜身内宽度); B: II级, 食管裂孔压迹横径约1.3 cm; C: III级, 食管裂孔压迹横径约2.2 cm; D: IV级, 食管裂孔压迹横径约4.5 cm.

554(554/749, 73.97%)例, I级47例(47/555, 8.48%), II级194例(194/554, 35.02%), III级296例(296/554, 53.43%), IV级17例(17/554, 3.07%); 无法按照Hill分级标准分级195例(195/749, 26.03%); 749例患者全部按照横向分级方法进行分级, I级60例(60/749, 8.01%), II级262例(262/749, 34.98%), III级383例(383/749, 51.13%), IV级44例(44/749, 5.87%); 同期行高分辨食管测压194例, 行Hill分级151(151/194, 77.84%)例, 无法Hill分级43(43/194, 22.16%)例. 同期行24h动态pH阻抗监测59例, 行Hill分级46(46/59, 77.97%)例, 无法行Hill分级13(13/59, 22.03%)例.

2.2 胃食管阀瓣Hill分级与食管裂孔横径分级胃镜参数对比 胃食管阀瓣Hill分级与食管裂孔横径分级胃镜参数对比见表1.

Hill胃食管阀瓣分级组与食管裂孔横径分级组内性别、食管裂孔横径、反流性食管炎, 差异有显著统计学意义( $P < 0.01$ ), 年龄差异无统计学意义; 两种分级方法之间, 在年龄, 性别分布比率, 四级分布比率, 食管裂孔横径宽度, 反流性食管炎发生率, 差异均无统计学意义.

2.3 胃食管阀瓣Hill分级与食管裂孔横径分级高分辨率测压各参数对比 胃食管阀瓣Hill分级与食管裂孔横径分级高分辨率测压各参数对比见表2.

Hill胃食管阀瓣分级组与食管裂孔横径分级组内食管长度、LES长度、腹腔内LES长度、LES静息压呼吸最小值、LES静息压呼吸平均值, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 两种分级方法之间, 食管长度、LES长度、腹腔内LES长度、LES静息压呼吸最小值、LES静息压呼

吸平均值差异均无统计学意义.

2.4 胃食管阀瓣Hill分级与食管裂孔横径分级24h动态pH阻抗参数对比 胃食管阀瓣Hill分级与食管裂孔横径分级24h动态pH阻抗参数对比见表3.

Hill胃食管阀瓣分级组与食管裂孔横径分级组内DeMeester评分、反流次数差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 两种分级方法之间, DeMeester评分、反流次数差异均无统计学意义.

### 3 讨论

本研究749例, 其中554例可以行Hill分级, 与之前研究相同, 异常阀瓣反流性食管炎增多, 下食管括约肌压力减低, 反流加重, 以男性为主, 对胃食管反流有很好预测作用, 同时本研究还发现食管裂孔横径增宽, 食管、下食管括约肌、腹段食管长度减短, 考虑与抗反流功能下降, 胃食管结合部上移有关; 但是即便在行胃镜检查前、中、后做好充分的沟通与护理, 仍195(195/749, 26.03%)例无法按照Hill分级标准分级; 进行整理分类, 分析原因如下: (1)贲门周围结构问题(12/195, 6.15%): 抗反流屏障包括膈裂孔, His角, 下食管括约肌、胃食管阀瓣等胃食管结合部结构; 胃食管阀瓣的存在, 离不开周围结构的正常存在与支撑; 当周围结构正常, 即便胃食管阀瓣出现问题, 贲门口关闭紧密, 仍能抵抗反流; 反之, 当周围结构异常, 即便胃食管阀瓣正常, 也会出现反流, 所以内镜下出现阀瓣不明显, 贲门包绕胃镜紧密, 或者阀瓣正常, 贲门无法紧密包绕胃镜的情况; (2)病变发展过程

表 1 胃食管阀瓣Hill分级与食管裂孔横径分级胃镜参数对比

因素	Hill阀瓣分级 <sup>a</sup> (n = 554)	食管裂孔横径分级 <sup>b</sup> (n = 749)	统计量	P值
年龄(岁)				
I级	54.49 ± 13.03	53.53 ± 12.48	$t = 0.386$	0.700
II级	51.58 ± 12.33	51.56 ± 12.69	$t = 0.017$	0.987
III级	51.54 ± 15.09	51.02 ± 14.34	$t = 0.458$	0.677
IV级	57.59 ± 14.23	56.23 ± 14.21	$t = 0.335$	0.740
性别(n)				
I级	男	8	$\chi^2 = 0.031$	0.860
	女	39		
II级	男	67	$\chi^2 = 0.772$	0.380
	女	127		
III级	男	199	$\chi^2 = 0.913$	0.339
	女	97		
IV级	男	11	$\chi^2 = 0.189$	0.664
	女	6		
各级例数(n)			$\chi^2 = 5.764$	0.124
I级	47	60		
II级	194	262		
III级	296	383		
IV级	17	44		
食管裂孔横径(cm)				
I级	1(1-1)	1(1-1)	$Z = 0$	1
II级	1.6(1.4-1.8)	1.6(1.4-1.8)	$Z = -0.633$	0.526
III级	2.1(2-2.9)	2.1(2-2.3)	$Z = -1.145$	0.252
IV级	3.2(3-3.5)	3.1(3-3.5)	$Z = -1.272$	0.203
反流性食管炎(n)			$\chi^2 = 2.734$	0.603
I级	9	12		
II级	39	45		
III级	137	169		
IV级	16	31		

a: 胃食管阀瓣分级; b: 食管裂孔横径分级; 年龄:  $F^a = 1.566$ ,  $^aP = 0.197$ ,  $F^b = 2.304$ ,  $^bP = 0.076$ ; 性别:  $\chi^{2a} = 75.223$ ,  $^aP = 0.000$ ,  $\chi^{2b} = 73.604$ ,  $^bP = 0.000$ ; 食管裂孔横径:  $\chi^{2a} = 113.638$ ,  $^aP = 0.000$ ,  $\chi^{2b} = 342.901$ ,  $^bP = 0.000$ ; 反流性食管炎:  $\chi^{2a} = 65.340$ ,  $^aP = 0.000$ ,  $\chi^{2b} = 81.454$ ,  $^bP = 0.000$ .

(124/195, 63.59%): 胃食管阀瓣、胃食管结合部、膈裂孔的异常不是一蹴而就的, 经过一个量变到质变的过程; 所以出现阀瓣变形, 不完整, 时有时无, 或者阀瓣异常明显, 胃食管结合部仍可不同程度的包绕胃镜紧密等情况. 考虑胃食管结合部已经开始出现问题, 结构开始出现不同程度的改变, 一定要引起注意; (3)胃镜配合问题(44/195, 22.56%): 患者检查过程中的状态不稳定; 国内行胃镜检查主要是普通胃镜为主, 即便患者尽量配合, 但是紧张仍不能完全避免, 会出现呼吸不平稳, 不能完全放松的状态, 甚至恶心、干呕, 无法平静; 如胃镜下观察胃食管结合部张开闭合无规律; (4)食管裂孔疝问题(15/195, 7.69%): 首先食管裂孔疝大小存在争议, 部分患者因巴雷特食管的影响, 无法明确胃食管结合部的位置, 或者随食管腔开放, 疝囊滑动, 影响准确测量食管裂孔

的大小; 其次一部分较大食管裂孔疝, 虽然疝的大小达到IV级, 但是阀瓣正常, 患者反流症状不明显, 多见疝囊压迫症状等.

Hill胃食管阀瓣分级 I 级从阀瓣自身的完整性进行分级, II 级出现随呼吸张开闭合的膈食管周围结构及功能, III级和IV级阀瓣已经不存在, 主要是以膈食管裂孔的松弛状况和食管裂孔疝的大小情况进行分级, 并不完全是以阀瓣自身的结构和状态进行分级; 2005年, Seltman等<sup>[11]</sup>报道采用翻转胃镜测量张开的膈裂孔周长来评估GERD的方法; 2010年, Kaneyama等<sup>[12]</sup>报道翻转胃镜观察EHH囊颈部(膈食管裂孔压迹)横向直径的方法, 可判断EHH的大小及其特点; 近年来, 对于食管裂孔横径研究越来越多, 2020年, 陈冬等<sup>[13]</sup>研究发现胃镜下观察食管裂孔横径的大小与反流性食管炎、食管裂孔疝

表 2 胃食管阀瓣Hill分级与食管裂孔横径分级高分辨率测压各参数对比

因素	Hill阀瓣分级 <sup>a</sup> (n = 151)	食管裂孔横径分级 <sup>b</sup> (n = 194)	统计量	P值
食管长度				
I级	25.08 ± 1.96	25.01 ± 1.87	t = 0.088	0.931
II级	24.9 ± 2.56	25.09 ± 2.29	t = -0.407	0.684
III级	24.03 ± 2.17	24.09 ± 2.32	t = -0.200	0.842
IV级	21.97 ± 0.1	22.38 ± 2.62	t = -0.265	0.795
LES长度				
I级	3.31 ± 0.63	3.24 ± 0.59	t = 0.263	0.795
II级	3.17 ± 0.61	3.08 ± 0.67	t = 0.702	0.484
III级	2.87 ± 0.64	2.83 ± 0.64	t = 0.284	0.777
IV级	2.6 ± 0.2	2.79 ± 0.56	t = -0.573	0.576
腹腔LES长度(cm)				
I级	1.65 ± 0.72	1.67 ± 0.7	t = -0.055	0.957
II级	1.17 ± 0.77	1.14 ± 0.85	t = 0.164	0.870
III级	0.35(0-1.58)	0.5(0-1.5)	Z = -0.091	0.927
IV级	0(0-)	0(0-1.9)	Z = -0.354	0.723
LES静息压呼吸最小值(mmHg)				
I级	13.54 ± 10.47	14.75 ± 9.98	t = -0.277	0.785
II级	11.1 ± 9.82	11.14 ± 10.59	t = -0.015	0.988
III级	6.25(2.03-12.5)	7.59 ± 7.57	Z = -0.544	0.587
IV级	5.8 ± 5.51	3.7(0.35-12.35)	Z = -0.068	0.946
LES静息压呼吸平均值(mmHg)				
I级	21.29 ± 11.91	23.22 ± 11.72	t = -0.381	0.707
II级	18.12 ± 10.72	17.55 ± 11.67	t = 0.261	0.795
III级	11.82 ± 7.92	11.94 ± 7.86	t = -0.105	0.916
IV级	6.27 ± 1.19	6.69 ± 5.52	t = -0.129	0.899

LES: 下食管括约肌. a: 胃食管阀瓣分级; b: 食管裂孔横径分级; 食管长度:  $F^a = 2.938$ ,  $^aP = 0.035$ ,  $F^b = 6.072$ ,  $^bP = 0.001$ ; LES长度:  $F^a = 3.824$ ,  $^aP = 0.011$ ,  $F^b = 3.124$ ,  $^bP = 0.027$ ; 腹腔LES长度:  $\chi^{2a} = 12.563$ ,  $^aP = 0.006$ ,  $\chi^{2b} = 17.742$ ,  $^bP = 0.000$ ; LES静息压呼吸最小值(mmHg):  $\chi^{2a} = 8.643$ ,  $^aP = 0.034$ ,  $\chi^{2b} = 10.675$ ,  $^bP = 0.014$ ; LES静息压呼吸平均值:  $F^a = 7.731$ ,  $^aP = 0.000$ ,  $F^b = 11.117$ ,  $^bP = 0.000$ .

表 3 胃食管阀瓣Hill分级与食管裂孔横径分级24 h动态pH阻抗参数对比

因素	Hill阀瓣分级 <sup>a</sup> (n = 46)	食管裂孔横径分级 <sup>b</sup> (n = 59)	统计量	P值
DeMeester评分				
I级	2.13 ± 1.20	2.13 ± 1.20	t = 0	1
II级	1(0.8-2.7)	1.2(0.8-3.6)	Z = -0.559	0.576
III级	6.9(0.95-21.25)	5.75(1-21.05)	Z = -0.098	0.922
反流次数				
I级	45 ± 17.45	45 ± 17.45	t = 0	1
II级	46.29 ± 26.69	50.44 ± 30.01	t = -0.466	0.644
III级	76.25 ± 38.71	77.75 ± 42.79	t = -0.138	0.891

a: 胃食管阀瓣分级; b: 食管裂孔横径分级; DeMeester评分:  $\chi^{2a} = 8.174$ ,  $^aP = 0.017$ ,  $\chi^{2b} = 8.127$ ,  $^bP = 0.017$ ; 反流次数:  $F^a = 4.623$ ,  $^aP = 0.015$ ,  $F^b = 4.419$ ,  $^bP = 0.017$ .

的发生率、CT观察膈食管裂孔宽度呈正相关; 2023年, Wang等<sup>[14]</sup>发现食管裂孔横径大于2 cm为反流性食管炎的危险因素; 2024年, 田书瑞等<sup>[15]</sup>提出翻转胃镜观察食管裂孔横径大于等于2 cm可作为食管裂孔疝诊断的新

方法。

食管裂孔压迹横径的宽度进行分级, 可以对所有患者列入分级系统, 经统计分析, 异常横径反流性食管炎增多、程度加重, 下食管括约肌减短, 主要以腹段食管

为主, 下食管括约肌压力静息压平均值和最小值减低, 反流次数和DeMeester评分增加, 可以很好的预测反流的轻重. 与Hill胃食管阀瓣分级对比, 在各级分布比率, 反流性食管炎、下食管括约肌长度、压力, 反流次数和DeMeester评分均无明显差别, 有良好的一致性, 两种方法都能够很好的评估反流的程度; 更重要的是食管裂孔横径分级法一方面对分级进行量化, 减少主观因素, 阀瓣形态多样化, 及食管裂孔疝问题等相关因素的影响, 更加简便、快捷、可重复强, 便于消化内科医师掌握, 无论是临床和科研都有重要意义, 另一方面可以把所有病例纳入分级系统.

本研究中阻抗的数据相对较少, 虽然反流次数包含有碱性和气体反流, 但是无四级数据, 而且缺少反流的体位、酸碱性、气液体相关数据, 无法进行深入对比, 此部分内容将在下一篇文章中加大样本量, 收集更多的阻抗数据, 提高统计分析的准确性; 另外, 在研究中有一例巨大食管裂孔疝, 胃近端至体窦交界部全部疝如胸腔, 且伴有胃扭转, 无法用反转胃镜法观察到膈食管裂孔压迹, 只能用直视法进行评估.

#### 4 结论

综上所述, Hill胃食管阀瓣分级虽然在胃食管反流病评估中有重要意义, 但存在一定的局限性; 食管裂孔横径分级法作为胃镜下胃食管反流病评估新方法, 较为简单、易行, 食管裂孔横径的大小本质上是从另一角度反映了HILL分级的状况, 临床可以作为一种评价方法.

#### 文章亮点

##### 实验背景

胃食管反流病是消化系统常见的一种疾病, 胃食管结合部结构在抗反流中起到重要作用, 胃镜下Hill胃食管阀瓣分级自提出后, 经各国临床研究, 在评估反流中起到重要作用, 但是由于其没有客观指标, 中西方的差异, 普通、无痛胃镜的不同, 食管裂孔疝的评估问题, 使其在应用中遇到各种分级困难, 以至于临床很多内镜医师对其认识差异较大, 且经常遇到无法分级的情况, 在相邻两级之间犹豫不决, 准确性和效率均受到明显的影响, 导致国内内镜医师对其的接受度降低, 临床研究也受到影响; 观察、总结Hill胃食管阀瓣无法分级相关因素, 对其有更加客观的认识, 有非常重要意义; 临床工作也发现, 横径的增宽, 无论与反流的炎症, 程度, 还是症状, 治疗的困难程度都有明显的相关性, 且其也体现胃食管结合部结构, 前期曾对横径和下食管压力、长度、膈肌与食管下括约肌长度做相关性分析, 有明显的相关性, 在横径等于2 cm处, LES压力低于正常, 在3 cm处腹腔LES

减短与LES与膈肌分离长度明显呈对应关系, 考虑是否可以采用食管裂孔横径分级评估胃食管反流病; 近年来, 食管裂孔横径的文献也研究越来越多, 为本研究奠定良好的基础.

##### 实验动机

Hill胃食管阀瓣分级虽然在胃食管反流病评估中有重要意义, 但有其局限性, 对其无法分级情况进行客观总结分析, 以供临床医生参考; 通过研究, 验证食管裂孔横径分级法在胃食管反流病评估中临床和科研价值. 目前胃镜检查普及, 也是胃食管相关疾病首选胃镜检查, 如果内镜医师通过在胃镜检查过程中观察横径情况就可以对患者胃食管反流情况进行评估, 对广大患者是非常有意义的事情.

##### 实验目标

明确无法进行Hill分级的比例, 及具体情况, 通过两种方法对比, 证实胃镜下食管裂孔横径分级法对分级进行量化, 简单有效, 无论是临床和科研都有重要意义, 可以作为一种评价方法.

##### 实验方法

通过观察性研究方法, 国内首次大样本详细总结分析食管裂孔横径的不足及具体因素; 独创性提出食管裂孔横径四级分级, 通过与胃食管阀瓣分级进行对比, 证实其在胃食管反流病评估中的价值.

##### 实验结果

本篇论文已达到实验目标, 无法进行Hill分级比率占26.03%, 食管裂孔横径法对所有病例均可简单有效的纳入分级系统. 异常Hill胃食管阀瓣组和食管裂孔横径组, 在反流性食管炎发生率、食管裂孔横径、Demeester积分、反流次数增加, 食管、LES、腹腔内LES长度均减短, LES静息压平均值、最小值均减低, 差别有统计学意义( $P<0.05$ ), 都对胃食管反流病评估有重要意义; 胃食管阀瓣组和食管裂孔横径组之间, 在反流性食管炎发生率, Demeester积分、反流次数, 食管、LES、腹腔内LES长度、压力差别均无统计学意义, 有良好的一致性; 本研究一方面提高对胃食管阀瓣分级的认识, 明确其不足的客观因素, 更重要的是提出并验证评估新方法, 弥补临床不足, 推动本学科发展.

##### 实验结论

客观存在约26.03%的病例无法按照Hill分级标准分级的情况, 验证食管裂孔横径法四级分级, 对分级进行量化, 减少主观因素, 阀瓣形态多样化, 及食管裂孔疝问题等

相关因素的干扰,不仅可以对所有患者纳入分级系统,而且对胃食管反流病评估更加简便、快捷、可重复强,便于消化内科医师掌握和临床研究的开展。

### 展望前景

本研究一方面阻抗的数据相对较少,虽然反流次数包含有碱性和气体反流,但是无四级数据,而且缺少反流的体位、酸碱性、气液体相关数据,无法进行深入对比,此部分内容将在下一篇文章中加大样本量,收集更多的阻抗数据,提高统计分析的准确性;另一方面,临床关于症状、治疗选择及效果将在其他文章中一一论述;另外,在研究中有一例巨大食管裂孔疝,胃近端至体窦交界部全部疝如胸腔,且伴有胃扭转,无法用反转胃镜法观察到膈食管裂孔压迹,只能用直视法进行评估,此类患者的特点将在下一步食管裂孔疝的研究中详细叙述。

### 5 参考文献

- 1 Tormala JA, Snow HD, Fonkalsrud EW. A mucosal flap valve mechanism to prevent gastroesophageal reflux and esophagitis. *Surgery* 1968; 64: 519-523 [PMID: 5673072]
- 2 Thor KB, Hill LD, Mercer DD, Kozarek RD. Reappraisal of the flap valve mechanism in the gastroesophageal junction. A study of a new valvuloplasty procedure in cadavers. *Acta Chir Scand* 1987; 153: 25-28 [PMID: 3577567]
- 3 Little AG. Mechanisms of action of antireflux surgery: theory and fact. *World J Surg* 1992; 16: 320-325 [PMID: 1561817 DOI: 10.1007/BF02071540]
- 4 Hill LD, Kozarek RA, Kraemer SJ, Aye RW, Mercer CD, Low DE, Pope CE 2nd. The gastroesophageal flap valve: in vitro and in vivo observations. *Gastrointest Endosc* 1996; 44: 541-547 [PMID: 8934159 DOI: 10.1016/s0016-5107(96)70006-8]
- 5 Kim GH, Song GA, Kim TO, Jo HJ, Kim DH, Heo J, Cho M, Kang DH. Endoscopic grading of gastroesophageal flap valve and atrophic gastritis is helpful to predict gastroesophageal reflux. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 208-214 [PMID: 18289353 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2007.05038.x]
- 6 Kim JH, Hwang JK, Kim J, Lee SD, Lee BJ, Kim JS, Bak YT. Endoscopic findings around the gastroesophageal junction: an experience from a tertiary hospital in Korea. *Korean J Intern Med* 2008; 23: 127-133 [PMID: 18787365 DOI: 10.3904/kjim.2008.23.3.127]
- 7 杨冰冰, 李帮库. 内镜下胃食管瓣分级的临床应用价值研究. *安徽医药* 2011; 15: 1114-1116
- 8 Xie C, Li Y, Zhang N, Xiong L, Chen M, Xiao Y. Gastroesophageal flap valve reflected EGJ morphology and correlated to acid reflux. *BMC Gastroenterol* 2017; 17: 118 [PMID: 29166876 DOI: 10.1186/s12876-017-0693-7]
- 9 田书瑞, 胡志伟, 吴继敏, 汪忠镐, 刘建军. 胃食管瓣分级与胃食管反流病的相关性. *中华消化杂志* 2019; 39: 257-260
- 10 曹海明, 李昌平. 超声造影诊断胃食管反流病的研究进展. *现代临床医学* 2022; 48: 458-460
- 11 Seltman AK, Kahrilas PJ, Chang EY, Mori M, Hunter JG, Jobe BA. Endoscopic measurement of cardia circumference as an indicator of GERD. *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 22-31 [PMID: 16377311 DOI: 10.1016/j.gie.2005.07.030]
- 12 Kaneyama H, Kaise M, Arakawa H, Arai Y, Kanazawa K, Tajiri H. Gastroesophageal flap valve status distinguishes clinical phenotypes of large hiatal hernia. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 6010-6015 [PMID: 21157978 DOI: 10.3748/wjg.v16.i47.6010]
- 13 Chen D, Tian S, Hu Z, Wu J. Cardia Laxity under Retroflexed Endoscopy Is a Reflection of Esophageal Hiatus Enlargement. *Gastroenterol Res Pract* 2020; 2020: 9180167 [PMID: 32508915 DOI: 10.1155/2020/9180167]
- 14 Wang Q, Lu J, Sui Y, Fan J, Ren J, Wang Z, Chen X. Predicting reflux symptom recurrence: The impact of gastroesophageal junction indicators and body mass index among outpatients. *Exp Ther Med* 2023; 26: 351 [PMID: 37324506 DOI: 10.3892/etm.2023.12050]
- 15 田书瑞, 战秀岚, 刘建军, 汪忠镐, 吴继敏. 胃镜在诊断食管裂孔疝中的新价值. *中华消化杂志* 2024; 44: 296-301

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



# 高脂血症性胰腺炎患者外周血C肽、IL-6及HBP与肺损伤的相关性探讨

陈园, 汤武亨, 曹春宇, 徐乾超

陈园, 汤武亨, 曹春宇, 徐乾超, 舟山市第三人民医院(舟山市妇女儿童医院)消化内科 浙江省舟山市 316000

陈园, 主治中医师, 研究方向为消化内科.

**作者贡献分布:** 陈园负责研究课题的设计、研究过程的观察、数据的统计学分析以及文章的撰写; 汤武亨, 曹春宇, 徐乾超负责仪器的操作、试剂耗材的准备等.

**通讯作者:** 陈园, 主治中医师, 316000, 浙江省舟山市定海区人民北路238号, 舟山市第三人民医院(舟山市妇女儿童医院). chenyan202406@163.com

收稿日期: 2024-06-11

修回日期: 2024-07-02

接受日期: 2024-07-19

在线出版日期: 2024-08-28

## Correlation of peripheral blood C-peptide, interleutin-6, and heparin-binding protein with lung injury in patients with hyperlipidemic pancreatitis

Yuan Chen, Wu-Heng Tang, Chun-Yu Cao, Qian-Chao Xu

Yuan Chen, Wu-Heng Tang, Chun-Yu Cao, Qian-Chao Xu, Department of Gastroenterology, The Third People's Hospital, Zhoushan 316000, Zhejiang Province, China

**Corresponding author:** Yuan Chen, Chief Doctor, Department of Gastroenterology, The Third People's Hospital, No. 238 North Renmin Road, Dinghai District, Zhoushan 316000, Zhejiang Province, China. chenyan202406@163.com

Received: 2024-06-11

Revised: 2024-07-02

Accepted: 2024-07-19

Published online: 2024-08-28

## Abstract

### BACKGROUND

Peripheral blood C-peptide, interleutin-6 (IL-6), and heparin-

binding protein (HBP) may be related to the occurrence of lung injury and are of great value in predicting lung damage in patients with hyperlipidemia acute pancreatitis (HLAP).

### AIM

To investigate the correlation of peripheral blood C-peptide, IL-6, and HBP with lung injury in patients with HLAP.

### METHODS

A total of 150 patients with HLAP hospitalized in our hospital from April 2019 to March 2023 were selected and divided into either a lung injury group ( $n = 56$ ) or a non-lung injury group ( $n = 94$ ) according to whether they had lung injury during hospitalization. Baseline data and peripheral blood C-peptide, IL-6, and HBP levels were compared between the two groups, and the correlation of peripheral blood C-peptide, IL-6, and HBP levels with disease score was assessed by Pearson correlation analysis. Logistic regression analysis was performed to identify the influencing factors of lung injury in HLAP patients. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was conducted to evaluate the predictive value of peripheral blood C-peptide, IL-6, and HBP levels for lung injury in patients with HLAP.

### RESULTS

Age, body mass index (BMI), amount of pleural effusion, Acute Physiological and Chronic Health Evaluation System II (APACHE II) score, modified CT Severity Index (MCTSI) score, and Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score were significantly higher in the lung injury group than in the non-lung injury group, and the time from onset to hospital admission was longer in the lung injury group than in the non-lung injury group ( $P < 0.05$ ). The levels of C-peptide in peripheral blood were lower in the lung injury group than in the non-lung injury group, while the levels of IL-6 and HBP were higher in the lung injury group than in the non-lung injury group ( $P < 0.05$ ). Pearson correlation

analysis showed that peripheral blood C-peptide levels were negatively correlated with APACHE II, MCTSI, and SOFA scores ( $P < 0.05$ ). IL-6 and HBP levels were positively correlated with APACHE II, MCTSI, and SOFA scores ( $P < 0.05$ ). Logistic regression analysis showed that BMI, triglycerides, and peripheral blood C-peptide, IL-6, and HBP levels were all independent influencing factors for lung injury in HLAP patients ( $P < 0.05$ ). ROC curve analysis showed that the AUC value of the combined peripheral blood C-peptide, IL-6, and HBP levels in predicting lung injury in HLAP patients was 0.906, which was significantly higher than that of each index alone, with a sensitivity and specificity of 89.29% and 81.91%, respectively, suggesting that the prediction efficacy of combining the three indexes was better than that of each index alone.

## CONCLUSION

The levels of C-peptide, IL-6, and HBP in peripheral blood of patients with HLAP are related to the occurrence of lung injury. Clinical detection of these indexes can provide a reference for the prediction of lung injury in patients with HLAP.

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

**Key Words:** Hyperlipidemic pancreatitis; Lung injury; C-peptide; Interleukin-6; Heparin-binding protein

**Citation:** Chen Y, Tang WH, Cao CY, Xu QC. Correlation of peripheral blood C-peptide, interleukin-6, and heparin-binding protein with lung injury in patients with hyperlipidemic pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2024; 32(8): 584-590

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i8/584.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i8.584>

## 摘要

### 背景

外周血C肽、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)及肝素结合蛋白(heparin-binding protein, HBP)可能与肺损伤发生有关,对预测高脂血症性胰腺炎(hyperlipidemia acute pancreatitis, HLAP)患者肺损伤可能具有重要价值。

### 目的

探究HLAP患者外周血C肽、IL-6、HBP与肺损伤的相关性。

### 方法

选取2019-04/2023-03舟山市第三人民医院150例HLAP患者,根据患者住院期间是否发生肺损伤分为肺损伤组( $n = 56$ )与非肺损伤组( $n = 94$ )。比较两组基线资料、外周血C肽、IL-6及HBP水平, Pearson相关性分析外周血C肽、IL-6及HBP水平与病情评分的相关性; Logistic回归分析HLAP患者肺损伤的影响因素; 受

试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评价外周血C肽、IL-6及HBP水平对HLAP患者肺损伤的预测价值。

## 结果

肺损伤组年龄、胸腔积液所占比例、甘油三酯、慢性健康评价系统II(Acute Physiological and Chronic Health Evaluation System II, APACHE II)评分、BMI、改良CT严重指数(Modified CT Severity Index, MCTSI)评分及序贯器官衰竭评估(Sequential Organ Failure Assessment, SOFA)评分高于非肺损伤组( $P < 0.05$ ); 肺损伤组外周血C肽水平低于非肺损伤组, IL-6、HBP水平高于非肺损伤组( $P < 0.05$ ); Pearson相关性分析可知, 外周血C肽水平与急性生理与APACHE II、MCTSI评分、SOFA呈负相关( $P < 0.05$ ), IL-6、HBP水平与APACHE II评分、MCTSI评分、SOFA评分呈正相关( $P < 0.05$ ); Logistic回归显示, BMI、三酰甘油、外周血C肽、IL-6及HBP水平均为HLAP患者肺损伤的独立影响因素( $P < 0.05$ ); ROC曲线显示, 外周血C肽、IL-6及HBP水平联合预测HLAP患者肺损伤的曲线下面积为0.906, 明显高于各指标单独预测, 且敏感度、特异度分别为89.29%、81.91%, 提示联合预测效能优于各指标单独预测效能。

## 结论

HLAP患者外周血C肽、IL-6及HBP水平与肺损伤发生有关, 临床检测三者水平, 可为HLAP患者肺损伤预测提供参考依据。

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

**关键词:** 高脂血症性胰腺炎; 肺损伤; C肽; 白细胞介素-6; 肝素结合蛋白

**核心提要:** 高脂血症性胰腺炎(hyperlipidemia acute pancreatitis, HLAP)患者外周血C肽、白细胞介素-6及肝素结合蛋白水平与肺损伤发生有关, 临床检测三者水平, 可实现HLAP患者肺损伤早期预测, 从而能指导临床治疗。

**文献来源:** 陈园, 汤武亨, 曹春宇, 徐乾超. 高脂血症性胰腺炎患者外周血C肽、IL-6及HBP与肺损伤的相关性探讨. *世界华人消化杂志* 2024; 32(8): 584-590

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i8/584.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i8.584>

## 0 引言

急性胰腺炎为临床常见急腹症, 在我国年发病率高达5/10万-30/10万人次, 且发病率呈明显增长趋势<sup>[1,2]</sup>。高脂血症性胰腺炎(hyperlipidemia acute pancreatitis, HLAP)为

急性胰腺炎的一种类型, 发病率约占所有急性胰腺炎的12%-38%, 其主要是因血脂升高致使胰腺血供障碍, 继而造成胰腺水肿、出血、坏死的急性胰腺炎<sup>[3-5]</sup>。既往文献指出, 在急性胰腺炎病因中, HLAP危重症患者所占比例更高, 此类患者病情进展迅速, 可导致全身多器官功能障碍, 病死率较高<sup>[6]</sup>。研究表明<sup>[7]</sup>, 以肺水肿为主要表现的肺损伤为HLAP最常见并发症, 也是导致HLAP患者死亡的主要原因。因此, 探讨可准确预测HLAP患者肺损伤的生物学指标尤为关键。HLAP发病后可激活单核细胞、巨噬细胞, 大量释放炎症介质, 如白细胞介素-6(interleutin-6, IL-6)、肝素结合蛋白(heparin-binding protein, HBP)等, 并经炎症级联反应引起全身性炎症反应综合征, 增加器官损伤风险<sup>[8,9]</sup>。此外, 急性胰腺炎患者胰腺受损严重, 胰岛素功能障碍, C肽合成减少, 且与患者疾病转归有关<sup>[10]</sup>。然而现阶段关于HLAP患者外周血C肽、IL-6及HBP与肺损伤的相关性的研究并不常见, 因此, 本研究观察HLAP患者外周血C肽、IL-6及HBP水平, 探讨其与肺损伤的关系, 旨在为临床防治工作提供参考。

## 1 材料和方法

1.1 材料 选取2019-04/2023-03舟山市第三人民医院医院150例HLAP患者, 纳入标准: (1)均符合HLAP诊断标准<sup>[11]</sup>; (2)首次发病, 发病24 h内入院; (3)自愿签署研究同意书, 具有详细完整的临床资料。排除标准: (1)胆石症、酒精等病因引起的急性胰腺炎者; (2)合并胰腺肿瘤或其他部位恶性肿瘤者; (3)伴有原发性循环、呼吸系统疾病者; (4)合并肝肾功能障碍者; (5)伴有其他感染性疾病者; (6)伴有其他消化系统疾病者, 如急性肠梗阻、消化性溃疡急性穿孔等; (7)合并原发性血液或免疫系统疾病者; (8)妊娠期、哺乳期女性。

住院期间, 根据《急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征诊断和治疗指南(2006)》中肺损伤标准<sup>[12]</sup>, 判定HLAP患者是否发生肺损伤, 并据此分为肺损伤组( $n = 56$ )与非肺损伤组( $n = 94$ )。本研究经医学伦理委员会审核批准。

1.2 方法 基线资料收集: 由经过专业培训的临床医师通过病历资料查阅等方式收集150例HLAP患者性别、年龄、吸烟史、BMI、发病至入院时间、胸腔积液、甘油三酯水平、基础疾病、饮酒史、急性生理与慢性健康评价系统II(acute physiology and chronic health evaluation system II, APACHE II)、改良CT严重指数(modified CT severity index, MCTSI)评分、序贯器官衰竭评估(sequential organ failure assessment, SOFA)等。

外周血C肽、IL-6及HBP检测: 150例HLAP患者均于入院时收集5 mL, 低温离心处理(2500 r/min, 4 °C, 10 min), 提取血清储存于-80 °C环境下备用; 以美国雅培公

司提供放射免疫分析试剂盒测定C肽及IL-6水平; 上海西塘生物科技提供酶联免疫吸附试剂盒测定HBP水平, 仪器采用日本Hitachi全自动生化分析仪。

统计学处理 SPSS 28.0统计分析数据, 计量资料用(mean±SD)表示,  $t$ 检验, 计数资料用 $n(\%)$ 表示, 卡方检验; Pearson相关性分析外周血C肽、IL-6及HBP水平与病情评分的相关性; Logistic回归分析HLAP患者肺损伤的影响因素; 受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评价外周血C肽、IL-6及HBP水平对HLAP患者肺损伤的预测价值。行双侧检验, 检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

## 2 结果

2.1 两组基线资料比较 肺损伤组在吸烟史、饮酒史、基础疾病所占比例方面与非肺损伤组比较, 差异无统计学意义; 肺损伤组年龄、BMI、胸腔积液所占比例、甘油三酯、APACHE II评分、MCTSI评分及SOFA评分高于非肺损伤组( $P < 0.05$ )。见表1。

2.2 两组外周血C肽、IL-6及HBP水平比较 肺损伤组外周血C肽水平低于非肺损伤组, IL-6、HBP水平高于非肺损伤组( $P < 0.05$ )。见表2。

2.3 外周血C肽、IL-6及HBP水平与病情评分的相关性 Pearson相关性分析可知, 外周血C肽水平与APACHE II评分、MCTSI评分、SOFA评分呈负相关( $P < 0.05$ ), IL-6、HBP水平与APACHE II评分、MCTSI评分、SOFA评分呈正相关( $P < 0.05$ )。见表3。

2.4 HLAP患者肺损伤影响因素的多因素Logistic回归分析以HLAP患者肺损伤为因变量, 表2和3中差异有统计学意义的因素作为自变量, 对自变量进行多重共线性检验结果显示, 年龄、胸腔积液、APACHE II评分、MCTSI评分、SOFA评分的VIF均 $> 10$ , 提示存在明显多重共线性问题, 予以手动剔除后, 进行Logistic回归分析, 最终得到, BMI、三酰甘油、外周血C肽、IL-6及HBP水平均为HLAP患者肺损伤的独立影响因素( $P < 0.05$ )。见表4。

2.5 外周血C肽、IL-6及HBP水平对HLAP患者肺损伤的预测价值 ROC曲线显示, 外周血C肽、IL-6及HBP水平预测HLAP患者肺损伤的曲线下面积(area under the curve, AUC)值分别为0.792、0.794、0.727, 三者联合预测AUC值为0.906, 明显高于各指标单独预测, 且敏感度、特异度分别为89.29%、81.91%, 提示联合预测效能优于各指标单独预测效能。见表5。

## 3 讨论

HLAP发病机制为血清脂肪微粒堵塞胰腺毛细血管, 胰腺腺泡急性脂肪浸润及胰脂肪酶诱导游离脂肪酸产生,

表 1 两组基线资料比较[n(%)]/(mean ± SD)

基线资料	肺损伤组(n = 56)	非肺损伤组(n = 94)	t/χ <sup>2</sup> 值	P值
性别				
男	31(55.36)	49(52.13)	0.147	0.701
女	25(44.64)	45(47.87)		
年龄(岁)	52.69 ± 12.33	44.87 ± 10.96 <sup>b</sup>	4.032	<0.001
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	24.24 ± 2.89	21.87 ± 2.05 <sup>b</sup>	5.858	<0.001
发病至入院时间(h)	12.57 ± 2.31	11.84 ± 3.02	1.557	0.122
吸烟史	17(30.36)	24(25.53)	0.411	0.521
饮酒史	20(35.71)	31(32.98)	0.117	0.732
基础疾病				
糖尿病	19(33.93)	28(29.79)	0.280	0.597
冠心病	10(17.86)	15(15.96)	0.091	0.763
高血压	15(26.79)	22(23.40)	0.216	0.642
胸腔积液				
有	17(30.36)	13(13.83) <sup>a</sup>	5.991	0.014
无	39(69.64)	81(86.17)		
甘油三酯(mmol/L)	6.17 ± 1.68	4.93 ± 1.45 <sup>b</sup>	4.772	<0.001
病情评分(分)				
APACHE II评分	24.82 ± 2.27	19.82 ± 3.04 <sup>b</sup>	10.659	<0.001
MCTSI评分	6.98 ± 0.25	6.57 ± 0.14 <sup>b</sup>	12.883	<0.001
SOFA评分	3.52 ± 1.15	2.01 ± 0.45 <sup>b</sup>	11.372	<0.001

<sup>a</sup>P<0.05, <sup>b</sup>P<0.01, 与肺损伤组相比. APACHE II: 急性生理与慢性健康评价系统 II; MCTSI: 改良CT严重指数; SOFA: 序贯器官衰竭评估.

表 2 两组外周血C肽、IL-6及HBP水平比较(mean ± SD)

组别	例数	C肽(ng/mL)	IL-6(ng/L)	HBP(ng/mL)
肺损伤组	56	0.65 ± 0.17	40.85 ± 8.94	274.38 ± 54.33
非肺损伤组	94	0.82 ± 0.29 <sup>b</sup>	34.82 ± 6.03 <sup>b</sup>	206.59 ± 33.97 <sup>b</sup>
t值		3.994	4.928	9.408
P值		<0.001	<0.001	<0.001

<sup>b</sup>P<0.01, 与肺损伤组相比. IL-6: 白细胞介素-6; HBP: 肝素结合蛋白.

表 3 外周血C肽、IL-6及HBP水平与病情评分的相关性

指标	APACHE II评分		MCTSI评分		SOFA评分	
	r值	P值	r值	P值	r值	P值
C肽	-0.574	<0.001	-0.592	<0.001	-0.589	<0.001
IL-6	0.602	<0.001	0.614	<0.001	0.607	<0.001
HBP	0.599	<0.001	0.602	<0.001	0.605	<0.001

IL-6: 白细胞介素-6; HBP: 肝素结合蛋白; APACHE II: 急性生理与慢性健康评价系统 II; MCTSI: 改良CT严重指数; SOFA: 序贯器官衰竭评估.

刺激毛细血管, 致使胰腺血供障碍而发生急性炎症<sup>[13,14]</sup>. 急性胰腺炎患者伴有不同程度肺损伤, 尤其是HLAP最常见并发症即为肺损伤<sup>[15,16]</sup>, 既往通常采用APACHE II评分、MCTSI评分、SOFA评分系统性评价急性胰腺炎病情变化, 但其主观性较强, 预测器官损伤效能较差, 因

此, 探索更为有效的客观指标预测HLAP患者肺损伤风险具有重要意义.

C肽作为胰岛β细胞分泌物, 其与胰岛素有一个共同前体—胰岛素原, 胰岛素原裂解产生的C肽与胰岛素具有等分子关系<sup>[17]</sup>, 因此, 测定C肽浓度可反映胰岛素

表 4 HLAP患者肺损伤影响因素的多因素Logistic回归分析

变量	$\beta$	S.E.	Wald $\chi^2$	OR	95%CI	P
BMI	0.471	0.180	6.849	1.602	1.257-2.041	<0.001
三酰甘油	0.583	0.211	7.633	1.791	1.332-2.409	<0.001
C肽	-0.100	0.042	5.646	0.905	0.824-0.994	<0.001
IL-6	0.460	0.178	6.672	1.584	1.246-2.013	<0.001
HBP	0.510	0.193	6.986	1.665	1.309-2.119	<0.001

HLAP: 高脂血症性胰腺炎; IL-6: 白细胞介素-6; HBP: 肝素结合蛋白。

表 5 外周血C肽、IL-6及HBP水平对HLAP患者肺损伤的预测价值

指标	AUC(95%CI)	Z统计	截断值	敏感度	特异度	P值
C肽(ng/mL)	0.792(0.718-0.854)	8.146	0.88	75.00%	73.40%	<0.001
IL-6(ng/L)	0.794(0.721-0.856)	7.239	37.36	66.07%	85.11%	<0.001
HBP(ng/mL)	0.727(0.649-0.797)	5.197	254.75	66.07%	73.40%	<0.001
联合预测	0.906(0.847-0.947)	17.417	-	89.29%	81.91%	<0.001

HLAP: 高脂血症性胰腺炎; IL-6: 白细胞介素-6; HBP: 肝素结合蛋白; AUC: 曲线下面积。

浓度, 判断胰岛 $\beta$ 细胞功能。由于急性胰腺炎患者胰腺受损严重, 胰岛 $\beta$ 细胞功能障碍, 胰岛素原合成减少, C肽及胰岛素生成同步减少<sup>[18]</sup>。本研究中, 外周血C肽水平与APACHE II评分、MCTSI评分、SOFA评分呈负相关( $P<0.05$ ), 充分说明HLAP患者外周血C肽水平与病情程度有关, 提示外周血C肽水平越低, 胰岛素原合成越少, 病情越严重。此外, 本研究中肺损伤组外周血C肽水平低于非肺损伤组, 且外周血C肽为HLAP患者肺损伤发生独立影响因素。过少的C肽水平与胰腺受损有关, 其水平越低, 胰腺受损越严重, 进而激活机体炎症级联反应, 诱发全身炎症反应综合征, 增加肺损伤在内的多器官功能障碍风险。ROC曲线显示, 在HLAP患者肺损伤预测中, 外周血C肽表现出较良好预测效能, 有助于指导临床防治工作的顺利开展。

肺水肿为HLAP患者肺损伤的主要病理特征之一, 主要是因肺损伤过程中机体多种炎症细胞及因子参与肺部炎症反应, 严重损伤肺部毛细血管内皮, 致使血管内液体外漏至肺间质或肺泡引发<sup>[19-21]</sup>, 因此, 炎症细胞因子研究是HLAP患者肺损伤发病机制的重要研究方向之一。IL-6作为单核巨噬细胞、淋巴细胞、中性粒细胞等分泌的细胞因子, 是炎症反应细胞分泌最常见因子之一, 生物学功能较为多样, 目前已有大量研究指出, IL-6可作为炎症反应早期因子, 诱导其炎症因子的合成、分泌, 放大炎症反应<sup>[22,23]</sup>; HBP是一种主要由成熟中性粒细胞分泌的多功能炎症介质, 具有调节单核巨噬及血管内皮细胞功能, 可促进机体炎症反应, 影响血管内皮

通透性改变, 诱导组织水肿及血管渗漏<sup>[24,25]</sup>。既往已有研究表明<sup>[26,27]</sup>, 急性胰腺炎患者外周血IL-6、HBP水平与炎症反应、病情程度有关。本研究中IL-6、HBP水平与APACHE II评分、MCTSI评分、SOFA评分呈正相关( $P<0.05$ )这一结果与之相符, 证实IL-6、HBP水平可评价HLAP患者病情程度。有研究指出, 15%-60%的重症急性胰腺炎患者伴有不同程度肺损伤<sup>[28]</sup>, 由此说明, 病情程度与急性胰腺炎患者肺损伤发生密切相关。因此, 本研究推测IL-6、HBP水平不仅与HLAP患者病情程度有关, 同时可能参与该病患者肺损伤发生。Logistic回归分析显示, 外周血IL-6及HBP水平均为HLAP患者肺损伤影响因素, 可作为肺损伤的独立预测因素, ROC曲线显示, IL-6、HBP水平预测HLAP患者肺损伤的AUC值均在0.7以上, 证实二者在HLAP患者肺损伤预测中均具有良好的预测效能。

此外, 本研究进一步采用外周血C肽、IL-6及HBP水平联合预测HLAP患者肺损伤, 结果发现三者联合预测HLAP患者肺损伤的AUC值高达0.906, 明显高于各指标单独预测, 敏感度、特异度分别为89.29%、81.91%, 提示外周血C肽、IL-6及HBP水平联合预测在保证特异度的同时, 进一步提高预测敏感度, 预测效能良好, 临床同时检测三者水平可为HLAP患者肺损伤风险预测提供有力支持。

#### 4 结论

综上所述, HLAP患者外周血C肽、IL-6及HBP水平与肺

损伤发生有关, 临床检测三者水平, 可为HLAP患者肺损伤预测提供参考依据. 但本研究存在一定局限性: (1)单中心小样本研究; (2)外周血指标检测时间点单一, 一定程度上限制了研究结果的泛化, 有待临床进一步完善.

## 文章亮点

### 实验背景

高脂血症性胰腺炎(hyperlipidemia acute pancreatitis, HLAP)能够造成多器官的损伤, 肺损伤为最常见并发症. 因此, 及时有效发现肺损伤, 采取积极有效的及早治疗尤为关键.

### 实验动机

外周血C肽、白细胞介素-6(interleutin-6, IL-6)及肝素结合蛋白(heparin-binding protein, HBP)作为HLAP中常见的炎症因子在肺损伤中也会发生一定的变化, 血清水平的变化为肺损伤的早期发现具有重要临床意义.

### 实验目标

观察探讨HLAP患者中外周血C肽、IL-6和HBP在血液中的水平与肺损伤的相关性, 以期HLAP并发肺损伤患者早发现、早确诊、早治疗, 减少HLAP患者并发肺损伤造成的痛苦.

### 实验方法

通过对比2组有无肺损伤患者血清中的外周血C肽、IL-6及HBP含量, Pearson相关性分析外周血C肽、IL-6及HBP水平与病情评分的相关性, Logistic回归分析HLAP患者肺损伤的影响因素.

### 实验结果

外周血C肽、IL-6、HBP水平与慢性健康评价系统II评分、改良CT严重指数评分、序贯器官衰竭评估评分均相关. BMI、三酰甘油、外周血C肽、IL-6及HBP水平均为HLAP患者肺损伤的独立影响因素. 三者联合预测的敏感度、特异度明显高于各指标单独预测.

### 实验结论

HLAP患者外周血C肽、IL-6及HBP水平与肺损伤发生有一定的相关性, 三者联合预测患者肺损伤的灵敏性和准确性更高.

### 展望前景

外周血C肽、IL-6及HBP水平对于HLAP患者肺损伤的监测具有重要的临床价值, 但是, 本研究仍具有样本量以单中心为主, 外周血指标检测时间点单一等问题, 接

下来研究将进一步扩充样本来源, 增加对不同程度患者进行多点检测等.

## 5 参考文献

- Lei Y, Tang L, Liu S, Hu S, Wu L, Liu Y, Yang M, Huang S, Tang X, Tang T, Zhao X, Vlodavsky I, Zeng S, Tang B, Yang S. Parabacteroides produces acetate to alleviate heparanase-exacerbated acute pancreatitis through reducing neutrophil infiltration. *Microbiome* 2021; 9: 115 [PMID: 34016163 DOI: 10.1186/s40168-021-01065-2]
- 宋微, 李虹怡, 吕洪波. 血清miR-21-3p、IL-18水平对重症急性胰腺炎患者急性肾损伤的预测价值. *山东医药* 2022; 62: 20-24 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2022.01.005]
- Wang L, Xu T, Wang R, Wang X, Wu D. Hypertriglyceridemia Acute Pancreatitis: Animal Experiment Research. *Dig Dis Sci* 2022; 67: 761-772 [PMID: 33939144 DOI: 10.11007/s10620-021-06928-0]
- Yu X. High-Fat Diet, Hypertriglyceridemia, Hyperlipidemic Acute Pancreatitis: Don't Forget Novel Coronavirus-Induced Acute Pancreatitis. *Nutr Clin Pract* 2021; 36: 497 [PMID: 33624378 DOI: 10.1002/ncp.10627]
- Wu Z, Wang X, Jiang X. Study on the Mechanism of Probuocol Nanosuspension on Hyperlipidemic Pancreatitis and Regulation of Blood Lipid Function. *J Nanosci Nanotechnol* 2021; 21: 1286-1292 [PMID: 33183474 DOI: 10.1166/jnn.2021.18663]
- 蒋梦萍, 李秀芬, 邬宇美, 尉秀清. 高脂血症性急性胰腺炎患者血清miR-372、PTEN水平变化及其意义. *山东医药* 2023; 63: 9-13 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2023.19.003]
- 陈飞, 林小吉, 杨鲸蓉, 李毅鸣, 赵文龙, 廖达林. 脂蛋白脂肪酶基因敲除对急性高脂血症性胰腺炎所致肺损伤的影响及其机制研究. *现代生物医学进展* 2022; 22: 2841-2845 [DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.15.008]
- Molnár G, Gyarmathy VA, Zádori N, Hegyi P, Kanizsai P. Severe Hypertriglyceridemia-Induced Acute Pancreatitis. *Case Rep Gastroenterol* 2021; 15: 218-224 [PMID: 33790708 DOI: 10.1159/000511017]
- Dai J, Jiang M, Hu Y, Xiao J, Hu B, Xu J, Han X, Shen S, Li B, Wu Z, He Y, Ren Y, Wen L, Wang X, Hu G. Dysregulated SREBP1c/miR-153 signaling induced by hypertriglyceridemia worsens acute pancreatitis and delays tissue repair. *JCI Insight* 2021; 6 [PMID: 33491670 DOI: 10.1172/jci.insight.138584]
- 韩芸. 卡托普利对急性胰腺炎患者血小板相关指标及消化功能的影响. *广西医科大学学报* 2017; 34: 1310-1313 [DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2017.09.014]
- 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 急性胰腺炎诊治指南(2014). *中华外科杂志* 2015; 53: 50-53 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2015.01.012]
- 中华医学会重症医学分会. 急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征诊断和治疗指南(2006). *中华急诊医学杂志* 2007; 16: 343-349 [DOI: 10.3760/j.issn.1671-0282.2007.04.002]
- Park H, Kim MS, Kim J, Lee SM, Cho SY, Yoo EG, Jin DK. Hypertriglyceridemia with acute pancreatitis in a 14-year-old girl with diabetic ketoacidosis. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2022; 27: 73-77 [PMID: 34015902 DOI: 10.6065/apem.2040250.125]
- Thong VD, Mong Trinh NT, Phat HT. Factors associated with the severity of hypertriglyceridemia induced acute pancreatitis. *Medicine (Baltimore)* 2021; 100: e25983 [PMID: 34032712 DOI: 10.1097/MD.00000000000025983]
- 田军, 徐萍. 胱天蛋白酶募集域蛋白9在大鼠急性胰腺炎相关肺损伤中的作用及其机制. *中华实验外科杂志* 2022; 39: 35-40 [DOI: 10.3760/cma.j.cn421213-20211106-00849]
- 张青玉, 郭莲怡, 刘宝海. 加味清胰汤联合血液灌流治疗高脂血症性重症急性胰腺炎并发肺损伤的疗效. *中国老年学杂志* 2022; 42: 1389-1391 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2022.06.033]
- Carr ALJ, Inshaw JRJ, Flaxman CS, Leete P, Wyatt RC, Russell LA, Palmer M, Prasolov D, Worthington T, Hull B, Wicker LS,

Dunger DB, Oram RA, Morgan NG, Todd JA, Richardson SJ, Besser REJ. Circulating C-Peptide Levels in Living Children and Young People and Pancreatic  $\beta$ -Cell Loss in Pancreas Donors Across Type 1 Diabetes Disease Duration. *Diabetes* 2022; 71: 1591-1596 [PMID: 35499624 DOI: 10.2337/db22-0097]

18 Marić N, Mačković M, Bakula M, Mucić K, Udiljak N, Marušić M. Hypertriglyceridemia-induced pancreatitis treated with continuous insulin infusion-Case series. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2022; 96: 139-143 [PMID: 34263462 DOI: 10.1111/cen.14554]

19 Zhang XX, Wang HY, Yang XF, Lin ZQ, Shi N, Chen CJ, Yao LB, Yang XM, Guo J, Xia Q, Xue P. Alleviation of acute pancreatitis-associated lung injury by inhibiting the p38 mitogen-activated protein kinase pathway in pulmonary microvascular endothelial cells. *World J Gastroenterol* 2021; 27: 2141-2159 [PMID: 34025070 DOI: 10.3748/wjg.v27.i18.2141]

20 Tang Y, Kong J, Zhou B, Wang X, Liu X, Wang Y, Zhu S. Mesenteric Lymph Duct Ligation Alleviates Acute Lung Injury Caused by Severe Acute Pancreatitis Through Inhibition of High Mobility Group Box 1-Induced Inflammation in Rats. *Dig Dis Sci* 2021; 66: 4344-4353 [PMID: 33433807 DOI: 10.1007/s10620-020-06801-6]

21 Xu C, Luo Y, Ntim M, Quan W, Li Z, Xu Q, Jiang L, Zhang J, Shang D, Li L, Zhang G, Chen H. Effect of emodin on long non-coding RNA-mRNA networks in rats with severe acute pancreatitis-induced acute lung injury. *J Cell Mol Med* 2021; 25: 1851-1866 [PMID: 33438315 DOI: 10.1111/jcmm.15525]

22 Piao X, Zou Y, Sui X, Liu B, Meng F, Li S, Zhang Q, Ma C, Wu T. Hydrostatin-SN10 Ameliorates Pancreatitis-Induced Lung Injury by Affecting IL-6-Induced JAK2/STAT3-Associated Inflammation and Oxidative Stress. *Oxid Med Cell Longev* 2019; 2019: 9659757 [PMID: 31827715 DOI: 10.1155/2021/8541783]

23 周斌, 万少兵, 王璵, 余平, 典万康, 周莹, 周琴. IL-6通过调控JAK2/STAT3信号通路减轻急性肺损伤的机制研究. *浙江医学* 2024; 46: 131-138 [DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.2024.46.2.2023-1434]

24 张媛, 努尔比叶·普拉提, 卞辉. 老年肺部感染患者血清HBP、IL-6、pro-ADM水平变化及鉴别病原菌类型的ROC分析. *河北医药* 2023; 45: 357-360 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2023.03.008]

25 Fisher J, Russell JA, Bentzer P, Parsons D, Secchia S, Mörgelin M, Walley KR, Boyd JH, Linder A. Heparin-Binding Protein (HBP): A Causative Marker and Potential Target for Heparin Treatment of Human Sepsis-Induced Acute Kidney Injury. *Shock* 2017; 48: 313-320 [PMID: 28319494 DOI: 10.1097/SHK.0000000000000862]

26 张友华, 蔡天斌, 吕光宇. 外周血CD64感染指数和IL-6水平联合检测对急性重症胰腺炎的预后评估价值. *热带医学杂志* 2023; 23: 1095-1098, 1165 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-3619.2023.08.013]

27 苏岚. 血清HBP、PCT和HNL水平对重症急性胰腺炎患者感染及预后的预测价值. *标记免疫分析与临床* 2021; 28: 1392-1396 [DOI: 10.11748/bjmy.issn.1006-1703.2021.08.029]

28 朱惠云, 宋英晓, 孔祥毓, 杜奕奇. 微小RNA-216a在急性胰腺炎并发肺损伤患者中的表达水平及其对内皮细胞通透性的影响. *中华胰腺病杂志* 2020; 20: 250-253 [DOI: 10.3760/cma.j.cn115667-20200701-00104]

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。

## 2型糖尿病并发胃肠动力障碍现状及风险预测模型建立和效果评价

李定中, 丁佳, 范剑波

李定中, 丁佳, 范剑波, 宁波市镇海龙赛医院内分泌科 浙江省宁波市 315200

李定中, 主治医师, 研究方向为内分泌。

**作者贡献分布:** 李定中负责撰写文章; 丁佳负责做文章的部分修改; 范剑波负责资料收集。

**通讯作者:** 李定中, 主治医师, 315200, 浙江省宁波市镇海区招宝山街道城关胜利路356号, 宁波市镇海龙赛医院内分泌科. lidingzhong0528@163.com

收稿日期: 2024-05-29

修回日期: 2024-06-29

接受日期: 2024-07-30

在线出版日期: 2024-08-28

### Establishment of a risk prediction model for gastrointestinal motility disorder in patients with type 2 diabetes mellitus

Ding-Zhong Li, Jia Ding, Jian-Bo Fan

Ding-Zhong Li, Jia Ding, Jian-Bo Fan, Department of Endocrinology, Ningbo Town Hailongsai Hospital, Ningbo 315200, Zhejiang Province, China

**Corresponding author:** Ding-Zhong Li, Attending Physician, Department of Endocrinology, Ningbo Town Hailongsai Hospital, No. 356 Shengli Road, Chengguan, Zhaobaoshan Street, Zhenhai District, Ningbo 315200, Zhejiang Province, China. lidingzhong0528@163.com

Received: 2024-05-29

Revised: 2024-06-29

Accepted: 2024-07-30

Published online: 2024-08-28

### Abstract

#### BACKGROUND

Gastrointestinal motility disorder is a common complication

of diabetes, which often leads to gastroparesis and decreased intestinal motility as the disease progresses, affecting gastrointestinal digestion and absorption and aggravating metabolic disorders. Currently, there is a lack of research on the risk factors for gastrointestinal motility disorder in diabetic patients, making it difficult to provide guidance for its clinical diagnosis and early prevention and control.

#### AIM

To observe the incidence of gastrointestinal motility disorder in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM), and construct a risk prediction model for gastrointestinal motility disorder to provide guidance for its clinical prevention and control.

#### METHODS

A total of 468 patients with T2DM admitted to our hospital from October 2022 to April 2023 were selected to analyze the incidence of gastrointestinal motility disorder. Logistic regression analysis was used to identify the influencing factors of gastrointestinal motility disorder in T2DM patients. A nomogram prediction model for gastrointestinal motility disorder was established, and the clinical utility of the model was evaluated using receiver operating characteristic (ROC) curve analysis, calibration curve analysis, and decision curve analysis (DCA).

#### RESULTS

In 468 patients with T2DM, the incidence of gastrointestinal motility disorders was 44.84%. Decreased gastric motility (odds ratio [OR] = 4.553,  $P < 0.05$ ), retinopathy (OR = 4.676,  $P < 0.05$ ), peripheral neuropathy (OR = 3.652,  $P < 0.05$ ), fasting plasma glucose (FPG) (OR = 5.775,  $P < 0.05$ ), 2-hour postprandial glucose (2hPG) (OR = 3.627,  $P < 0.05$ ), hemoglobin A1c (HbA1c) (OR = 5.792,  $P < 0.05$ ), gastrointestinal symptom rating scale (GSRS) score (OR = 3.939,  $P < 0.05$ ), Hamilton Depression Scale (HAMD) score (OR = 3.545,  $P < 0.05$ ), Hamilton Anxiety Scale (HAMA)

score (OR = 4.108,  $P < 0.05$ ), diabetes duration (OR = 6.384,  $P < 0.05$ ), and body mass index (BMI) (OR = 3.809,  $P < 0.05$ ) were identified to be independent risk factors for gastrointestinal motility disorders in patients with T2DM. ROC curve analysis showed that the sensitivity and specificity of the nomogram model for predicting gastrointestinal motility disorder in patients with T2DM were 82.36% and 96.47%, respectively. Calibration curve analysis and DCA suggested that the predicted probability values of the nomogram model and the actual values were basically linearly correlated, and the actual curve was basically coincident with the ideal curve. The nomogram had good clinical applicability in predicting gastrointestinal motility disorders in patients with T2DM.

### CONCLUSION

Patients with T2DM are at risk of gastrointestinal motility disorder, and factors such as decreased gastric motility, retinopathy, peripheral neuropathy, FPG, 2hPG, HbA1c, GSRS score, HAMD score, HAMA score, diabetes duration, and BMI are risk factors for gastrointestinal motility disorder in patients with T2DM. The predictive model constructed in this study can help screen and identify high-risk populations, providing guidance for the clinical prevention and intervention of gastrointestinal motility disorder in patients with T2DM.

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

**Key Words:** Gastrointestinal motility disorder; Type 2 diabetes; Nomogram; Risk prediction

**Citation:** Li DZ, Ding J, Fan JB. Establishment of a risk prediction model for gastrointestinal motility disorder in patients with type 2 diabetes mellitus. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2024; 32(8): 591-599  
**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i8/591.htm>  
**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i8.591>

### 摘要

#### 背景

胃肠动力障碍是糖尿病常见并发症, 随病情进展, 极易引发胃轻瘫、肠动力下降, 影响胃肠道消化吸收, 加重代谢紊乱。目前, 临床缺乏对糖尿病人群胃肠动力障碍风险因素的研究, 难以对临床诊断及早期防控提供指导意见。

#### 目的

观察2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者胃肠动力障碍发生情况, 进一步构建风险预测模型, 为临床防控提供指导。

#### 方法

选取2022-10/2023-04我院T2DM患者468例, 统计胃肠

动力障碍发生情况, Logistic回归分析T2DM发生胃肠动力障碍的影响因素, 进一步建立列线图预测模型, 采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线、校准曲线及决策曲线(decision curve analysis, DCA)评价列线图预测模型的临床效用。

### 结果

468例T2DM患者, 胃肠动力障碍发生率为44.84%; 胃动力过缓(OR = 4.553,  $P < 0.05$ )、视网膜病变(OR = 4.676,  $P < 0.05$ )、周围神经病变(OR = 3.652,  $P < 0.05$ )、空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)(OR = 5.775,  $P < 0.05$ )、餐后2h血糖(2h postprandial glucose, 2hPG)(OR = 3.627,  $P < 0.05$ )、糖化血红蛋白(hemoglobin A1c, HbA1c)(OR = 5.792,  $P < 0.05$ )、胃肠道症状评定量表(gastrointestinal symptom rating scale, GSRS)评分(OR = 3.939,  $P < 0.05$ )、汉密尔抑郁量表(Hamilton Depression Scale, HAMD)评分(OR = 3.545,  $P < 0.05$ )、汉密尔顿焦虑量表(Hamilton Anxiety Scale, HAMA)评分(OR = 4.108,  $P < 0.05$ )、糖尿病病程(OR = 6.384,  $P < 0.05$ )、体质质量指数(body mass index, BMI)(OR = 3.809,  $P < 0.05$ )是T2DM患者胃肠动力障碍的独立危险因素; ROC曲线显示列线图模型预测T2DM患者胃肠动力障碍的敏感度、特异度分别为82.36%、96.47%; 校准曲线及DCA提示实际及列线图预测模型预测概率值基本呈线性正相关, 实际曲线与理想曲线基本重合, 且列线图在预测T2DM患者胃肠动力障碍方面具有较好的临床适用性。

### 结论

T2DM患者存在胃肠运动障碍风险, 且胃动力过缓、视网膜病变、周围神经病变、FPG、2hPG、HbA1c、GSRS评分、HAMD评分、HAMA评分、糖尿病病程、BMI等是其影响因素, 临床工作中加强预测模型构建, 可筛选识别高危人群, 为临床防控干预提供指导。

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

**关键词:** 胃肠动力障碍; 2型糖尿病; 列线图; 风险预测

**核心提要:** 对于胃肠动力障碍, 临床研究主要集中于疾病治疗, 对未病先防关注较少。本研究以2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)为研究对象, 通过模型构建进一步探究T2DM患者胃肠动力障碍的风险因素, 以期丰富该版块研究数据, 为临床采取针对性、有侧重点的防控措施提供指导。

**文献来源:** 李定中, 丁佳, 范剑波. 2型糖尿病并发胃肠动力障碍现状及风险预测模型建立和效果评价. *世界华人消化杂志* 2024; 32(8): 591-599

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i8/591.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i8.591>

## 0 引言

胃肠动力障碍是糖尿病常见并发症之一, 长期胃肠功能紊乱会增加患者心理和生理负担, 影响胃肠道消化吸收, 致使药物效价降低, 加重急慢性代谢紊乱<sup>[1]</sup>. 调查显示, 随胃肠动力障碍病情进展, 会发生糖尿病胃轻瘫、结肠及小肠动力降低, 增加治疗难度, 加速病情恶化<sup>[2]</sup>. 近年来, 关于胃肠运动异常临床主要集中于治疗方面的研究<sup>[3,4]</sup>, 较少涉及胃肠动力障碍风险因素的筛选及高危人群的识别, 无法对临床诊断和有效防控提供指导意见. 鉴于这一背景, 本研究以2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者为研究对象, 通过Logistic回归分析及列线图预测模型构建, 进一步探究T2DM患者胃肠动力障碍发生的风险因素, 以期丰富该板块的临床研究数据, 为临床采取具有针对性、有侧重点的防控措施提供指导.

## 1 材料和方法

1.1 材料 选取2022-10/2023-04我院T2DM患者468例, (1)纳入标准: 符合2013年版2型糖尿病防治指南<sup>[5]</sup>, 且T2DM病史至少半年; 年龄>18岁; 意识清晰, 无认知功能障碍, 能积极配合调查及各项检查; 知情同意本研究; (2)排除标准: 妊娠糖尿病、1型糖尿病患者; 胃轻瘫患者; 伴有其他引起胃肠道功能异常疾病者, 如肠道器质性疾病或肠梗阻等; 合并精神系统或神经系统疾病者; 近期使用影响胃排空的降糖药物者; 严重心肝肾疾病患者; 存在消化性溃疡等器质性病变者. 本研究经医院伦理委员会审批.

### 1.2 方法

1.2.1 胃肠动力障碍诊断: 根据《胃肠动力检查手册》<sup>[6]</sup>, 胃电图检查胃半排空时间>95 min, 或者餐后120 min胃排空率<50%, 则判定为胃肠动力障碍.

1.2.2 资料收集: 征得院方及患者同意后, 通过问卷及医院电子病历系统收集患者资料: (1)一般资料调查问卷: 包括年龄、性别、体质量指数(body mass index, BMI)、学历、婚姻状态、吸烟史、饮酒史等; (2)胃肠道症状评定量表(gastrointestinal symptom rating scale, GSRS)<sup>[7]</sup>: 共16个条目, 每项1-7分, 总分16-112分, 评分越高, 胃肠道症状越严重; (3)汉密尔抑郁量表(Hamilton Depression Scale, HAMD)<sup>[8]</sup>、汉密尔顿焦虑量表(Hamilton Anxiety Scale, HAMA)<sup>[9]</sup>: HAMD量表总分0-54分, 评分与抑郁程度成正比, 根据评分可分为无抑郁(<7分)、轻度(7-17分)、中度(18-24分)、重度(>24分); HAMA量表总分0-56分, 评分与焦虑程度成正比, 根据评分可分为无焦虑(<7分)、轻度(7-14分)、中度(15-29分)、重度(>29分). 同时, 通过医院电子病历系统收集患者病情相关资料, 包括糖尿病病程、合并症、有视网膜病变、有无周围神经病

变、空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、餐后2h血糖(2h postprandial glucose, 2hPG)、糖化血红蛋白(hemoglobin A1c, HbA1c)、胃动力等.

1.2.3 调查质量控制: (1)为了避免调查偏倚, 由接受统一培训的内分泌科人员负责问卷调查, 调查期间, 对调查问卷内的若干问题开展回访复查及随机抽查复核工作, 以对比2次调查结果的一致性; (2)采用Epi Data 3.02双人双录, 进行一致性检验; (3)将上述收集的数据录入数据库, 并对原始资料的准确性和完整性进行核实, 纠正错误记录并补填缺漏项.

**统计学处理** 应用SPSS 26.0软件, 计数资料以例数描述,  $\chi^2$ 检验, 计量资料采取Bartlett方差齐性检验与Kolmogorov-Smirnov正态性检验, 正态数据以均数±标准差(mean±SD)表示, 非正态数据以中位数(四分位间距)表示. 若计量资料符合正态性, 则组间比较 $t$ 检验; 若计量资料不符合正态性, 组间比较应用Wilcoxon秩和检验. Logistic回归方程筛选影响因素, 运用R语言绘制列线图预测模型, 采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线、校准曲线及决策曲线(decision curve analysis, DCA)对预测模型的临床效用及预测价值进行评价.  $P<0.05$ 即差异有统计学意义.

## 2 结果

2.1 T2DM患者一般资料描述及胃肠动力障碍发生情况 468例T2DM患者, 共收回填写清晰、完整的有效问卷455份, 即本研究最终纳入样本量为455. 455例T2DM患者中男242例, 女213例, 分别占53.19%、46.81%; 年龄21-79岁, 平均(58.68±8.32)岁; 初中及以下140例, 高中/中专188例, 大专及以上127例, 分别占30.77%、41.32%、27.91%; 胃肠动力正常251例, 胃肠动力障碍204例, 分别占55.16%、44.84%, 见表1.

2.2 T2DM患者胃肠动力障碍的单因素分析 胃肠动力正常和障碍T2DM患者的胃动力过缓、视网膜病变、周围神经病变、FPG、2hPG、HbA1c、GSRS评分、HAMD评分、HAMA评分、糖尿病病程、BMI相比, 有显著差异( $P<0.05$ ), 见表2.

2.3 T2DM患者胃肠动力障碍的多因素分析 经上述分析 $P<0.05$ 的因素有: 胃动力过缓、视网膜病变、周围神经病变、FPG、2hPG、HbA1c、GSRS评分、HAMD评分、HAMA评分、糖尿病病程、BMI, 进行多重共线性诊断, 依据方差膨胀因子, 并结合专业知识选择VIF<3的变量纳入多因素分析, 上述因素VIF均<3不存在共线性问题.

将T2DM患者胃肠动力正常(赋值0)与胃肠动力

表 1 T2DM患者一般资料

资料	例数	构成比(%)
性别		
男	242	53.19
女	213	46.81
年龄(岁)		
<45	98	21.54
45-60	215	47.25
>60	142	31.21
学历		
初中及以下	140	30.77
高中/中专	188	41.32
大专及以上	127	27.91
婚姻状态		
未婚	99	21.76
已婚/离异/丧偶	356	78.24
吸烟史		
有	142	31.21
无	313	68.79
饮酒史		
有	120	26.37
无	335	73.63
胃肠动力		
正常	251	55.16
障碍	204	44.84

T2DM: 2型糖尿病.

障碍(赋值1)作为研究对象, 采用Logistic回归方程分析, 差异有意义的结果如下: 胃动力过缓(OR = 4.553,  $P < 0.05$ )、视网膜病变(OR = 4.676,  $P < 0.05$ )、周围神经病变(OR = 3.652,  $P < 0.05$ )、FPG(OR = 5.775,  $P < 0.05$ )、2hPG(OR = 3.627,  $P < 0.05$ )、HbA1c(OR = 5.792,  $P < 0.05$ )、GSRs评分(OR = 3.939,  $P < 0.05$ )、HAMD评分(OR = 3.545,  $P < 0.05$ )、HAMA评分(OR = 4.108,  $P < 0.05$ )、糖尿病病程(OR = 6.384,  $P < 0.05$ )、BMI(OR = 3.809,  $P < 0.05$ )是T2DM患者胃肠动力障碍的独立危险因素, 见表3.

2.4 列线图预测模型的构建和评价 (1)将Logistic回归方程中筛选出的T2DM患者胃肠动力障碍的影响因素(胃动力过缓、视网膜病变、周围神经病变、FPG、2hPG、HbA1c、GSRs评分、HAMD评分、HAMA评分、糖尿病病程、BMI)纳入列线图预测模型, 通过R3.6.3软件构建并输出胃肠动力障碍的个体化列线图预测模型, 见图1; (2)绘制预测模型预测T2DM患者胃肠动力障碍的ROC曲线, 结果得知, 此模型预测T2DM患者胃肠动力障碍的曲线下面积 = 0.922(95%CI: 0.831-0.984), 预测敏感度、特异度依次为82.36%、96.47%, 见图2; (3)校准曲线: 模型构建组和外部验证组的预测结果和实际

结果保持高度一致, 实际及预测概率值基本呈线性正相关, 实际曲线与理想曲线基本重合, 提示列线图预测模型的校准效果较好, 见图3; (4)DCA曲线: 采用DCA曲线对列线图预测模型的临床效用进行验证, 结果发现, 列线图在预测T2DM患者胃肠动力障碍方面具有较好的临床适用性, 见图4.

### 3 讨论

胃与十二指肠内的压力差是胃排空的直接动力, 研究报告, 胃排空延迟这种胃肠动力障碍是糖尿病常见症状, 主要表现为反流、恶心呕吐、腹痛、腹泻及便秘等<sup>[10]</sup>. 本研究调查显示, 468例T2DM患者中, 胃肠动力障碍发生率为44.84%, 与鲍彩丽等<sup>[11]</sup>学者报道的45%的老年T2DM患者出现胃排空延迟的结果相近. 胃肠动力障碍带来的胃肠道不适不仅会对T2DM患者营养状况造成不良影响, 还会造成血糖水平控制不佳. 研究发现, 胃排空是影响血糖控制水平的重要因素, 延迟可能造成血糖升高, 增加血糖控制不良风险<sup>[12]</sup>. 因此, 筛选识别胃肠动力障碍的高危人群, 及时采取针对性防控措施可能会成为促进血糖控制的重要途径之一.

表 2 模型构建组与外部验证组胃肠动力障碍的单因素分析

资料	正常(n = 251)	障碍(n = 204)	$t/ \chi^2$	P
性别			0.223	0.637
男	136(54.18)	106(51.96)		
女	115(45.82)	98(48.04)		
年龄(岁)			0.910	0.634
<45	50(19.92)	48(23.53)		
45-60	122(48.61)	93(45.59)		
>60	79(31.47)	63(30.88)		
学历			0.676	0.499
初中及以下	81(32.27)	59(28.92)		
高中/中专	102(40.64)	86(42.16)		
大专及以上	68(27.09)	59(28.92)		
婚姻状态			1.005	0.312
未婚	59(23.51)	40(19.61)		
已婚/离异/丧偶	192(76.49)	164(80.39)		
吸烟史			0.294	0.588
有	81(32.27)	61(29.90)		
无	170(67.73)	143(70.10)		
饮酒史			0.468	0.494
有	63(25.10)	57(27.94)		
无	188(74.90)	147(72.06)		
胃动力过缓			33.984	<0.001
是	18(7.17)	56(27.45)		
否	233(92.83)	148(72.55)		
合并症				
高血压	36(14.34)	36(17.65)	0.923	0.337
高脂血症	59(23.51)	41(20.10)	0.762	0.383
冠心病	12(4.78)	14(6.86)	0.905	0.341
视网膜病变			9.404	0.002
有	85(33.86)	98(48.04)		
无	166(66.14)	106(51.96)		
周围神经病变			11.946	<0.001
有	47(18.73)	67(32.84)		
无	204(81.27)	137(67.16)		
FPG(mmol/L)	6.85 ± 1.12	10.11 ± 2.32	19.628	<0.001
2hPG(mmol/L)	9.36 ± 1.08	12.33 ± 1.75	22.190	<0.001
HbA1c(%)	8.49 ± 1.65	9.86 ± 1.16	10.016	<0.001
GSRs评分(分)	23.65 ± 4.38	41.20 ± 7.52	31.060	<0.001
HAMD评分(分)	16.96 ± 3.57	26.33 ± 5.68	21.442	<0.001
HAMA评分(分)	11.87 ± 2.49	19.68 ± 4.46	23.589	<0.001
糖尿病病程(年)	4.59 ± 1.10	8.54 ± 2.37	23.480	<0.001
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	24.36 ± 3.12	26.12 ± 2.85	6.219	<0.001

FPG: 空腹血糖; 2hPG: 餐后2 h血糖; HbA1c: 糖化血红蛋白; GSRs: 胃肠道症状评定量表评分; HAMD: 汉密尔顿抑郁量表; HAMA: 汉密尔顿焦虑量表; BMI: 体质指数。

本研究发现, 胃动力过缓、周围神经病变、视网膜病变、FPG、2hPG、HbA1c、GSRs评分、糖尿病病程、BMI、HAMD评分、HAMA评分等多种因素是T2DM患者发生胃肠动力障碍的影响因素。(1)胃动力过

缓: 胃动力过缓是胃肌肉收缩蠕动力不足的一种表现, 指胃电正常起搏点起搏, 并以顺向向远端传导, 胃动过缓范围处于0.5 cpm-2.4 cpm, 不仅会影响食物消化, 还会造成胃排空延迟, 增加胃肠动力障碍风险<sup>[13]</sup>; (2)周围神

表 3 Logistic回归方程分析参数

因素	赋值说明	S.E.	β	OR	95%CI		Wald $\chi^2$	P
					下限	上限		
常量		2.998	-11.326				23.012	<0.001
胃动力过缓	否 = 0, 是 = 1	0.421	1.516	4.553	1.355	15.302	17.536	<0.001
视网膜病变	无 = 0, 有 = 1	0.253	1.543	4.676	1.642	13.318	24.759	<0.001
周围神经病变	无 = 0, 有 = 1	0.312	1.295	3.652	1.568	8.507	9.467	<0.001
FPG	输入实际值	0.466	1.754	5.775	2.318	14.389	48.041	<0.001
2hPG	输入实际值	0.297	1.288	3.627	1.046	12.574	17.050	<0.001
HbA1c	输入实际值	0.326	1.756	5.792	2.015	16.647	14.207	<0.001
GSRs评分	输入实际值	0.344	1.371	3.939	2.132	7.279	21.310	<0.001
HAMD评分	输入实际值	0.279	1.266	3.545	1.106	11.365	15.073	<0.001
HAMA评分	输入实际值	0.320	1.413	4.108	1.619	10.425	16.872	<0.001
糖尿病病程	输入实际值	0.510	1.854	6.384	2.122	19.207	44.149	<0.001
BMI	输入实际值	0.367	1.337	3.809	1.065	13.625	17.468	<0.001

FPG: 空腹血糖; 2hPG: 餐后2h血糖; HbA1c: 糖化血红蛋白; GSRs: 胃肠道症状评定量表评分; HAMD: 汉密尔抑郁量表; HAMA: 汉密尔顿焦虑量表。

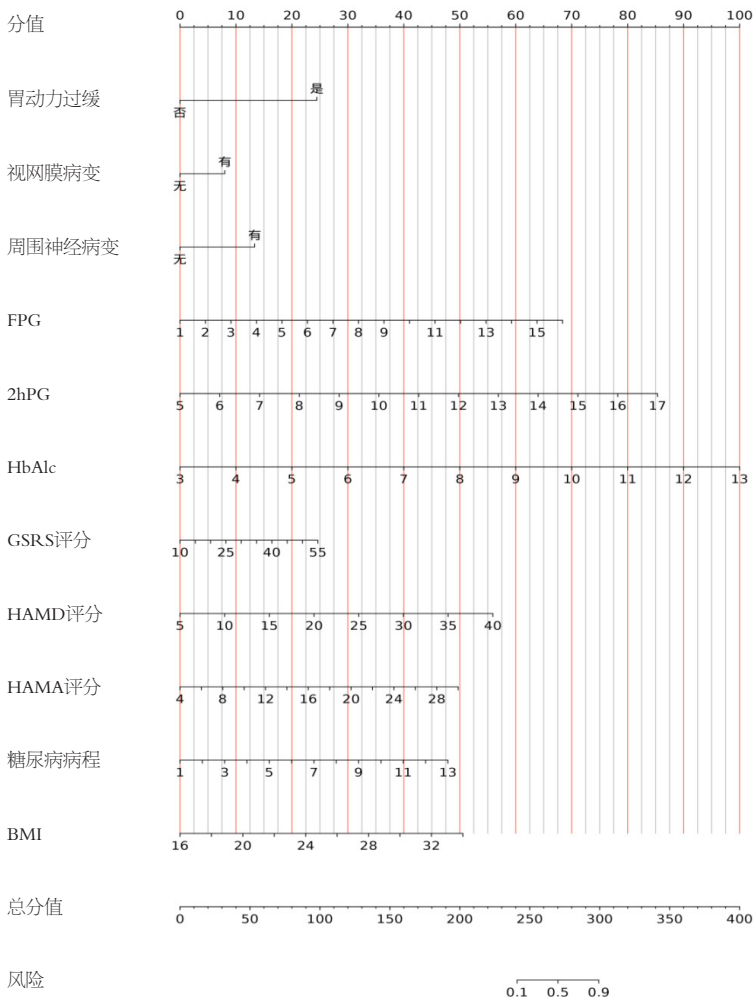


图 1 T2DM患者胃肠动力障碍的列线图预测模型. T2DM: 2型糖尿病; FPG: 空腹血糖; 2hPG: 餐后2h血糖; HbA1c: 糖化血红蛋白; GSRs评分: 胃肠道症状评定量表; HAMD评分: 汉密尔抑郁量表; HAMA评分: 汉密尔顿焦虑量表; BMI: 体质质量指数。

经病变: 以往, 学者文茜等<sup>[4]</sup>发现, 随着周围神经病变病情加重, T2DM患者胃电图异常更加明显, 胃肠动力障碍

不断加重. 本研究发现, 周围神经病变是T2DM患者胃肠动力障碍的独立危险因素, 考虑原因在于, 随周围神经

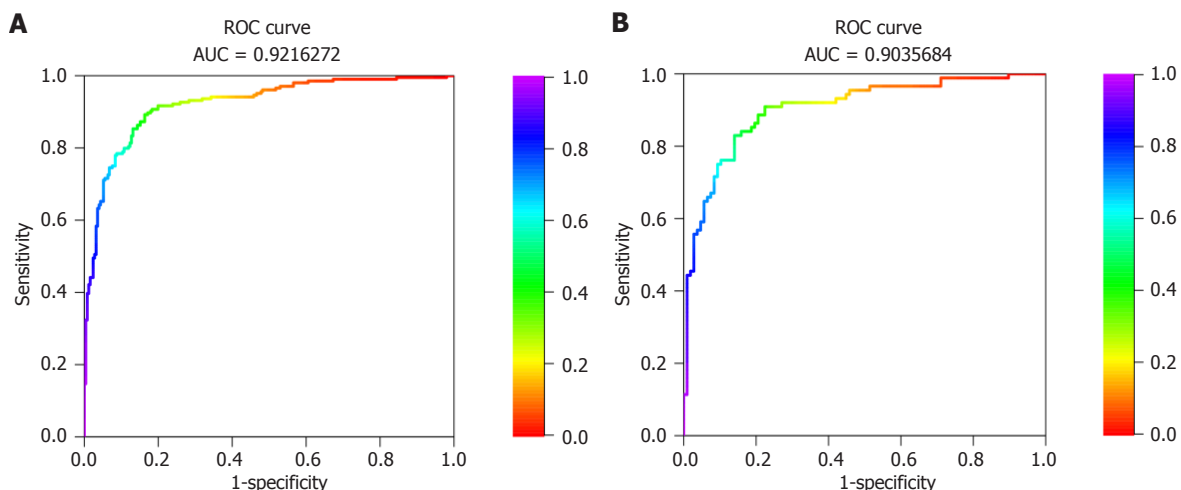


图 2 列线图预测模型的ROC曲线. A: 模型构建组ROC曲线; B: 外部验证组ROC曲线. ROC: 受试者工作特征曲线; AUC: 曲线下面积.

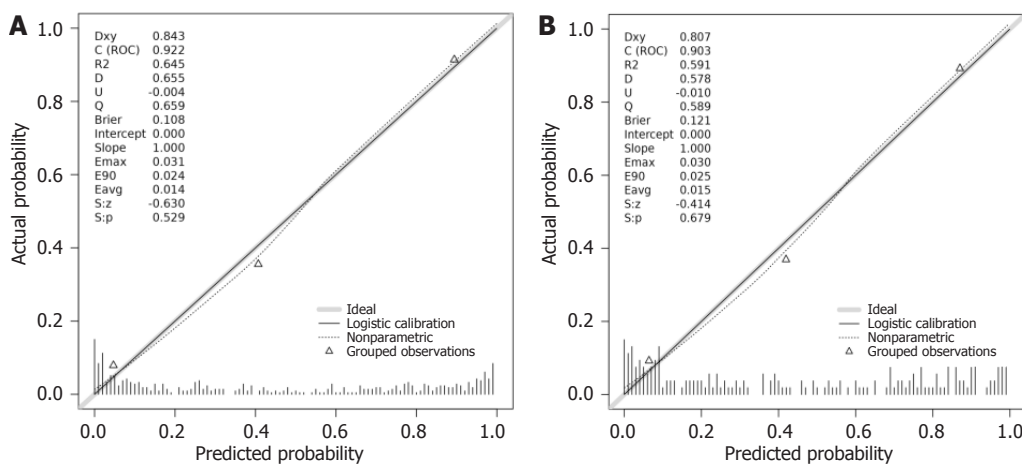


图 3 列线图预测模型的校准曲线. A: 模型构建组校准曲线; B: 外部验证组校准曲线.

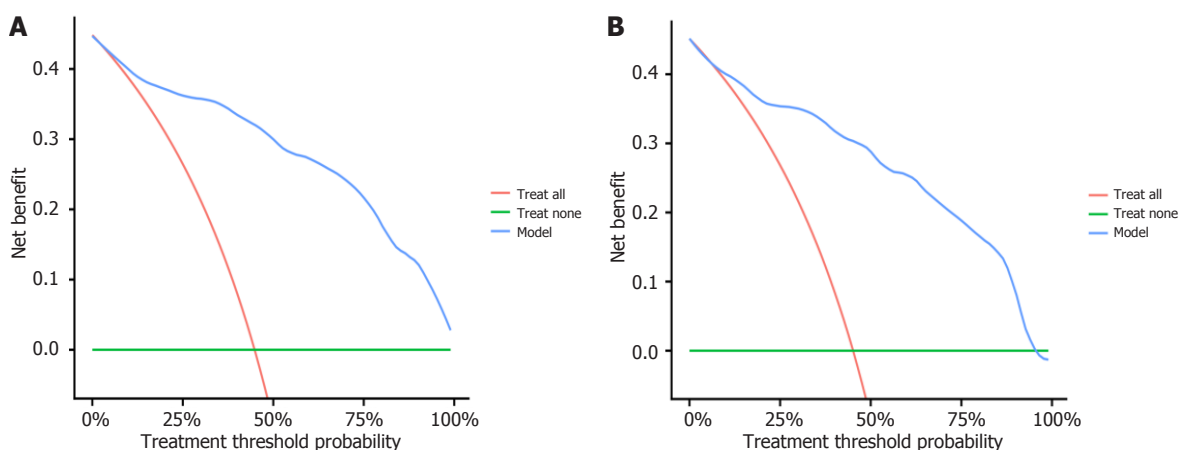


图 4 列线图预测模型的DCA曲线. A: 模型构建组DCA曲线; B: 外部验证组DCA曲线. DCA: 决策曲线.

病变渐进性恶化, 神经组织细胞出现失活或凋零, 神经组织结构及轴突异常变化使胃肠自主神经细胞遭受损害, 致使胃肠运动功能障碍, 出现恶心呕吐、便秘、腹痛等症状; (3) 视网膜病变: 表1显示, 48.04%的胃肠动力

障碍患者存在视网膜病变, 且有研究证实, 糖尿病视网膜病变与胃排空延迟具有一定相关性<sup>[15]</sup>, 而本研究进一步证实其是胃肠动力障碍的危险因素, 这就提示临床工作中, 对于存在视网膜病变的T2DM患者, 需加强管理,

及时对其胃肠动力进行检查, 做到早发现、早治疗, 以降低其对血糖的影响, 延缓疾病进展。此外, 长期处于高血糖状态, 机体会对胃肠道功能产生反射性抑制, 造成胃排空迟缓, 出现胃胀、食欲减退等胃部不适, 严重时还会引发胃出血、胃溃疡及胃轻瘫等严重并发症<sup>[16,17]</sup>;

(4)FPG、2hPG、HbA1c: 本研究发现, FPG、2hPG、HbA1c是T2DM患者胃肠动力障碍的危险因素, 与上述分析相符, 提示强化糖尿病管控的“5驾马车”, 使患者保持良好的血糖水平, 对降低胃肠动力障碍发生率至关重要;

(5)GSRs: GSRs量表是评估胃肠道症状的简单而有效工具, 研究发现, GSRs量表可对T2DM患者消化道症状进行准确评价, 且其与肠系膜动脉血流动力学变化相关<sup>[18]</sup>。而本研究显示, 其是T2DM患者胃肠动力障碍的影响因素, 可将其作为预测胃肠动力障碍的重要因子, 以协助临床诊断;

(6)糖尿病病程: 随着病情进展, 糖尿病患者易出现胃肠激素紊乱、神经病变、胃轻瘫等对胃肠功能造成损害, 引起胃与食管运动功能障碍。本研究显示, 糖尿病病程是T2DM患者发生胃肠动力障碍的影响因素, 这与以往研究结果一致<sup>[19]</sup>;

(7)BMI: 肥胖是引起糖尿病的重要因素, 且相比正常体重者, 肥胖者糖尿病发病率高出4倍, 且70%-80%的>40岁糖尿病人群有肥胖史<sup>[20]</sup>。同时研究证实, 肥胖会引起胃肠道器官慢性微炎症, 是胃食管反流的危险因素<sup>[21]</sup>。本研究发现, 肥胖是T2DM患者胃肠动力障碍的影响因素, 分析原因, 肥胖会造成腹内压增加, 致使食管压力梯度改变, 食管下段括约肌出现一过性松弛, 引起胃排空延缓, 增加胃肠动力障碍风险;

(8)HAMD评分、HAMA评分: 焦虑、抑郁是慢性疾病患者常见精神症状, 尤其是T2DM患者, 受长期高血糖、胰岛素注射及未达降糖目标、并发症担忧等因素影响, 焦虑、抑郁症状发生率高, 已成为与心理因素密切相关的一种身心疾病<sup>[22]</sup>。由此, 本研究进一步发现, 焦虑、抑郁是T2DM患者胃肠动力障碍的独立危险因素, 可见胃肠动力障碍与心理异常倾向有着明显的相关性, 原因可能在于焦虑、抑郁等不良情绪加重了植物神经功能紊乱, 对胃肠道及消化系统产生不良影响, 增加胃肠动力障碍发生的可能性<sup>[23]</sup>。在此基础上, 本研究进一步构建预测模型, 结果显示列线图模型对T2DM患者胃肠动力障碍具有良好的预测效应、校准效果及临床适用性, 临床工作中可将其形成一项简单易行的胃肠动力障碍高危人群识别工具, 根据影响因素分析结果对T2DM患者展开具有针对性的、有侧重点的防控措施, 以降低胃肠动力障碍发生率, 减轻其对糖尿病病情的危害。

#### 4 结论

综上, T2DM患者存在胃肠运动障碍风险, 且胃动力

过缓、视网膜病变、周围神经病变、FPG、2hPG、HbA1c、GSRs评分、HAMD评分、HAMA评分、糖尿病病程、BMI等是其影响因素, 临床工作中加强预测模型构建, 可筛选识别高危人群, 为临床防控干预提供指导。但本研究存在样本量少的弊端, 致使纳入因素受限、研究结果可能存在一定偏倚, 今后可以此为目标, 增加样本数量、扩大因素纳入范围, 为临床提供更为全面、科学的试验数据。

#### 文章亮点

##### 实验背景

2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)会导致胃肠动力障碍, 影响患者的营养吸收, 严重的可降低免疫力, 使病情加重, 对患者身体健康造成不可逆的伤害, 增加患者心理负担, 治愈难度加大。及早发现T2DM造成的胃肠动力障碍, 对该病的治疗起到关键的作用。

##### 实验动机

T2DM是导致胃肠动力障碍的主要因素, 但是也有环境、年龄等其他因素也会对胃肠动力障碍造成影响, 对相关因素的综合分析有助于更全面地了解发病原因, 对不同的患者采取更有针对性的预防和治疗措施。

##### 实验目标

了解T2DM患者胃肠动力障碍的发生情况, 构建风险预测模型, 分析导致胃肠动力障碍的风险因素, 为T2DM患者的临床并发症防控提供借鉴。

##### 实验方法

主要通过回归分析, 列线图预测, ROC曲线等统计学方法对T2DM患者胃肠动力障碍的发病风险进行分析, 对预测模型的临床效用及预测价值进行评价。

##### 实验结果

胃动力过缓、视网膜病变、周围神经病变、FPG、2hPG、HbA1c、GSRs评分、HAMD评分、HAMA评分、糖尿病病程、BMI是T2DM患者胃肠动力障碍的独立危险因素, 且列线图在预测T2DM患者胃肠动力障碍方面具有较好的临床适用性。

##### 实验结论

胃动力过缓、视网膜病变、周围神经病变、FPG、2hPG、HbA1c、GSRs评分、HAMD评分、HAMA评分、糖尿病病程、BMI是T2DM患者胃肠动力障碍发生的风险因素, 有助于个性化的临床防控干预。

## 展望前景

本研究发现了与T2DM患者胃肠动力障碍发生的相关高危因素, 为今后该疾病的发生提供一定的临床借鉴意义. 但是仍存在样本量少, 纳入因素有欠缺等问题, 后期的研究将加大样本的数量、扩大因素纳入范围, 使研究结果更为全面、更科学.

## 5 参考文献

- 1 Cani PD, Delzenne NM, Amar J, Burcelin R. Role of gut microflora in the development of obesity and insulin resistance following high-fat diet feeding. *Pathol Biol (Paris)* 2008; 56: 305-309 [PMID: 18178333 DOI: 10.1016/j.patbio.2007.09.008]
- 2 Liu Z, Dai X, Zhang H, Shi R, Hui Y, Jin X, Zhang W, Wang L, Wang Q, Wang D, Wang J, Tan X, Ren B, Liu X, Zhao T, Wang J, Pan J, Yuan T, Chu C, Lan L, Yin F, Cadenas E, Shi L, Zhao S, Liu X. Gut microbiota mediates intermittent-fasting alleviation of diabetes-induced cognitive impairment. *Nat Commun* 2020; 11: 855 [PMID: 32071312 DOI: 10.1038/s41467-020-14676-4]
- 3 Krasaelap A, Kovacic K, Goday PS. Nutrition Management in Pediatric Gastrointestinal Motility Disorders. *Nutr Clin Pract* 2020; 35: 265-272 [PMID: 31321821 DOI: 10.1002/ncp.10319]
- 4 Gill SK, Rossi M, Bajka B, Whelan K. Dietary fibre in gastrointestinal health and disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2021; 18: 101-116 [PMID: 33208922 DOI: 10.1038/s41575-020-00375-4]
- 5 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2013年版). *中华糖尿病杂志* 2014; 22: 447-498 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2014.07.004]
- 6 (美)麦拉哲兰达(译者赵景涛). 胃肠动力检查手册. 科学普及出版社 2000: 78
- 7 Lopresti AL, Smith SJ, Rea A, Michel S. Efficacy of a curcumin extract (Curcugen™) on gastrointestinal symptoms and intestinal microbiota in adults with self-reported digestive complaints: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *BMC Complement Med Ther* 2021; 21: 40 [PMID: 33478482 DOI: 10.1186/s12906-021-03220-6]
- 8 Deligiannidis KM, Meltzer-Brody S, Gunduz-Bruce H, Doherty J, Jonas J, Li S, Sankoh AJ, Silber C, Campbell AD, Werneburg B, Kaness SJ, Lasser R. Effect of Zuranolone vs Placebo in Postpartum Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry* 2021; 78: 951-959 [PMID: 34190962 DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2021.1559]
- 9 Zhu M, Zhang Y, Pan J, Fu C, Wang Y. Effect of simplified Tai Chi exercise on relieving symptoms of patients with mild to moderate Parkinson's disease. *J Sports Med Phys Fitness* 2020; 60: 282-288 [PMID: 31665879 DOI: 10.23736/S0022-4707.19.10104-1]
- 10 鹿晓君, 高莉. 中西医结合治疗对脾胃虚弱证糖尿病胃轻瘫患者

- 胃动力及肠道菌群分布的影响. *实用医院临床杂志* 2023; 20: 47-51 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-6170.2023.01.013]
- 11 鲍彩丽, 刘艳, 王迎秋. 老年2型糖尿病患者胃排空功能影响因素分析. *标记免疫分析与临床* 2023; 30: 487-491, 498 [DOI: 10.11748/bjmy.issn.1006-1703.2023.03.023]
  - 12 Maselli DB, Camilleri M. Effects of GLP-1 and Its Analogs on Gastric Physiology in Diabetes Mellitus and Obesity. *Adv Exp Med Biol* 2021; 1307: 171-192 [PMID: 32077010 DOI: 10.1007/5584\_2021\_496]
  - 13 刘辉, 金宇安. 自拟合胃汤治疗慢性非萎缩性胃炎的疗效及对患者胃动力的影响. *辽宁中医杂志* 2023; 50: 100-103 [DOI: 10.13192/j.issn.1000-1719.2023.03.029]
  - 14 文茜, 许辉, 叶茂, 于静. 不同程度老年2型糖尿病周围神经病变患者胃肠动力障碍相关分析. *中华保健医学杂志* 2019; 21: 195-197 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-3245.2019.03.002]
  - 15 隆雨卿. 2型糖尿病患者胃排空功能异常及其相关因素的研究. 山东: 山东大学 2017
  - 16 Sampath C, Srinivasan S, Freeman ML, Gangula PR. Inhibition of GSK-3 $\beta$  restores delayed gastric emptying in obesity-induced diabetic female mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2020; 319: G481-G493 [PMID: 32812777 DOI: 10.1152/ajpgi.00227.2020]
  - 17 Sprouse J, Sampath C, Gangula PR. Role of sex hormones and their receptors on gastric Nrf2 and neuronal nitric oxide synthase function in an experimental hyperglycemia model. *BMC Gastroenterol* 2020; 20: 313 [PMID: 32967621 DOI: 10.1186/s12876-020-01453-2]
  - 18 Nakajima H, Takewaki F, Hashimoto Y, Kajiyama S, Majima S, Okada H, Senmaru T, Ushigome E, Nakanishi N, Hamaguchi M, Yamazaki M, Tanaka Y, Oikawa Y, Nakajima S, Ohno H, Fukui M. The Effects of Metformin on the Gut Microbiota of Patients with Type 2 Diabetes: A Two-Center, Quasi-Experimental Study. *Life (Basel)* 2020; 10 [PMID: 32932871 DOI: 10.3390/life10090195]
  - 19 Goyal RK. Gastric Emptying Abnormalities in Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2021; 384: 1742-1751 [PMID: 33951363 DOI: 10.1056/NEJMra2020927]
  - 20 Piché ME, Tchernof A, Després JP. Obesity Phenotypes, Diabetes, and Cardiovascular Diseases. *Circ Res* 2020; 126: 1477-1500 [PMID: 32437302 DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.316101]
  - 21 Zaky A, Glastras SJ, Wong MYW, Pollock CA, Saad S. The Role of the Gut Microbiome in Diabetes and Obesity-Related Kidney Disease. *Int J Mol Sci* 2021; 22 [PMID: 34502562 DOI: 10.3390/ijms22179641]
  - 22 李梦凡, 厉雪艳, 梁冰. 2型糖尿病患者伴发焦虑抑郁现状及其影响因素分析. *中华全科医学* 2021; 19: 1135-1137, 1146 [DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.002004]
  - 23 寇轩粉, 陈胜江, 张怡. 焦虑症患者胃动力的超声造影观察. *国际精神病学杂志* 2022; 49: 643-646 [DOI: 10.13479/j.cnki.jjp.2022.04.019]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



# LINC00662通过miR-615-5p/wnt/ $\beta$ -catenin通路调控胃癌细胞增殖、迁移和侵袭

孙兵, 王超雄, 黄坚, 方军

孙兵, 王超雄, 黄坚, 方军, 金华中医医院外二科 浙江省金华市 321017

孙兵, 主要研究方向为外科、胃肠、肿瘤外科.

**作者贡献分布:** 此课题由孙兵和王超雄设计; 研究过程由王超雄、黄坚及方军操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由王超雄和黄坚提供; 数据分析由孙兵完成; 本论文写作由孙兵完成.

**通讯作者:** 孙兵, 副主任医师, 321017, 金华市婺城区双溪西路439号, 金华中医医院外二科. 13867929882@163.com

收稿日期: 2024-06-18

修回日期: 2024-07-27

接受日期: 2024-08-14

在线出版日期: 2024-08-28

## LINC00662 regulates gastric cancer cell proliferation, migration, and invasion *via* the miR-615-5p/Wnt/ $\beta$ -catenin pathway

Bing Sun, Chao-Xiong Wang, Jian Huang, Jun Fang

**Bing Sun, Chao-Xiong Wang, Jian Huang, Jun Fang,** Department of Surgery, Jinhua Hospital of Traditional Chinese Medicine, Jinhua 321017, Zhejiang Province, China

**Corresponding author:** Bing Sun, Deputy Chief Physician, Department of Surgery, Jinhua Hospital of Traditional Chinese Medicine, No. 439 Shuangxi West Road, Wucheng District, Jinhua 321017, Zhejiang Province, China. 13867929882@163.com

Received: 2024-06-18

Revised: 2024-07-27

Accepted: 2024-08-14

Published online: 2024-08-28

### Abstract

#### BACKGROUND

Previous studies have shown the role of long non-coding

RNAs (lncRNAs) as important regulators in the progression of various cancers, including gastric cancer. However, the biological function of LINC00662 and the mechanism underlying its regulation of gastric cancer progression are still unclear.

#### AIM

To investigate whether LINC00662 can target miR-615-5p to regulate gastric cancer cell proliferation, migration, and invasion.

#### METHODS

Human gastric epithelial cells (GES1) and gastric cancer cell lines (SNU-1, AGS, and HS-746T) were cultured *in vitro*, and the expression levels of LINC00662 and miR-615-5p in these cell types were detected by RT-qPCR. SNU-1 cells were transfected with LINC00662 small interfering RNA, or miR-615-5p mimic or inhibitor, and cell proliferation, migration, and invasion were evaluated by CCK-8, clone formation, and Transwell assays. Western blot analysis was performed to examine the protein expression of matrix metalloproteinase (MMP)-2, MMP-9, and  $\beta$ -catenin. Dual-luciferase reporter experiment was used to verify the regulatory relationship between LINC00662 and miR-615-5p.

#### RESULTS

Compared with GES1 cells, LINC00662 was up-regulated and miR-615-5p was down-regulated in gastric cancer cell lines ( $P < 0.05$ ). After down-regulating LINC00662 or up-regulating miR-615-5p, cell proliferation, migration, and invasion, and MMP2 and MMP9 protein levels in SNU-1 cells were decreased ( $P < 0.05$ ).  $\beta$ -catenin protein level in SNU-1 cells with down-regulated LINC00662 expression was decreased ( $P < 0.05$ ). LINC00662 targets miR-615-5p, and miR-615-5p expression was increased by LINC00662 down-regulation ( $P < 0.05$ ). miR-615-5p inhibitor reversed the effect of down-regulating LINC00662 on SNU-1 cell proliferation,

migration, and invasion.

## CONCLUSION

LINC00662 promotes gastric cancer cell proliferation, migration, and invasion by targeting miR-615-5p and activating the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway.

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

**Key Words:** Gastric cancer; LINC00662; miR-615-5p; Cell proliferation; Invasion

**Citation:** Sun B, Wang CX, Huang J, Fang J. LINC00662 regulates gastric cancer cell proliferation, migration, and invasion via the miR-615-5p/Wnt/ $\beta$ -catenin pathway. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2024; 32(8): 600-607

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i8/600.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i8.600>

## 摘要

### 背景

先前的研究已经表明长链非编码RNAs(long non-coding RNAs, lncRNAs)在包括胃癌在内的多种癌症进展中的重要调节因子的作用。然而, LINC00662的生物学功能及其调控结胃癌进展的潜在机制尚不清楚。

### 目的

探讨LINC00662能否靶向miR-615-5p调控胃癌细胞增殖、迁移和侵袭。

### 方法

体外培养人胃上皮细胞GES1和胃癌细胞系(SNU-1、AGS和HS-746T), RT-qPCR法检测LINC00662和miR-615-5p表达。SNU-1细胞转染LINC00662小干扰RNA、miR-615-5p模拟物或抑制剂; CCK-8、克隆形成、Transwell分析细胞增殖、迁移和侵袭, 蛋白质印迹法检测细胞中基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)-2、MMP-9和 $\beta$ -连环蛋白( $\beta$ -catenin)蛋白表达。双荧光素酶报告实验验证互作关系。

### 结果

与GES1细胞比较, 胃癌细胞系中LINC00662表达上调而miR-615-5p表达下调( $P < 0.05$ )。下调LINC00662或上调miR-615-5p后, SNU-1细胞A值、克隆数、迁移数、侵袭数、MMP2、MMP9蛋白表达下调( $P < 0.05$ )。同时, 下调LINC00662降低 $\beta$ -catenin蛋白表达( $P < 0.05$ )。LINC00662靶向结合miR-615-5p, 且下调LINC00662的SNU-1细胞中miR-615-5p表达升高( $P < 0.05$ )。miR-615-5p抑制剂逆转下调LINC00662对SNU-1细胞增殖、迁移和侵袭的影响。

## 结论

LINC00662通过靶向miR-615-5p和激活wnt/ $\beta$ -catenin通路来加速胃癌细胞增殖、迁移和侵袭。

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

**关键词:** 胃癌; LINC00662; miR-615-5p; 细胞增殖; 侵袭

**核心提要:** 我们的研究展示了LINC00662在胃癌组织和细胞SNU-1、AGS和HS-746T中显著高表达。功能分析表明了LINC00662下调可以抑制胃癌细胞SNU-1的增殖, 迁移, 和侵袭通过靶向miR-615-5p。

**文献来源:** 孙兵, 王超雄, 黄坚, 方军. LINC00662通过miR-615-5p/wnt/ $\beta$ -catenin通路调控胃癌细胞增殖、迁移和侵袭. *世界华人消化杂志* 2024; 32(8): 600-607

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i8/600.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i8.600>

## 0 引言

胃癌是常见的消化系统恶性肿瘤<sup>[1]</sup>, 探究影响胃癌细胞恶性表型的分子机制可为治疗靶点的选择提供新途径。LINC00662属于长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA), 其在多种癌组织中表达上调, 且发挥促癌基因作用<sup>[2-5]</sup>。既往研究显示, LINC00662在胃癌组织中高表达, 且其过表达可促进胃癌细胞增殖和转移<sup>[6]</sup>。lncRNA具有微小RNA(microRNA, miRNA)的反应元件并可竞争结合miRNA从而影响蛋白表达。但目前, LINC00662影响胃癌发展的分子机制尚未明确。LncBase Predicted v.2在线软件预测显示, LINC00662靶向结合miR-615-5p。据报道, miR-615-5p在多种癌组织中显著低表达, 且发挥抑癌基因作用<sup>[7-9]</sup>。然而, LINC00662能否靶向miR-615-5p影响胃癌进展尚不清楚。本研究在于揭示LINC00662/miR-615-5p轴对胃癌细胞增殖、迁移和侵袭的影响。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 人胃上皮细胞GES1和胃癌细胞系(SNU-1、AGS和HS-746T), 中国科学院上海细胞库; TRIzol、逆转录试剂盒和PCR试剂盒, 大连宝生物; RPMI-1640培养液、FBS, 美国Gibco; Lipofectamine 2000试剂盒, 美国Invitrogen; 双荧光素酶活性检测试剂盒, 北京索莱宝; PCR引物、LINC00662小干扰RNA(si-LINC00662)、miR-615-5p模拟物(mimics)、miR-615-5p抑制剂(anti-miR-615-5p)及对照, 上海生工; 兔抗人基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)-2、MMP9、 $\beta$ -连环蛋白( $\beta$ -catenin)、甘油醛-3-磷酸脱氢酶(glyceraldehyde-3-

phosphate dehydrogenase, GAPDH)、山羊抗兔二抗, 美国 Abcam.

## 1.2 方法

1.2.1 细胞培养: GES1、SNU-1、AGS和HS-746T细胞在含10% FBS的RPMI-1640培养液中培养.

1.2.2 RT-qPCR法: 收集细胞, 用TRIzol提取总RNA, 逆转录为cDNA后, 行PCR扩增.  $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算LINC00662和miR-615-5p的相对表达量.

1.2.3 细胞转染: SNU-1细胞接种至6孔板中, 用Lipofectamine™ 2000脂质体法, 分别转染si-NC、si-LINC00662、miR-NC、miR-615-5p mimics、si-LINC00662与anti-miR-NC、si-LINC00662与anti-miR-615-5p, 记为si-NC组、si-LINC00662组、miR-NC组、miR-615-5p组、si-LINC00662+anti-miR-NC组、si-LINC00662+anti-miR-615-5p组.

1.2.4 CCK-8: 细胞接种至96孔板中, 培养24 h后, 与CCK-8孵育2 h, 用酶标仪测吸光度(A)值.

1.2.5 克隆形成实验: 细胞接种至6孔板中, 培养14 d后, 用多聚甲醛固定和结晶紫染色, 显微镜下计数.

1.2.6 Transwell: Transwell小室的上室预包被或不包被Matrigel基质胶, 分别用于侵袭和迁移检测. 上室接种用无血清培养基重悬的SNU-1细胞, 下室充满完全培养基, 24 h后, 下室表面细胞用多聚甲醛固定和结晶紫染色, 显微镜观察, 计数.

1.2.7 蛋白质印迹法: RIPA提取总蛋白, 经SDS-PAGE电泳后, 转至PVDF膜, 膜与anti-MMP2(1:500)、anti-MMP9(1:500)、anti- $\beta$ -catenin(1:1000)和anti-GAPDH(1:1000)孵育过夜, 再与二抗(1:1000)孵育2 h. 避光显影, 分析蛋白表达.

1.2.8 双荧光素酶报告实验: 含miR-615-5p结合位点或突变位点的LINC00662序列插入pGL3载体, 构建LINC00662野生型或突变型荧光素酶载体(WT/MUT-LINC00662). SNU-1细胞共转染miR-615-5p mimics/miR-NC与WT/MUT-LINC00662. 48 h后收集细胞, 检测荧光素酶活性.

**统计学处理** SPSS 22.0软件进行统计学分析. 计量资料以均数 $\pm$ 标准差(mean $\pm$ SD)表示. 组间比较用独立样本 $t$ 检验或单因素方差分析. 以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义.

## 2 结果

2.1 LINC00662和miR-615-5p在胃癌细胞中的表达 与GES1细胞比较, SNU-1、AGS和HS-746T细胞中LINC00662表达上调且miR-615-5p表达下调( $P < 0.05$ ), 见表1.

2.2 下调LINC00662抑制SNU-1细胞增殖、迁移和侵袭 si-LINC00662组SNU-1细胞中LINC00662表达量明显低于NC组和si-NC组( $P < 0.05$ ). 与NC组或si-NC组比较, si-LINC00662组SNU-1细胞A值、克隆数、迁移数、侵袭数、MMP2、MMP9蛋白表达降低( $P < 0.05$ ), 见图1和表2.

2.3 上调miR-615-5p抑制SNU-1细胞增殖、迁移和侵袭 miR-615-5p组SNU-1细胞中miR-615-5p表达量明显高于miR-NC组( $P < 0.05$ ). 与miR-NC组比较, miR-615-5p组SNU-1细胞A值、克隆数、迁移数、侵袭数、MMP2、MMP9蛋白表达降低( $P < 0.05$ ), 见图2和表3.

2.4 LINC00662靶向调控miR-615-5p表达 LncBase Predicted v.2软件预测LINC00662和miR-615-5p存在结合位点, 见图3. miR-615-5p mimics降低WT-LINC00662组的荧光素酶活性( $P < 0.05$ ), 见表4. 与si-NC组比较, si-LINC00662组LINC00662表达降低( $0.42 \pm 0.04$ 比 $1.00 \pm 0.11$ ,  $t = 14.866$ ,  $P < 0.05$ ), miR-615-5p表达量升高( $2.01 \pm 0.18$ 比 $1.00 \pm 0.08$ ,  $t = 15.382$ ,  $P < 0.05$ ).

2.5 miR-615-5p抑制剂逆转下调LINC00662对SNU-1细胞增殖、迁移和侵袭的影响 si-LINC00662+anti-miR-615-5p组SNU-1细胞中miR-615-5p表达量明显降低( $P < 0.05$ ). 与si-LINC00662+anti-miR-NC组比较, si-LINC00662+anti-miR-615-5p组SNU-1细胞A值、克隆数、迁移数、侵袭数、MMP2、MMP9蛋白表达升高( $P < 0.05$ ), 见图4和表5.

2.6 LINC00662靶向miR-615-5p调控wnt/ $\beta$ -catenin信号通路 与NC组或si-NC组比较, si-LINC00662组 $\beta$ -catenin蛋白(Wnt通路下游蛋白)和WNT3a(Wnt通路上游蛋白)水平下调( $P < 0.05$ ). 与si-LINC00662+anti-miR-NC组比较, si-LINC00662+anti-miR-615-5p组 $\beta$ -catenin和WNT3a蛋白水平上调( $P < 0.05$ ), 见图5和表6.

## 3 讨论

胃癌的发展被认为与基因的正常表达有关. lncRNA是可通过竞争性吸附miRNA调控miRNA靶基因的表达和下游信号通路来影响肿瘤细胞恶性表型. 研究已表明, TP53TG1<sup>[10]</sup>、LINC00942<sup>[11]</sup>和CRYM-AS1<sup>[12]</sup>等多种lncRNA在胃癌组织中异常表达, 为胃癌的治疗提供了潜在分子靶点.

作为一种lncRNA, LINC00662参与调控多种肿瘤细胞的恶性表型. LINC00662在宫颈癌组织和细胞系中表达升高, LINC00662过表达促进了宫颈癌细胞增殖、迁移、侵袭和放射抗性, 为宫颈癌的治疗提供了潜在分子靶点<sup>[13]</sup>. 食管鳞癌中LINC00662表达上调, 其通过竞争性结合miR-340-5p进而正向调控HOXB2来影响食管鳞癌的发展进程<sup>[14]</sup>. 沉默LINC00662可通过靶向miR-497-5p

表 1 LINC00662和miR-615-5p在胃癌细胞系中的表达(mean  $\pm$  SD,  $n = 9$ )

组别	LINC00662	miR-615-5p
GES1	1.00 $\pm$ 0.09	1.00 $\pm$ 0.11
SNU-1	2.53 $\pm$ 0.21 <sup>a</sup>	0.35 $\pm$ 0.03 <sup>a</sup>
AGS	2.10 $\pm$ 0.17 <sup>a</sup>	0.44 $\pm$ 0.03 <sup>a</sup>
HS-746T	1.86 $\pm$ 0.15 <sup>a</sup>	0.57 $\pm$ 0.05 <sup>a</sup>
<i>F</i>	144.264	181.902
<i>P</i>	0.000	0.000

<sup>a</sup>*P* < 0.05, 与GES1比较; GES1细胞是正常人胃上皮细胞。

表 2 下调LINC00662抑制SNU-1细胞增殖、迁移和侵袭(mean  $\pm$  SD,  $n = 9$ )

组别	LINC00662	MMP2	MMP9	A值	细胞迁移数量(个)	细胞侵袭数量(个)	细胞克隆数量(个)
NC	1.00 $\pm$ 0.11	0.87 $\pm$ 0.07	0.79 $\pm$ 0.06	1.124 $\pm$ 0.10	245 $\pm$ 18.37	173 $\pm$ 12.03	142 $\pm$ 10.34
si-NC	1.01 $\pm$ 0.08	0.85 $\pm$ 0.08	0.77 $\pm$ 0.05	1.118 $\pm$ 0.10	241 $\pm$ 19.73	169 $\pm$ 14.51	138 $\pm$ 9.38
si-LINC00662	0.47 $\pm$ 0.03 <sup>a</sup>	0.42 $\pm$ 0.03 <sup>a</sup>	0.35 $\pm$ 0.03 <sup>a</sup>	0.573 $\pm$ 0.05 <sup>a</sup>	117 $\pm$ 9.12 <sup>a</sup>	75 $\pm$ 6.73 <sup>a</sup>	71 $\pm$ 6.10 <sup>a</sup>
<i>F</i>	132.820	143.041	238.114	120.132	176.554	207.343	185.072
<i>P</i>	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

<sup>a</sup>*P* < 0.05, 与NC比较. MMP-2: 金属蛋白酶2; MMP-9: 金属蛋白酶9。

表 3 上调miR-615-5p抑制SNU-1细胞增殖、迁移和侵袭(mean  $\pm$  SD,  $n = 9$ )

组别	miR-615-5p	MMP2	MMP9	A值	迁移细胞数(个)	侵袭细胞数(个)	克隆细胞数(个)
miR-NC	1.00 $\pm$ 0.09	0.87 $\pm$ 0.08	0.76 $\pm$ 0.06	1.112 $\pm$ 0.09	238 $\pm$ 16.52	162 $\pm$ 13.27	133 $\pm$ 10.04
miR-615-5p	2.05 $\pm$ 0.17 <sup>a</sup>	0.41 $\pm$ 0.04 <sup>a</sup>	0.35 $\pm$ 0.03 <sup>a</sup>	0.592 $\pm$ 0.05 <sup>a</sup>	128 $\pm$ 9.13 <sup>a</sup>	82 $\pm$ 7.14 <sup>a</sup>	65 $\pm$ 5.32 <sup>a</sup>
<i>t</i>	16.376	15.429	18.336	15.152	17.483	15.927	17.954
<i>P</i>	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

<sup>a</sup>*P* < 0.05, 与miR-NC比较. MMP-2: 金属蛋白酶2; MMP-9: 金属蛋白酶9。

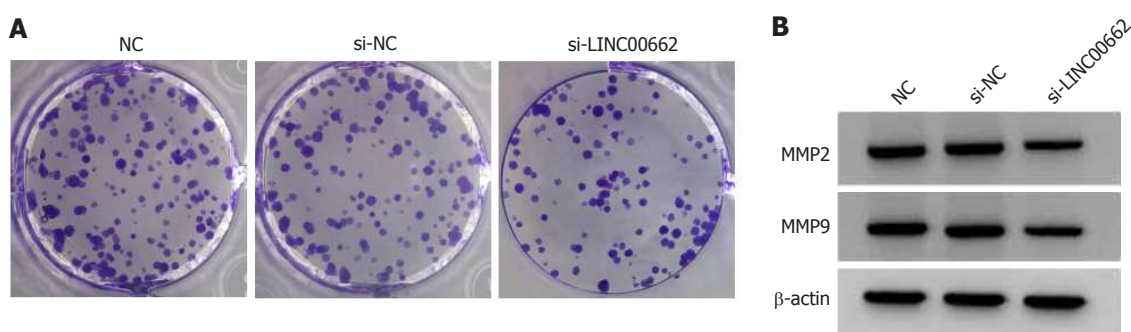


图 1 下调LINC00662抑制SNU-1细胞克隆及MMP2、MMP9蛋白表达. A: 下调LINC00662抑制SNU-1细胞克隆; B: 下调LINC00662抑制SNU-1细胞中MMP2、MMP9蛋白表达. MMP-2: 金属蛋白酶2; MMP-9: 金属蛋白酶9。

进而抑制Egln2的表达来降低乳腺癌细胞活力, 并阻碍乳腺癌细胞迁移和侵袭<sup>[15]</sup>. 与既往报道一致<sup>[6]</sup>, 本研究显示, 下调LINC00662可阻碍胃癌细胞增殖、迁移和侵袭, 提示LINC00662可能成为胃癌治疗的分子靶点. 细胞迁移和侵袭受多种基因分子的调控, 其中MMP2和MMP9

扮演重要作用<sup>[16]</sup>. 本研究结果显示, 下调LINC00662可降低MMP2和MMP9蛋白表达, 提示LINC00662调控MMP2和MMP9表达影响胃癌细胞迁移和侵袭。

进一步的分析显示, LINC00662靶向miR-615-5p. miR-615-5p在多种肿瘤的发展中起调控作用. 研究显

表 4 荧光素酶活性检测结果(mean  $\pm$  SD,  $n = 9$ )

组别	荧光素酶活性	
	野生型	突变型
miR-NC	1.00 $\pm$ 0.08	1.00 $\pm$ 0.06
miR-615-5p	0.41 $\pm$ 0.03 <sup>a</sup>	0.97 $\pm$ 0.12
<i>t</i>	16.155	0.441
<i>P</i>	0.000	0.665

<sup>a</sup>*P* < 0.05, 与miR-NC比较.

表 5 下调miR-615-5p逆转下调LINC00662对SNU-1细胞增殖、迁移和侵袭的影响(mean  $\pm$  SD,  $n = 9$ )

组别	miR-615-5p	MMP2	MMP9	A值	细胞迁移数量(个)	细胞侵袭数量(个)	细胞克隆数量(个)
si-LINC00662+anti-miR-NC	1.00 $\pm$ 0.10	0.40 $\pm$ 0.03	0.34 $\pm$ 0.03	0.581 $\pm$ 0.05	115 $\pm$ 10.02	79 $\pm$ 6.81	74 $\pm$ 6.34
si-LINC00662+anti-miR-615-5p	0.43 $\pm$ 0.04 <sup>a</sup>	0.92 $\pm$ 0.08 <sup>a</sup>	0.81 $\pm$ 0.07 <sup>a</sup>	1.053 $\pm$ 0.10 <sup>a</sup>	227 $\pm$ 18.23 <sup>a</sup>	142 $\pm$ 12.17 <sup>a</sup>	137 $\pm$ 10.37 <sup>a</sup>
<i>t</i>	15.877	18.258	18.514	12.665	16.152	13.552	15.550
<i>P</i>	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

<sup>a</sup>*P* < 0.05, 与si-LINC00662+anti-miR-NC比较. MMP-2: 金属蛋白酶2; MMP-9: 金属蛋白酶9.

表 6 si-LINC00662和anti-miR-615-5p调控 $\beta$ -catenin蛋白表达(mean  $\pm$  SD,  $n = 9$ )

组别	$\beta$ -catenin
NC	0.81 $\pm$ 0.09
si-NC	0.83 $\pm$ 0.07
si-LINC00662	0.41 $\pm$ 0.03 <sup>a</sup>
si-LINC00662+anti-miR-NC	0.40 $\pm$ 0.04
si-LINC00662+anti-miR-615-5p	0.87 $\pm$ 0.08 <sup>b</sup>
<i>F</i>	115.849
<i>P</i>	0.000

<sup>a</sup>*P* < 0.05, 与NC比较; <sup>b</sup>*P* < 0.05, 与si-LINC00662比较.

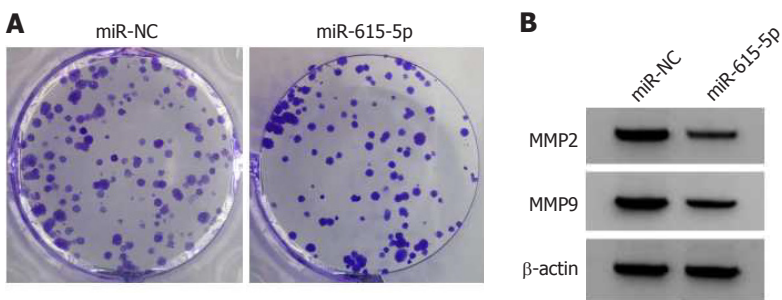


图 2 上调miR-615-5p抑制SNU-1细胞克隆及MMP2、MMP9蛋白表达. A: 上调miR-615-5p抑制SNU-1细胞克隆; B: 上调miR-615-5p抑制SNU-1细胞中MMP2、MMP9蛋白表达. MMP-2: 金属蛋白酶2; MMP-9: 金属蛋白酶9.

示<sup>[17]</sup>, miR-615-5p下调可以促进肺腺癌细胞增殖并阻碍其凋亡; 上调miR-615-5p可阻碍食管鳞癌细胞侵袭和迁移<sup>[18]</sup>. 本研究结果表明, miR-615-5p在胃癌细胞系中低表达, 上调miR-615-5p抑制胃癌细胞的增殖、迁移和侵袭能力, 这说明miR-615-5p在胃癌中也发挥抑癌基因作用;

同时, 下调miR-615-5p逆转了LINC00662敲低对胃癌细胞进展的抑制作用, 提示LINC00662靶向miR-615-5p来影响胃癌细胞增殖、迁移和侵袭.

wnt/ $\beta$ -catenin通路是传递生长发育信息的重要通路, 其异常活化与肿瘤的发生有关<sup>[19]</sup>. Wang等<sup>[20]</sup>研究显示,

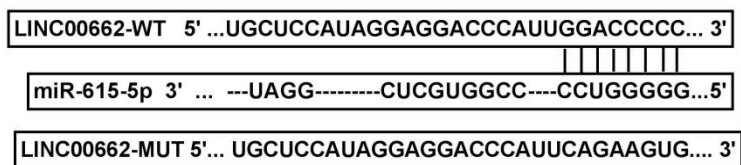


图 3 LINC00662和miR-615-5p的结合位点.

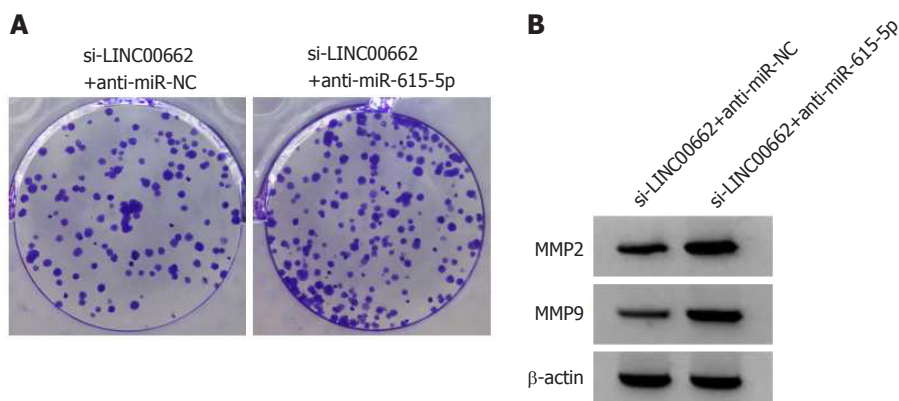


图 4 下调miR-615-5p逆转下调LINC00662对SNU-1细胞克隆及MMP2、MMP9蛋白表达的影响. A: 下调miR-615-5p逆转下调LINC00662对SNU-1细胞克隆的影响; B: 下调miR-615-5p逆转下调LINC00662对SNU-1细胞中MMP2、MMP9蛋白表达的影响. MMP-2: 金属蛋白酶2; MMP-9: 金属蛋白酶9.

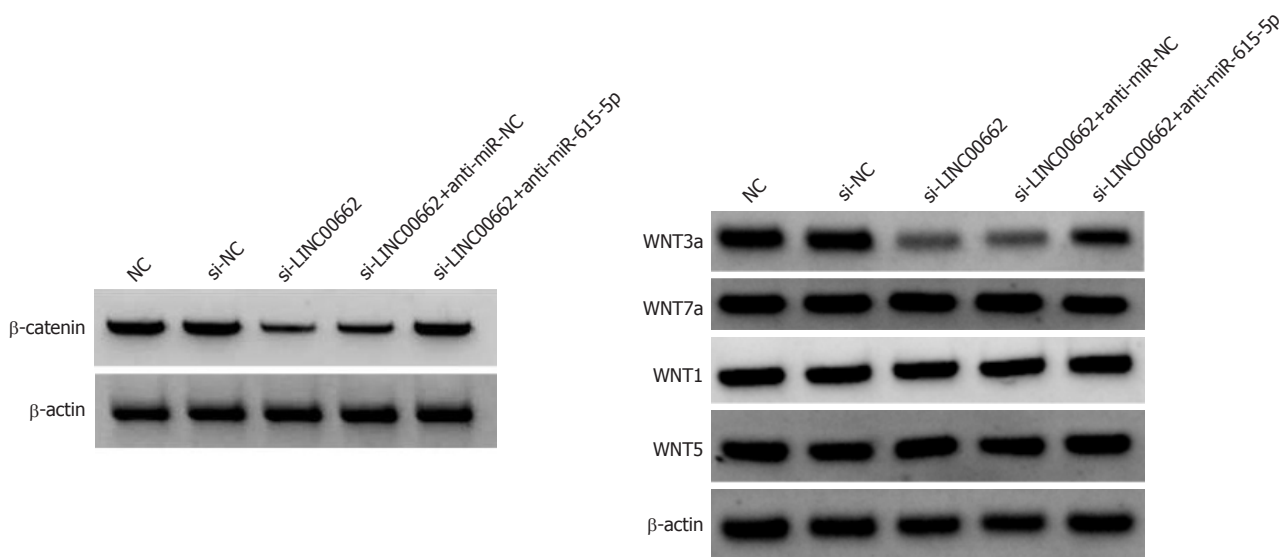


图 5 si-LINC00662和anti-miR-615-5p调控 $\beta$ -catenin 和WNT3a蛋白表达.

LINC RNA ZEB2-AS1通过激活wnt/ $\beta$ -catenin通路促进胃癌细胞增殖和转移, 这证实了wnt/ $\beta$ -catenin通路的活性与胃癌进展有关. 本研究显示, 下调LINC00662可抑制胃癌细胞中wnt/ $\beta$ -catenin通路活性, 这种作用可以被miR-615-5p抑制剂所逆转, 进一步提示LINC00662靶向miR-615-5p来激活wnt/ $\beta$ -catenin信号通路.

#### 4 结论

综上, 胃癌细胞系中LINC00662表达上调, 而miR-615-5p

表达下调. LINC00662靶向miR-615-5p促进wnt/ $\beta$ -catenin通路活性, 进而加速胃癌细胞增殖、迁移和侵袭. 这些发现为胃癌潜在分子靶点的开发提供了新思路.

#### 文章亮点

#### 实验背景

大量的文献已经证实了长链非编码RNAs(long non-coding RNAs, lncRNAs)在包括胃癌在内的许多恶性肿瘤

进展中发挥了必要调节因子作用. 然而, LINC00662的功能和潜在的调控机制在胃癌进展尚不清楚.

### 实验动机

探索LINC00662是否可以调控胃癌的进展, 为临床治疗胃癌提供有效靶点.

### 实验目标

以miR-615-5p为切入点探索LINC00662在胃癌中的作用和机制, 这可能是胃癌的治疗靶点.

### 实验方法

RT-qPCR法分析了LINC00662、miR-615-5p在胃癌组织及癌旁组织的表达; 细胞增殖、迁移及侵袭经CCK8、克隆形成实验、与Transwell实验分析; 金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)-2、MMP-9、 $\beta$ -连环蛋白( $\beta$ -catenin)蛋白表达经Western blot检测; 采用双荧光素酶报告分析LINC00662与miR-615-5p的靶向关系.

### 实验结果

我们实验数据证实了LINC00662在胃癌中的作用和潜在的机制. 结果展示了LINC00662在胃癌组织中高表达, 而miR-615-5p低表达; 功能实验验证si-LINC00662可以降低SNU-1细胞A值、克隆数、迁移数、侵袭数、MMP-2和MMP-9蛋白表达以及 $\beta$ -catenin蛋白表达; LINC00662可靶向结合miR-615-5p并负向调控它的表达; miR-615-5p下调可逆转干扰LINC00662对SNU-1细胞增殖、迁移和侵袭的抑制作用.

### 实验结论

这项研究揭示了LINC00662在胃癌组织和细胞中上调, 沉默LINC00662可通过促进miR-615-5p表达来抑制胃癌细胞增殖、迁移及侵袭. 因此, 我们认为LINC00662/miR-615-5p轴可对调节胃癌进展至关重要, 并且可能是胃癌的治疗靶点.

### 展望前景

本研究了LINC00662/miR-615-5p轴可调控胃癌生物恶性行为, 为临床治疗胃癌提供有效靶点.

## 5 参考文献

- 1 Tan MC, Morgan DR. Gastric Cancer Trends in the United States: In Context and Possible Explanations. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2023; 21: 3234-3235 [PMID: 37178896 DOI: 10.1016/j.cgh.2023.04.008]
- 2 Wang S, Qiao C, Fang R, Yang S, Zhao G, Liu S, Li P. LncRNA CASC19: a novel oncogene involved in human cancer. *Clin Transl Oncol* 2023; 25: 2841-2851 [PMID: 37029242 DOI: 10.1007/s12094-023-03165-x]

- 3 Baljon KJ, Ramaiah P, Saleh EAM, Al-Dolaimy F, Al-Dami FH, Gandla K, Alkhafaji AT, Abbas AHR, Alsaalamy AH, Bisht YS. LncRNA PVT1: as a therapeutic target for breast cancer. *Pathol Res Pract* 2023; 248: 154675 [PMID: 37531833 DOI: 10.1016/j.prp.2023.154675]
- 4 Fang L, Huang H, Lv J, Chen Z, Lu C, Jiang T, Xu P, Li Y, Wang S, Li B, Li Z, Wang W, Xu Z. m5C-methylated lncRNA NR\_033928 promotes gastric cancer proliferation by stabilizing GLS mRNA to promote glutamine metabolism reprogramming. *Cell Death Dis* 2023; 14: 520 [PMID: 37582794 DOI: 10.1038/s41419-023-06049-8]
- 5 Zhang Y, Chen H, Yuan R, Wang Y, Zhang D, Zeng Q, Jiang W, Zhang R, Chen T, Chai C, Guo B. PDK1-stabilized LncRNA SPRY4-IT1 promotes breast cancer progression via activating NF- $\kappa$ B signaling pathway. *Mol Carcinog* 2023; 62: 1009-1024 [PMID: 37042573 DOI: 10.1002/mc.23542]
- 6 Tao F, Qi L, Liu G. Long intergenic non-protein coding RNA 662 accelerates the progression of gastric cancer through up-regulating centrosomal protein 55 by sponging microRNA-195-5p. *Bioengineered* 2022; 13: 3007-3018 [PMID: 35037833 DOI: 10.1080/21655979.2021.2023978]
- 7 Jiao Y, Fu Y, Gong Y, Wang G, Chen S, Cai G, Wu S, Tang L. Circ\_0067997 boosted the growth while repressed the apoptosis of SGC-7901/DDP cells via repressing miR-615-5p/AKT1 pathway. *Cancer Biomark* 2023; 37: 27-38 [PMID: 37005876 DOI: 10.3233/CBM-220145]
- 8 Zhou W, Song W, Lu M. circ\_0006789 promotes cervical cancer development via the miR-615-5p/HSF1 axis. *Discov Oncol* 2024; 15: 165 [PMID: 38748048 DOI: 10.1007/s12672-024-01012-1]
- 9 Sun D, Gong L, Wang X, Chen S, Yi J, Liu X. Pro-inflammatory Cytokines Promote the Occurrence and Development of Colitis-associated Colorectal Cancer by Inhibiting miR-615-5p. *Inflamm Bowel Dis* 2023; 29: 1854-1864 [PMID: 37300504 DOI: 10.1093/ibd/izad105]
- 10 Fang D, Ou X, Sun K, Zhou X, Li Y, Shi P, Zhao Z, He Y, Peng J, Xu J. m6A modification-mediated lncRNA TP53TG1 inhibits gastric cancer progression by regulating CIP2A stability. *Cancer Sci* 2022; 113: 4135-4150 [PMID: 36114757 DOI: 10.1111/cas.15581]
- 11 Zhu Y, Zhou B, Hu X, Ying S, Zhou Q, Xu W, Feng L, Hou T, Wang X, Zhu L, Jin H. LncRNA LINC00942 promotes chemoresistance in gastric cancer by suppressing MSI2 degradation to enhance c-Myc mRNA stability. *Clin Transl Med* 2022; 12: e703 [PMID: 35073459 DOI: 10.1002/ctm2.703]
- 12 Zhang P, Chen C, Zhang J, Yu X. LncRNA CRYM-AS1 Inhibits Gastric Cancer Progression via Epigenetically Regulating CRYM. *Ann Clin Lab Sci* 2022; 52: 249-259 [PMID: 35414504]
- 13 Wei J, Wang L, Sun Y, Bao Y. LINC00662 contributes to the progression and the radioresistance of cervical cancer by regulating miR-497-5p and CDC25A. *Cell Biochem Funct* 2020; 38: 1139-1151 [PMID: 32869878 DOI: 10.1002/cbf.3580]
- 14 Zhang Z, Liang X, Ren L, Zhang S, Li S, Wan T, Xu D, Lv S. LINC00662 promotes cell viability and metastasis in esophageal squamous cell carcinoma by sponging miR-340-5p and upregulating HOXB2. *Thorac Cancer* 2020; 11: 2306-2315 [PMID: 32633082 DOI: 10.1111/1759-7714.13551]
- 15 Cheng L, Xing Z, Zhang P, Xu W. Long non-coding RNA LINC00662 promotes proliferation and migration of breast cancer cells via regulating the miR-497-5p/Egln2 axis. *Acta Biochim Pol* 2020; 67: 229-237 [PMID: 32558530 DOI: 10.18388/abp.2020\_5203]
- 16 Liu Y, Sun M, Zhang B, Zhao W. KIF18A improves migration and invasion of colorectal cancer (CRC) cells through inhibiting PTEN signaling. *Aging (Albany NY)* 2023; 15: 9182-9192 [PMID: 37708299 DOI: 10.18632/aging.205027]
- 17 Pan ZH, Guo XQ, Shan J, Luo SX. LINC00324 exerts tumor-

- promoting functions in lung adenocarcinoma via targeting miR-615-5p/AKT1 axis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018; 22: 8333-8342 [PMID: 30556874 DOI: 10.26355/eurrev\_201812\_16531]
- 18 Yang B, Xie R, Wu SN, Gao CC, Yang XZ, Zhou JF. MicroRNA-615-5p targets insulin-like growth factor 2 and exerts tumor-suppressing functions in human esophageal squamous cell carcinoma. *Oncol Rep* 2018; 39: 255-263 [PMID: 29115555 DOI: 10.3892/or.2017.6079]
- 19 Du Q, Zhang M, Gao A, He T, Guo M. Epigenetic silencing ZSCAN23 promotes pancreatic cancer growth by activating Wnt signaling. *Cancer Biol Ther* 2024; 25: 2302924 [PMID: 38226836 DOI: 10.1080/15384047.2024.2302924]
- 20 Wang F, Zhu W, Yang R, Xie W, Wang D. LncRNA ZEB2-AS1 contributes to the tumorigenesis of gastric cancer via activating the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway. *Mol Cell Biochem* 2019; 456: 73-83 [PMID: 30635820 DOI: 10.1007/s11010-018-03491-7]

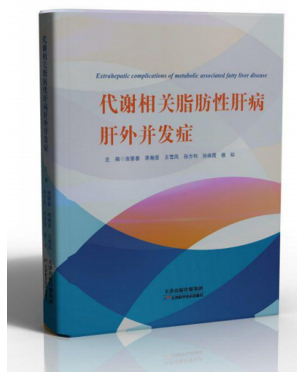
科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



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)。

# CircRASSF2靶向miR-218-5p调控胃癌细胞增殖、迁移和凋亡的研究

骆超, 朱迪, 陈跃华

骆超, 朱迪, 陈跃华, 浙江大学医学院附属金华医院全科医学科 浙江省金华市 321000

骆超, 研究生, 主要从事肿瘤方面的研究。

**作者贡献分布:** 骆超、朱迪与陈跃华对此文所作贡献两均等; 此课题由骆超、朱迪及陈跃华设计; 研究过程由骆超、朱迪及陈跃华操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由骆超提供; 数据分析由骆超、朱迪及陈跃华完成; 本论文写作由骆超完成。

**通讯作者:** 骆超, 研究生, 副主任医师, 321000, 浙江省金华市人民东路365号, 浙江大学医学院附属金华医院(金华市中心医院)全科医学科。lcqkx@163.com

收稿日期: 2024-06-03

修回日期: 2024-08-03

接受日期: 2024-08-14

在线出版日期: 2024-08-28

## CircRASSF2 targets miR-218-5p to regulate gastric cancer cell proliferation, migration, and apoptosis

Chao Luo, Di Zhu, Yue-Hua Chen

Chao Luo, Di Zhu, Yue-Hua Chen, Department of General Medicine, Jinhua Hospital Affiliated to Zhejiang University School of Medicine, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China

**Corresponding author:** Chao Luo, Graduate Student, Associate Chief Physician, Department of General Medicine, Jinhua Hospital Affiliated to Zhejiang University School of Medicine (Jinhua Central Hospital), No. 365 Renmin East Road, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China. lcqkx@163.com

Received: 2024-06-03

Revised: 2024-08-03

Accepted: 2024-08-14

Published online: 2024-08-28

### Abstract

#### BACKGROUND

Gastric cancer is a common digestive tract tumor with high

morbidity and mortality. Circular RNAs (circRNAs) are considered to be key regulators of the progression of a variety of human cancers, including gastric cancer. Studies have shown that circRASSF2 acts as an oncogene to regulate cancer progression. However, its role and underlying molecular mechanisms in gastric cancer progression are still unclear.

#### AIM

To explore the molecular mechanism by which circRASSF2 regulates gastric cancer cell proliferation, migration, and apoptosis.

#### METHODS

The expression of circRASSF2 and miR-218-5p in gastric cancer tissues, adjacent tissues, and GES-1, HGC-27 and AGS cells was examined by real-time quantitative PCR. Dual luciferase reporter assay was used to assess the targeting relationship of circRASSF2 and miR-218-5p. HGC-27 and AGS cells were divided into the following groups: si-circRASSF2 group, si-NC group, miR-218-5p mimic group, miR-NC group, si-circRASSF2 + anti-miR-NC group, and si-circRASSF2 + miR-218-5p inhibitor group. MTT assay and clone formation assay were used to detect cell proliferation. Flow cytometry was used to detect cell apoptosis. Transwell assay was used to detect cell migration.

#### RESULTS

CircRASSF2 expression increased and miR-218-5p expression decreased in gastric cancer tissues, and their expression was negatively correlated ( $P < 0.05$ ); circRASSF2 was upregulated and miR-218-5p was downregulated in gastric cancer HGC-27 and AGS cells ( $P < 0.05$ ). Dual luciferase reporter assay showed that circRASSF2 targets miR-218-5p. CircRASSF2 knockdown or miR-218-5p overexpression increased HGC-27 and AGS cell apoptosis, while reduced cell proliferation and migration ( $P < 0.05$ ). Down-regulation of miR-218-5p reversed the effect of circRASSF2 knockdown

on cell proliferation, migration, and apoptosis.

## CONCLUSION

CircRASSF2 promotes proliferation and migration and suppresses apoptosis of gastric cancer cells by targeting miR-218-5p.

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

**Key Words:** CircRASSF2; miR-218-5p; Gastric cancer; Proliferation; Migration; Apoptosis

**Citation:** Luo C, Zhu D, Chen YH. CircRASSF2 targets miR-218-5p to regulate gastric cancer cell proliferation, migration, and apoptosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2024; 32(8): 608-615  
**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i8/608.htm>  
**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i8.608>

## 摘要

### 背景

胃癌是常见的消化道肿瘤, 具有较高的发病率和死亡率。环状RNAs(circular RNAs, circRNAs)被认为是多种人类癌症进展的关键调控子, 包括胃癌。研究显示circRASSF2作为促癌因子调控癌症进程。然而其在胃癌进展中的作用及潜在分子机制尚不清楚。

### 目的

探讨circRASSF2影响胃癌细胞增殖、迁移和凋亡的分子机制。

### 方法

用实时荧光定量PCR分析胃癌组织、癌旁组织及GES-1、HGC-27和AGS细胞中circRASSF2和miR-218-5p的表达; 双荧光素酶报告实验分析靶向关系; 将HGC-27和AGS细胞分为si-circRASSF2组、si-NC组、miR-218-5p mimic组、miR-NC组、si-circRASSF2+anti-miR-NC组、si-circRASSF2+miR-218-5p Inhibitor组; 3-(4,5-二甲基噻唑-2)-2,5-二苯基四氮唑溴盐检测细胞抑制率; 克隆形成实验检测克隆形成数; 流式细胞术检测细胞凋亡率; Transwell检测细胞迁移数。

### 结果

胃癌组织中circRASSF2表达上升, miR-218-5p表达下降, 且二者表达呈负相关( $P < 0.05$ ); 在胃癌HGC-27和AGS细胞中, circRASSF2表达上调, 而miR-218-5p表达下调( $P < 0.05$ )。circRASSF2靶向调控miR-218-5p; 敲低circRASSF2或过表达miR-218-5p促进HGC-27和AGS细胞抑制率和凋亡率, 而降低克隆形成数和迁移细胞数( $P < 0.05$ )。下调miR-218-5p可逆转circRASSF2敲低对细胞增殖、迁移、凋亡的影响。

### 结论

circRASSF2通过靶向miR-218-5p加速胃癌细胞增殖、

迁移、抑制凋亡。

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

**关键词:** circRASSF2; miR-218-5p; 胃癌; 增殖; 迁移; 凋亡; 基因表达调控

**核心提要:** CircRASSF2在胃癌组织和细胞中上调而miR-218-5p下调。circRASSF2与miR-218-5p存在互补结合位点, 且circRASSF2可以靶向miR-218-5p促进胃癌细胞增殖和迁移, 加速胃癌恶性进展。

**文献来源:** 骆超, 朱迪, 陈跃华. CircRASSF2靶向miR-218-5p调控胃癌细胞增殖、迁移和凋亡的研究. *世界华人消化杂志* 2024; 32(8): 608-615  
**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i8/608.htm>  
**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i8.608>

## 0 引言

胃癌是最常见的恶性肿瘤之一, 分子靶向治疗展现出巨大的潜力, 而其主要挑战是耐药性, 因此需要探究更多的分子靶点以研发靶向药物<sup>[1,2]</sup>。非编码RNA(non-coding RNA, ncRNA)是功能性RNA分子, 其失调与胃癌的进展有关。微小RNAs(microRNAs, miRNAs)、环状RNAs(circular RNAs, circRNAs)具有作为胃癌生物标志物或治疗靶点的潜力<sup>[3,4]</sup>。研究报告<sup>[5]</sup>miR-218-5p可以抑制胃癌细胞的转移和上皮-间质转化。过表达miR-218-5p能够抑制胃癌细胞的增殖并诱导细胞周期阻滞<sup>[6]</sup>。此外, miR-218-5p可能靶向锌指蛋白114抑制胃癌细胞转移<sup>[7]</sup>。以上研究表明miR-218-5p参与胃癌进展, 且受circRNAs调控。经过软件预测, miR-218-5p可以与circRASSF2结合。circRASSF2在结直肠癌组织中显著上调, 敲低circRASSF2通过miR-195-5p/卷曲蛋白4轴抑制结直肠癌细胞增殖和转移<sup>[8]</sup>。在喉鳞状细胞癌中, circRASSF2在癌组织中表达升高, 其敲低可通过miR-302b-3p/胰岛素样生长因子1受体显著抑制体外细胞增殖和迁移<sup>[9]</sup>。然而circRASSF2在胃癌进展中的作用暂不清楚。本实验探究是否circRASSF2靶向miR-218-5p调控胃癌进展。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 于本院收集35例胃癌患者的癌组织及癌旁组织(表1), 所有样品储存在-80 °C。所有患者均知情且同意。本研究获得了本院伦理委员会的批准。

**细胞与主要试剂:** 胃黏膜上皮细胞GES-1、胃癌细胞HGC-27、AGS(美国ATCC); RPMI-1640培养基(美国Gibco); Trizol、cDNA合成试剂盒、荧光定量PCR试剂盒(日本Takara); 双荧光素酶检测试剂盒、MTT试剂盒、凋亡检测试剂盒(上海碧云天); Transwell小室

表 1 35例胃癌患者的临床资料

临床参数	n	
年龄	<60	17
	≥60	18
性别	Male	19
	Female	16
临床分期	I-II	20
	III-IV	15
肿瘤大小	<5 cm	23
	≥5 cm	12

(美国Corning); Lipofectamine 3000(美国Invitrogen); si-circRASSF2、si-NC、miR-218-5p mimic、miR-NC、anti-miR-NC、miR-218-5p Inhibitor(广州锐博).

1.2 方法

1.2.1 细胞处理与分组: 用RPMI-1640培养基培养GES-1、HGC-27、AGS细胞; 根据Lipofectamine 3000说明书, 将si-circRASSF2 a、b、c及si-NC转染至HGC-27和AGS细胞, 用RT-qPCR检测circRASSF2的表达水平, 确定转染效率. 使用Lipofectamine 3000将si-circRASSF2、si-NC、miR-218-5p mimic、miR-NC、si-circRASSF2+anti-miR-NC、si-circRASSF2+miR-218-5p Inhibitor分别转染至HGC-27和AGS细胞, 分为si-circRASSF2组、si-NC组、miR-218-5p mimic组、miR-NC组、si-circRASSF2+anti-miR-NC组、si-circRASSF2+miR-218-5p Inhibitor组.

1.2.2 实时荧光定量PCR(real-time quantitative PCR, RT-qPCR): 利用Trizol从组织(100 mg胃癌组织或癌旁组织)置1.5 mL的EP管中, 加入1 mL的Trizol充分匀浆)和细胞(5×10<sup>7</sup>个细胞置1.5 mL的EP管中, 加入1 mL的Trizol混匀)中提取总RNA, 随后利用cDNA合成试剂盒合成cDNA. 最后, 利用荧光定量PCR试剂盒在ABI StepOnePlus荧光定量PCR仪进行PCR扩增, 反应条件如下: 95 °C 2 min, 95 °C 30 s, 60 °C 30 s, 72 °C 30 s(循环40次). 用2<sup>-ΔΔCt</sup>法计算相对表达, 以GAPDH或U6为内参. 引物序列如下: circRASSF2, F 5'-CTTTTCAAAGAGAGTGGCCAG-3', R 5'-ACGGTGTACTTGCGCATCAG-3'; GAPDH, F 5'-TCGGAGTCAACGGATTTGGT-3', R 5'-TTCCCGTTCTCAGCCTTGAC-3'; miR-218-5p, F 5'-AACACGAAGTACTAGATTGGTACA-3', R 5'-AGTCTCAGGGTCCGAGGTATTC-3'; U6, F 5'-ATTGGAACGATACAGAGAAGATT-3', R 5'-GGAACGCTTCACGAATTTG-3'.

1.2.3 双荧光素酶报告实验: 利用starbase软件预测circRASSF2和miR-218-5p的结合位点, 并根据其互补序

列设计circRASSF2野生型(wild-type, wt)/突变型(mutant-type, mut)序列. 随后, 将含有wt/mut的circRASSF2序列克隆到psi-CHECK2荧光素酶载体中, 合成wt-circRASSF2/mut-circRASSF2载体. 利用Lipofectamine 3000将miR-NC/miR-218-5p和wt-circRASSF2/mut-circRASSF2载体分贝转染入HGC-27和AGS细胞. 48 h后, 利用双荧光素酶试剂盒分析细胞相对荧光素酶活性.

1.2.4 3-(4,5-二甲基噻唑-2)-2,5-二苯基四氮唑溴盐(3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl-2H-tetrazolium bromide, MTT): HGC-27和AGS细胞接种到96孔板培养48 h. 随后, 细胞与MTT溶液孵育4 h, 然后与DMSO孵育10 min. 最后, 使用酶标仪检测波长在490 nm的光密度值(optical density, OD), 评估细胞抑制率.

1.2.5 克隆形成实验: HGC-27和AGS细胞接种于6孔板中, 每2 d更换培养基, 共培养14 d. 随后, 形成的细胞克隆经多聚甲醛固定和结晶紫染色, 在显微镜下计数细胞克隆数.

1.2.6 流式细胞术: 收集的HGC-27和AGS细胞用PBS清洗后, 用结合缓冲液重悬. 细胞悬浮液与Annexin V-FITC和PI孵育15 min, 最后用流式细胞仪分析细胞凋亡率.

1.2.7 Transwell: 用无血清培养基重悬的HGC-27和AGS细胞添加到Transwell上室, 下室添加完全培养基. 培养48 h后收集下表面的细胞, 经过多聚甲醛固定和结晶紫染色, 显微镜拍摄并计数迁移细胞数.

统计学处理 采用SPSS 20.0软件进行统计学分析, 计量资料用mean±SD表示, 组间比较行t检验或单因素方差分析. 以P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 胃癌组织和细胞中circRASSF2和miR-218-5p表达的检测 与癌旁组织对比, 胃癌组织中circRASSF2上调, miR-218-5p下调, 二者表达呈负相关(P<0.05)(图1, 表2). 与GES-1相比, 胃癌HGC-27和AGS细胞中circRASSF2表达上升, 而miR-218-5p表达下降(P<0.05)(表3).

2.2 circRASSF2靶向miR-218-5p Starbase预测 circRASSF2和miR-218-5p的结合位点(图2). 通过双荧光素酶分析, 我们确定miR-218-5p可以下调wt-circRASSF2载体的荧光素酶活性(P<0.05), 而不影响mut-circRASSF2载体的荧光素酶活性(表4). 此外, si-circRASSF2可以上调miR-218-5p表达(P<0.05)(表5).

2.3 沉默circRASSF2处理后转染效率的检测 与si-NC组相比, 转染si-circRASSF2 a、b、c后circRASSF2表达降低(P<0.05), 表明转染成功(图3).

2.4 miR-218-5p转染效率的检测 在si-circRASSF2组

表 2 胃癌组织中circRASSF2和miR-218-5p的表达

分组	<i>n</i>	circRASSF2	miR-218-5p
癌旁组织	35	0.87 ± 0.19	1.15 ± 0.14
胃癌组织	35	2.28 ± 0.32 <sup>a</sup>	0.58 ± 0.09 <sup>a</sup>
<i>t</i>		22.414	20.261
<i>P</i>		<0.05	<0.05

<sup>a</sup>*P*<0.05, 与癌旁组织相比.

表 3 胃癌细胞中circRASSF2和miR-218-5p的表达

分组	<i>n</i>	circRASSF2	miR-218-5p
GES-1	9	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00
HGC-27	9	1.87 ± 0.05 <sup>a</sup>	0.35 ± 0.11 <sup>a</sup>
AGS	9	2.31 ± 0.21 <sup>a</sup>	0.17 ± 0.08 <sup>a</sup>
<i>t</i>		37.560	50.455
<i>P</i>		<0.05	<0.05

<sup>a</sup>*P*<0.05, 与GES-1组相比.

表 4 双荧光素酶报告实验结果(mean ± SD, *n* = 9)

分组		wt-circRASSF2	mut-circRASSF2
HGC-27	miR-NC	1.01 ± 0.07	0.97 ± 0.07
	miR-218-5p	0.41 ± 0.05 <sup>a</sup>	1.03 ± 0.07
AGS	miR-NC	1.00 ± 0.11	1.02 ± 0.09
	miR-218-5p	0.52 ± 0.06 <sup>a</sup>	0.98 ± 0.08
<i>t</i>		20.925	1.818
<i>P</i>		<0.05	0.088

<sup>a</sup>*P*<0.05, 与miR-NC组相比. miR-NC: miRNA阴性对照; wt-circRASSF2: circRASSF2野生型载体; mut-circRASSF2: circRASSF2突变型载体.

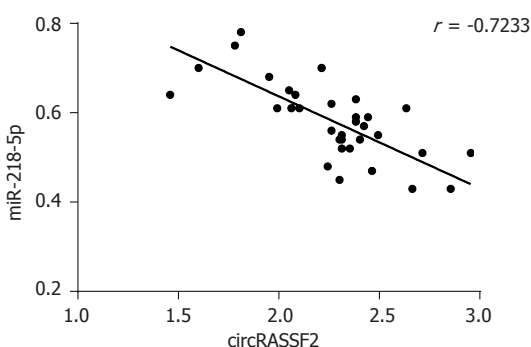


图 1 circRASSF2和miR-218-5p负相关.

和miR-218-5p mimic组中, HGC-27和AGS细胞中miR-218-5p表达上调, 而共转染si-circRASSF2+miR-218-5p Inhibitor后, miR-218-5p表达下调, 图4.

2.5 circRASSF2和miR-218-5p影响HGC-27、AGS细胞增殖、迁移和凋亡 在si-circRASSF2组和miR-218-

5p mimic组中, HGC-27和AGS细胞抑制率和凋亡率上调, 而克隆形成数和迁移数下降(*P*<0.05); 共转染si-circRASSF2+miR-218-5p Inhibitor后, HGC-27和AGS细胞抑制率和凋亡率下调, 而克隆形成数和迁移数上升(*P*<0.05)(图5, 表6).

### 3 讨论

新的分子靶向药物是改善胃癌治疗效果的希望<sup>[10,11]</sup>. 既往的研究显示<sup>[12,13]</sup>miR-218-5p作为抑癌因子调控多种癌症进程. 在膀胱癌中, miR-218-5p表达下调, 且过表达miR-218-5p可抑制膀胱癌细胞的增殖和转移, 促进细胞凋亡<sup>[14]</sup>. MiR-218-5p在胶质瘤组织中显著低表达, 其表达下调与脑胶质瘤患者不良预后相关, 过表达miR-218-5p可抑制胶质瘤细胞的增殖、迁移和侵袭并促进其凋亡<sup>[15]</sup>. 尽管既往的研究证实了miR-218-5p在胃癌进展中的消极作用<sup>[5-7]</sup>, 但是miR-218-5p相关的分

表 5 circRASSF2调控miR-218-5p的表达(mean ± SD, n = 9)

分组	miR-218-5p	
HGC-27	si-NC	1.00 ± 0.00
	si-circRASSF2	3.22 ± 0.11 <sup>a</sup>
AGS	si-NC	1.02 ± 0.12
	si-circRASSF2	2.53 ± 0.23 <sup>a</sup>
<i>t</i>	60.545	
<i>P</i>	<0.05	

<sup>a</sup>*P*<0.05, 与si-NC组相比. si-NC: 小干扰RNA阴性对照; si-circRASSF2: circRASSF2的小干扰RNA.

表 6 circRASSF2和miR-218-5p影响细胞抑制率和克隆形成(mean ± SD, n = 9)

分组	抑制率/%	克隆形成数/个	凋亡率/%	迁移细胞数/个	
HGC-27	si-NC	0.00 ± 0.00	112.52 ± 6.25	8.07 ± 0.47	169.89 ± 10.80
	si-circRASSF2	55.23 ± 2.34 <sup>a</sup>	40.27 ± 3.36 <sup>a</sup>	22.89 ± 1.15 <sup>a</sup>	73.00 ± 2.54 <sup>a</sup>
	miR-NC	0.03 ± 0.03	101.40 ± 9.33	8.11 ± 0.57	171.00 ± 11.17
	miR-218-5p mimic	44.19 ± 2.70 <sup>b</sup>	42.26 ± 4.11 <sup>b</sup>	19.78 ± 1.13 <sup>b</sup>	85.78 ± 3.91 <sup>b</sup>
	si-circRASSF2+anti-miR-NC	55.01 ± 2.75	37.21 ± 3.38	23.06 ± 1.36	69.56 ± 3.47
	si-circRASSF2+miR-218-5p Inhibitor	20.36 ± 1.22 <sup>c</sup>	89.27 ± 8.25 <sup>c</sup>	13.31 ± 0.79 <sup>c</sup>	146.44 ± 7.26 <sup>c</sup>
AGS	si-NC	0.00 ± 0.00	55.26 ± 6.42	5.64 ± 0.67	116.51 ± 12.14
	si-circRASSF2	43.84 ± 5.77 <sup>a</sup>	24.33 ± 2.27 <sup>a</sup>	18.96 ± 1.52 <sup>a</sup>	56.58 ± 6.36 <sup>a</sup>
	miR-NC	0.01 ± 0.02	46.28 ± 4.18	4.98 ± 0.58	113.84 ± 12.21
	miR-218-5p mimic	45.26 ± 5.10 <sup>b</sup>	18.22 ± 2.14 <sup>b</sup>	19.27 ± 2.21 <sup>b</sup>	52.27 ± 5.95 <sup>b</sup>
	si-circRASSF2+anti-miR-NC	44.1 ± 4.5	19.33 ± 1.74	19.04 ± 2.02	57.43 ± 6.27
	si-circRASSF2+miR-218-5p Inhibitor	18.62 ± 1.92 <sup>c</sup>	40.39 ± 3.85 <sup>c</sup>	9.25 ± 0.97 <sup>c</sup>	101.22 ± 10.61 <sup>c</sup>
<i>F</i>	1569.442	375.574	429.625	379.610	
<i>P</i>	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	

<sup>a</sup>*P*<0.05 vs si-NC组; <sup>b</sup>*P*<0.05 vs miR-NC组; <sup>c</sup>*P*<0.05 vs si-circRASSF2+anti-miR-NC组. si-NC: 小干扰RNA阴性对照; si-circRASSF2: circRASSF2的小干扰RNA; miR-NC: miRNA阴性对照; miR-218-5p mimic: miR-218-5p模拟物; anti-miR-NC: miRNA抑制剂阴性对照; miR-218-5p inhibitor: miR-218-5p抑制剂.

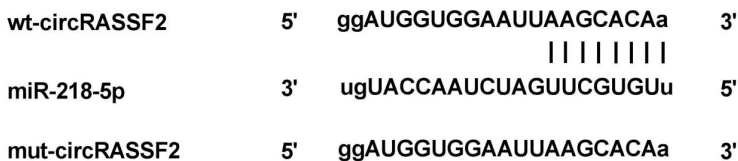


图 2 circRASSF2和miR-218-5p结合位点. wt-circRASSF2: circRASSF2野生型载体; mut-circRASSF2: circRASSF2突变型载体.

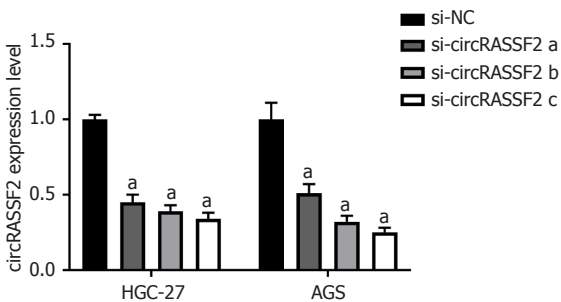


图 3 circRASSF2表达的检测. 与si-NC组相比, <sup>a</sup>*P*<0.05. si-NC: 小干扰RNA阴性对照; si-circRASSF2 a/b/c: circRASSF2的小干扰RNA a/b/c.

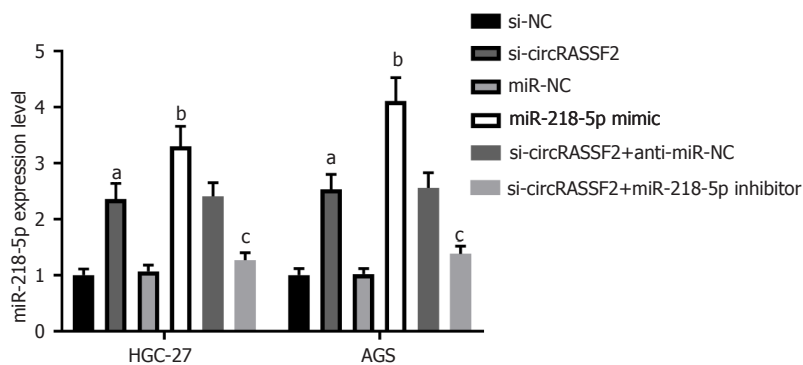


图 4 miR-218-5p表达的检测。<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs si-NC组; <sup>b</sup> $P < 0.05$  vs miR-NC组; <sup>c</sup> $P < 0.05$  vs si-circRASSF2+anti-miR-NC组。si-NC: 小干扰RNA阴性对照; si-circRASSF2: circRASSF2的小干扰RNA; miR-NC: miRNA阴性对照; miR-218-5p mimic: miR-218-5p模拟物; anti-miR-NC: miRNA抑制剂阴性对照; miR-218-5p inhibitor: miR-218-5p抑制剂。

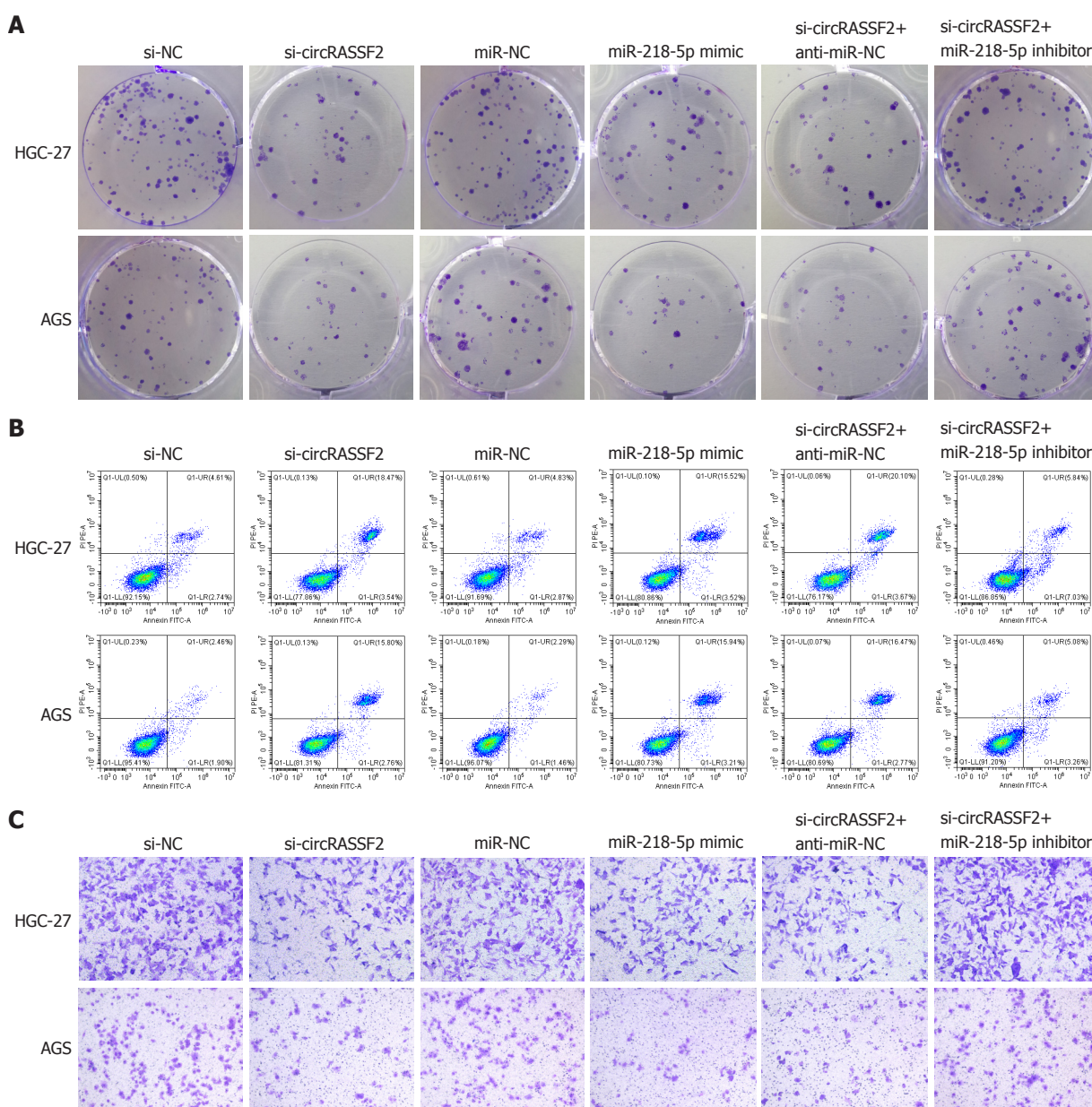


图 5 增殖, 凋亡, 迁移的检测。si-NC: 小干扰RNA阴性对照; si-circRASSF2: circRASSF2的小干扰RNA; miR-NC: miRNA阴性对照; miR-218-5p mimic: miR-218-5p模拟物; anti-miR-NC: miRNA抑制剂阴性对照; miR-218-5p inhibitor: miR-218-5p抑制剂。

子轴仍需要进一步揭示. 本结果显示, miR-218-5p在胃癌组织和细胞中下调, 且过表达miR-218-5p促进细胞抑制率和凋亡率, 而降低克隆形成数和迁移细胞数. 表明miR-218-5p可抑制胃癌细胞增殖、迁移、提高凋亡, 这与既往的研究结果一致<sup>[5-7]</sup>. 这些数据为miR-218-5p成为胃癌治疗的潜在分子靶点提供了新的证据.

由于具有稳定的表达, circRNA被认为是人类疾病的潜在分子治疗靶点和诊断指标<sup>[16,17]</sup>. 越来越多的研究显示circRNA是胃癌进展的关键调控子, 其异常表达与胃癌进展密切相关<sup>[18,19]</sup>. 例如: circ\_0136666在胃癌组织和细胞中广泛且高表达, 其可以促进胃癌肿瘤增殖和肿瘤微环境形成, 导致肿瘤发生免疫逃逸<sup>[20]</sup>. 此外, circLDLR的过表达增强了胃癌细胞的增殖和有氧糖酵解, 并阻碍了细胞凋亡, 进而加速胃癌恶性进展<sup>[21]</sup>. 以上证据证实了circRNA在胃癌进展中的具有重要作用. CircRASSF2被证实作为促癌因子参与调控多种癌症进展. Yang等<sup>[8]</sup>的研究显示circRASSF2在结直肠癌组织和细胞中表达上调, 其高表达与结直肠癌患者的不良预后相关, 且敲低circRASSF2可抑制结直肠癌细胞的增殖、迁移、侵袭并促进其凋亡. 此外, circRASSF2在乳腺癌组织和血清中的表达显著增加, 与远处转移、淋巴结转移、TNM分期、分化和肿瘤大小呈正相关<sup>[22]</sup>. 然而, circRASSF2在胃癌进展中的作用尚不清楚. 本实验经过软件预测, 发现miR-218-5p与circRASSF2之间存在结合位点, 并通过双荧光素酶进一步证实了二者的互作. 此外, 我们的结果显示, circRASSF2在胃癌组织和细胞中上调, 沉默circRASSF2增加细胞抑制率和凋亡率, 而下降克隆形成数和迁移细胞数, 表明circRASSF2促进胃癌细胞增殖、迁移、抑制凋亡. 重要的是, 下调miR-218-5p可减弱沉默circRASSF2对胃癌细胞增殖、迁移和凋亡的影响, 进一步表明circRASSF2通过靶向miR-218-5p促进胃癌恶性进展.

#### 4 结论

综上所述, 本研究结果显示, circRASSF2通过靶向miR-218-5p促进胃癌细胞增殖、迁移、抑制凋亡. CircRASSF2/miR-218-5p分子轴的提出为胃癌的治疗提供了潜在分子靶点.

#### 文章亮点

#### 实验背景

胃癌是我国最常见的恶性肿瘤之一, 在我国其发病率居各类肿瘤的首位, 对患者生命造成了巨大威胁. 因此, 有必要阐明影响其进展的分子机制, 为其治疗靶点的开发提供新思路.

#### 实验动机

探究影响胃癌进展的分子机制可能为其治疗提供潜在分子靶点.

#### 实验目标

揭示circRASSF2是否通过调控miR-218-5p调控胃癌细胞增殖、迁移和凋亡.

#### 实验方法

通过转染si-circRASSF2分析circRASSF2敲低对胃癌细胞增殖、迁移和凋亡的影响; 通过转染miR-218-5p mimic确定miR-218-5p过表达对胃癌细胞增殖、迁移和凋亡的影响; 双荧光素酶报告实验确定circRASSF2和miR-218-5p的靶向关系; 通过共转染si-circRASSF2和miR-218-5p Inhibitor确定circRASSF2是否通过调控miR-218-5p介导胃癌细胞增殖、迁移和凋亡.

#### 实验结果

CircRASSF2敲低或miR-218-5p过表达均可以抑制胃癌细胞增殖、迁移、促进凋亡; CircRASSF2可以靶向miR-218-5p, 且miR-218-5p Inhibitor可以逆转LncRNA si-circRASSF2对胃癌细胞增殖、迁移和凋亡的作用.

#### 实验结论

CircRASSF2通过靶向miR-218-5p促进胃癌细胞增殖、迁移、抑制凋亡, 这可能为胃癌的治疗提供潜在分子靶点.

#### 展望前景

未来仍需要探究胃癌的发病机制, 为胃癌的临床治疗提供新思路.

#### 5 参考文献

- Guan WL, He Y, Xu RH. Gastric cancer treatment: recent progress and future perspectives. *J Hematol Oncol* 2023; 16: 57 [PMID: 37245017 DOI: 10.1186/s13045-023-01451-3]
- Zeng Y, Jin RU. Molecular pathogenesis, targeted therapies, and future perspectives for gastric cancer. *Semin Cancer Biol* 2022; 86: 566-582 [PMID: 34933124 DOI: 10.1016/j.semcancer.2021.12.004]
- Chen L, Deng J. Role of non-coding RNA in immune microenvironment and anticancer therapy of gastric cancer. *J Mol Med (Berl)* 2022; 100: 1703-1719 [PMID: 36329206 DOI: 10.1007/s00109-022-02264-6]
- Wang ZX, Zhang GJ, Yang XF, Feng SJ, Ji SS, Qi YB. miRNA-633 and KAI1 as Potential Biomarkers of Malignant Melanoma with Gastric Cancer. *Comb Chem High Throughput Screen* 2023; 26: 1001-1014 [PMID: 35713138 DOI: 10.2174/1386207325666220616125608]
- Zhang T, Beeharry MK, Wang Z, Zhu Z, Li J, Li C. YY1-modulated long non-coding RNA SNHG12 promotes gastric cancer metastasis by activating the miR-218-5p/YWHAZ axis. *Int J Biol Sci* 2021; 17: 1629-1643 [PMID: 33994849 DOI: 10.7150/ijbs.58921]
- Deng M, Zeng C, Lu X, He X, Zhang R, Qiu Q, Zheng G, Jia X, Liu H, He Z. miR-218 suppresses gastric cancer cell cycle progression

- through the CDK6/Cyclin D1/E2F1 axis in a feedback loop. *Cancer Lett* 2017; 403: 175-185 [PMID: 28634044 DOI: 10.1016/j.canlet.2017.06.006]
- 7 Feng Z, Li L, Zeng Q, Zhang Y, Tu Y, Chen W, Shu X, Wu A, Xiong J, Cao Y, Li Z. RNF114 Silencing Inhibits the Proliferation and Metastasis of Gastric Cancer. *J Cancer* 2022; 13: 565-578 [PMID: 35069903 DOI: 10.7150/jca.62033]
  - 8 Yang L, Bi T, Zhou S, Lan Y, Zhang R. CircRASSF2 facilitates the proliferation and metastasis of colorectal cancer by mediating the activity of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway by regulating the miR-195-5p/FZD4 axis. *Anticancer Drugs* 2021; 32: 919-929 [PMID: 33929991 DOI: 10.1097/CAD.0000000000001084]
  - 9 Tian L, Cao J, Jiao H, Zhang J, Ren X, Liu X, Liu M, Sun Y. CircRASSF2 promotes laryngeal squamous cell carcinoma progression by regulating the miR-302b-3p/IGF-1R axis. *Clin Sci (Lond)* 2019; 133: 1053-1066 [PMID: 30992382 DOI: 10.1042/CS20190110]
  - 10 Wu S, Xu P, Zhang F. Advances in targeted therapy for gastric cancer based on tumor driver genes. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2023; 53: 73-83 [PMID: 38413217 DOI: 10.3724/zdxbyxb-2023-0522]
  - 11 Chen Y, Bai B, Ying K, Pan H, Xie B. Anti-PD-1 combined with targeted therapy: Theory and practice in gastric and colorectal cancer. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer* 2022; 1877: 188775 [PMID: 35934154 DOI: 10.1016/j.bbcan.2022.188775]
  - 12 Naso FD, Bruqi K, Manzini V, Chiurchiù V, D'Onofrio M, Arisi I, Strappazon F. miR-218-5p and doxorubicin combination enhances anticancer activity in breast cancer cells through Parkin-dependent mitophagy inhibition. *Cell Death Discov* 2024; 10: 149 [PMID: 38514650 DOI: 10.1038/s41420-024-01914-7]
  - 13 Pan F, Zhang J, Tang B, Jing L, Qiu B, Zha Z. The novel circ\_0028171/miR-218-5p/IKBKB axis promotes osteosarcoma cancer progression. *Cancer Cell Int* 2020; 20: 484 [PMID: 33041665 DOI: 10.1186/s12935-020-01562-8]
  - 14 Li Y, Shi B, Dong F, Zhu X, Liu B, Liu Y. LncRNA KCNQ1OT1 facilitates the progression of bladder cancer by targeting MiR-218-5p/HS3ST3B1. *Cancer Gene Ther* 2021; 28: 212-220 [PMID: 32820233 DOI: 10.1038/s41417-020-00211-6]
  - 15 Gu J, Ge X, You A, Li J, Zhang Y, Rao G, Wang J, Zhang K, Liu X, Wu X, Cheng L, Zhu M, Wang D. miR-218-5p inhibits the malignant progression of glioma via targeting TCF12. *Tumori* 2022; 108: 338-346 [PMID: 34121515 DOI: 10.1177/03008916211018263]
  - 16 Kristensen LS, Jakobsen T, Hager H, Kjems J. The emerging roles of circRNAs in cancer and oncology. *Nat Rev Clin Oncol* 2022; 19: 188-206 [PMID: 34912049 DOI: 10.1038/s41571-021-00585-y]
  - 17 Zhang Y, Luo J, Yang W, Ye WC. CircRNAs in colorectal cancer: potential biomarkers and therapeutic targets. *Cell Death Dis* 2023; 14: 353 [PMID: 37296107 DOI: 10.1038/s41419-023-05881-2]
  - 18 Zheng Y, Li Z, Wang Y, Chen W, Lin Y, Guo J, Ye G. CircRNA: A new class of targets for gastric cancer drug resistance therapy. *Pathol Oncol Res* 2023; 29: 1611033 [PMID: 37065861 DOI: 10.3389/pore.2023.1611033]
  - 19 Hossain MT, Li S, Reza MS, Feng S, Zhang X, Jin Z, Wei Y, Peng Y. Identification of circRNA Biomarker for Gastric Cancer through Integrated Analysis. *Front Mol Biosci* 2022; 9: 857320 [PMID: 35359600 DOI: 10.3389/fmolb.2023.1249019]
  - 20 Miao Z, Li J, Wang Y, Shi M, Gu X, Zhang X, Wei F, Tang X, Zheng L, Xing Y. Hsa\_circ\_0136666 stimulates gastric cancer progression and tumor immune escape by regulating the miR-375/PRKDC Axis and PD-L1 phosphorylation. *Mol Cancer* 2023; 22: 205 [PMID: 38093288 DOI: 10.1186/s12943-023-01883-y]
  - 21 Zeng F, Zhao J, Tong M, He W, Li N, Fan Y, Zhu Y, Zhang L, Zhang H. CircRNA LDLR promotes proliferation and aerobic glycolysis of gastric cancer cells by targeting CHD1 with miR-449b-5p. *Turk J Biol* 2024; 48: 46-58 [PMID: 38665782 DOI: 10.55730/1300-0152.2681]
  - 22 Zhong W, Bao L, Yuan Y, Meng Y. CircRASSF2 acts as a prognostic factor and promotes breast cancer progression by modulating miR-1205/HOXA1 axis. *Bioengineered* 2021; 12: 3014-3028 [PMID: 34180753 DOI: 10.1080/21655979.2021.1933300]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



# 白术内酯 I 改善术后肠梗阻大鼠的肠功能、炎症反应、细菌移位及肠道屏障

王一昌, 周应

王一昌, 周应, 宁波市第六医院普外科 浙江省宁波市 315042

王一昌, 本科, 普外科住院医师, 研究方向为普外科急腹症和腹部多发创伤的早期诊断及治疗。

**作者贡献分布:** 王一昌负责课题设计、研究操作、实验试剂供应和论文撰写; 周应负责研究操作和数据分析。

**通讯作者:** 周应, 本科, 副主任医师, 315042, 浙江省宁波市江东区中山东路1059号, 宁波市第六医院普外科. zhangyongxiao5544@163.com

收稿日期: 2024-06-21

修回日期: 2024-08-02

接受日期: 2024-08-14

在线出版日期: 2024-08-28

## Atractylenolide I improves intestinal function, inflammatory response, bacterial translocation, and intestinal barrier function in postoperative ileus rats

Yi-Chang Wang, Ying Zhou

Yi-Chang Wang, Ying Zhou, Department of General Surgery, Ningbo Sixth Hospital, Ningbo 315042, Zhejiang Province, China

**Corresponding author:** Ying Zhou, Undergraduate, Associate Chief Physician, Department of General Surgery, Ningbo Sixth Hospital, No. 1059 Zhongshan East Road, Jiangdong District, Ningbo 315042, Zhejiang Province, China. zhangyongxiao5544@163.com

Received: 2024-06-21

Revised: 2024-08-02

Accepted: 2024-08-14

Published online: 2024-08-28

### Abstract

#### BACKGROUND

Atractylenolide I (AT-1) exhibits anti-inflammatory and

antioxidant properties, as well as the ability to inhibit intestinal injury while improving intestinal barrier function. However, the effect and mechanism of AT-1 on postoperative ileus (POI) remain unclear.

#### AIM

To investigate the effects of AT-1 on intestinal function, inflammatory response, bacterial translocation, and intestinal barrier function in rats with POI, and to analyze the underlying mechanism.

#### METHODS

Sixty male Sprague-Dawley rats were divided into five groups: Control group, model group, and low-, medium-, and high-dose AT-1 intervention groups, with 12 rats in each group. The POI rat model was established using the frictional intestinal method, and the low, medium, and high-dose AT-1 intervention groups were administered 20, 40, and 80 mg/kg of AT-1 *via* the tail vein 1 h before modeling and once daily for 1-3 d post-modeling. The intestinal propulsion test was utilized for the evaluation of intestinal motility function, while the fluoresceine isothiocyanate-dextran method was employed to assess intestinal permeability. Hematoxylin-eosin staining was conducted to observe the pathological morphology of the small intestine. The levels of white blood cells and neutrophils in peripheral blood were quantified using a biochemical analyzer. Enzyme-linked immunosorbent assay was performed to measure the levels of interleukin (IL)-6, IL-1 $\beta$ , tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), endotoxin, lipopolysaccharide, and D-lactate in serum. Immunohistochemistry was applied to detect the expression and distribution of Lysozyme, Villin, zonula occludens protein 1 (ZO-1), and Claudin in intestinal tissues. Western blot analysis was used for detecting the expression of nuclear factor kappa-B (NF- $\kappa$ B) related proteins in intestinal tissue.

## RESULTS

Compared to the control group, the model group exhibited disrupted or sloughed intestinal villi, loss of crypts, reduced intestinal motility, and increased intestinal permeability. In contrast to the model group, the AT-1 intervention groups demonstrated elongated villi and increased number of crypts in the small intestine, enhanced intestinal motility, and decreased intestinal permeability. Immunohistochemistry analysis revealed a significant decrease in the expression of Lysozyme, Villin, ZO-1, and Claudin in the small intestinal tissue of the model group compared to the control group. Conversely, the AT-1 intervention groups exhibited an increase in the expression of these proteins. Biochemical tests demonstrated that compared to the control group, the model group displayed elevated levels of white blood cells and neutrophils in peripheral blood as well as increased levels of IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , endotoxin, lipopolysaccharide, and D-lactic acid in serum. In contrast, these hematological parameters were significantly reduced in the AT-1 intervention groups when compared to the model group. Western blot analysis revealed that the expression levels of phospho(p)-P65/P65 and phospho-inhibitor of NF- $\kappa$ B (p-I $\kappa$ B)/I $\kappa$ B in the small intestinal tissue of the model group were significantly elevated compared to the control group. In contrast, the intervention groups exhibited reduced expression levels of p-P65/P65 and p-I $\kappa$ B/I $\kappa$ B when compared to the model group. All these findings demonstrated a dose-dependent effect.

## CONCLUSION

AT-1 effectively inhibits intestinal injury, inflammatory response, and NF- $\kappa$ B signaling activity in rats with postoperative ileus (POI), while preserving the integrity of the intestinal barrier function and preventing bacterial translocation.

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

**Key Words:** Atractylenolide I; Postoperative ileus; Rat; Gastrointestinal function; Bacterial translocation; Intestinal barrier function; Inflammatory response

**Citation:** Wang YC, Zhou Y. Atractylenolide I improves intestinal function, inflammatory response, bacterial translocation, and intestinal barrier function in postoperative ileus rats. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2024; 32(8): 616-624

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i8/616.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i8.616>

## 摘要

### 背景

白术内酯 I (atractylenolide I, AT-1) 具有抗炎、抗氧化、抑制肠损伤和改善肠屏障功能的作用, 但其对术后肠梗阻(postoperative ileus, POI)的影响和机制并不

清楚。

### 目的

探讨AT-1对POI大鼠的肠功能、炎症反应、细菌移位及肠道屏障的影响, 并探讨初步机制。

### 方法

60只泼尼松·多雷雄性大鼠, 分为5组: 对照组、模型组、及低、中、高剂量AT-1干预组, 每组12只。用摩擦肠管法构建POI大鼠模型, 低、中、高剂量AT-1干预组分别在造模前1 h和造模后1-3 d通过尾静脉注射20、40和80 mg/kg AT-1, 每天1次。肠推进实验评估肠推进功能, 异硫氰酸酯-葡聚糖法检测肠通透性; 苏木精-伊红染色观察小肠组织病理形态; 生化分析仪计数外周血白细胞和粒细胞含量, 酶联免疫吸附试验法检测血清中白细胞介素(interleukin, IL)-6、IL-1 $\beta$ 、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、内毒素、脂多糖和D-乳酸水平; 免疫组化检测肠组织中溶菌酶(Lysozyme)、绒毛蛋白(Villin)、闭锁小带蛋白1(zonula occludens protein 1, ZO-1)和密封蛋白(Claudin)表达分布情况; 蛋白质免疫印迹法检测肠组织中核因子 $\kappa$ B(nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa$ B)相关蛋白表达。

### 结果

相比于对照组, 模型组小肠绒毛断裂或脱落, 隐窝丢失, 肠推进功能降低, 肠道通透性增加; 相比于模型组, AT-1干预组小肠绒毛变长和隐窝增多, 肠推进功能增高, 肠道通透性降低。免疫组化结果显示, 相比于对照组, 模型组小肠组织中Lysozyme、Villin、ZO-1和Claudin表达降低, 而AT-1干预组上述蛋白表达增高。生化检验结果显示, 相比于对照组, 模型组外周血白细胞和中性粒细胞数增多, 血清中IL-6、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、内毒素、脂多糖和D-乳酸水平增高; 相比于模型组, AT-1干预组上述血液学指标均降低。蛋白质免疫印迹法检测结果显示, 相比于对照组, 模型组小肠组织中磷酸化(phospho, p)-P65/P65和磷酸化NF- $\kappa$ B抑制蛋白(phospho-inhibitor of NF- $\kappa$ B, p-I $\kappa$ B)/I $\kappa$ B的表达水平均升高; 相比于模型组, AT-1干预组p-P65/P65和p-I $\kappa$ B/I $\kappa$ B的表达水平均降低。且以上结果均具有剂量效应。

### 结论

AT-1可有效抑制POI大鼠肠道损伤、炎症反应和NF- $\kappa$ B信号活性, 同时维持肠屏障功能的完整性并阻止细菌移位。

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

**关键词:** 白术内酯 I; 术后肠梗阻; 大鼠; 肠功能; 细菌移位; 肠屏障功能; 炎症反应

**核心提要:** 白术内酯 I 可改善术后肠梗阻模型大鼠的肠组织病理学表现和肠功能, 降低肠道炎症反应, 保持肠屏障功能并抑制细菌移位, 此外, 它还能抑制肠道核因子 $\kappa$ B 信号通路的活性。

**文献来源:** 王一昌, 周应. 白术内酯 I 改善术后肠梗阻大鼠的肠功能、炎症反应、细菌移位及肠道屏障. 世界华人消化杂志 2024; 32(8): 616-624

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i8/616.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i8.616>

## 0 引言

术后肠梗阻(postoperative ileus, POI)为腹部手术常见的一种术后并发症<sup>[1,2]</sup>。研究表明, 炎症反应和肠屏障障碍在POI的进展中发挥关键作用, 其不仅能加剧肠损伤、肠黏连和影响肠蠕动, 还能导致细菌移位<sup>[3,4]</sup>。因此抑制炎症反应和维持肠屏障完整性可能是治疗POI的关键策略。白术内酯 I (atractylenolide I, AT-1)为白术干燥根茎提取的具有药理活性内酯类化合物之一, 现代药理学研究表明其具有抗炎、抗氧化和抗肿瘤等多种药理作用<sup>[5-7]</sup>。在胃肠道相关疾病的研究表明, AT-1能抑制肠损伤并改善肠屏障功能<sup>[8,9]</sup>。而, AT-1对POI的影响和机制并不清楚, 因此, 本研究分析AT-1对POI大鼠肠功能、炎症、肠屏障功能以及细菌移位的影响, 并分析其机制。

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

1.1.1 主要药物、试剂: AT-1(纯度>98%)购自南京道斯夫生物科技有限公司; 大鼠白细胞介素(interleukin, IL)-6(#900-K86)、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )(#900-T73)及IL-1 $\beta$ (#900-K91)酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测试剂盒均购自于派普泰克生物科技(苏州)有限公司; 大鼠内毒素ELISA检测试剂盒(#CS-E01819)购自上海甄试生物技术有限公司; 大鼠D-乳酸ELISA检测试剂盒(#ZK-R3050)购自深圳子科生物科技有限公司; 大鼠脂多糖ELISA检测试剂盒(#J22822)购自武汉吉立德生物科技有限公司; 异硫氰酸酯(fluoresceine isothiocyanate, FITC)-葡聚糖(#ZTC-FD4)购自上海甄准生物技术有限公司; 溶霉菌(Lysozyme)、闭锁小带蛋白(zonula occludens protein 1, ZO-1)、绒毛蛋白(Villin)、密封蛋白(Claudin)、核因子 $\kappa$ B(nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa$ B)P65、磷酸化(phospho, p)-P65、NF- $\kappa$ B的抑制蛋白(inhibitor of NF- $\kappa$ B, I $\kappa$ B)及p-I $\kappa$ B抗体购自武汉三鹰生物技术有限公司;  $\beta$ -肌动蛋白( $\beta$ -actin)抗体及二抗购自上海碧云天生物科技公司。

1.1.2 研究动物: 60只无特定病原体级雄性泼累格·多雷大鼠, 体质量220 g-240 g, 购自杭州启真实验动物科技有限公司, 生产许可证号为SCXK(浙)2022-0005。遵照实验动物管理与保护中心要求及规定, 对大鼠的进行饲养。整体环境: 饲养环境22 °C-25 °C; 相对湿度为40%-60%左右, 噪音小于80 dB, 通风换气6次/h, 由实验室工作人员统一管理、饲养, 在进行饲养过程中, 行10 h/d光照, 满足大鼠日常饮水、饮食情况, 维持大鼠健康状态, 在经过7 d的适应性饲养, 随后进行实验。动物实验获得宁波市第六医院伦理委员会审查, 批件号: 甬六医伦审2023论第73号。

### 1.2 方法

1.2.1 分组与建模: 将12只大鼠作为对照组, 其余48只参照文献<sup>[10]</sup>建立POI大鼠模型。术前对大鼠进行12 h禁食不禁水, 次日, 用戊巴比妥腹腔麻醉后, 在大鼠下腹3 cm位置进行切口, 暴露小肠, 取出小肠, 外置两层纱布, 从小肠末端开始, 从下至上的方向, 擦拭肠管至幽闭环, 连续进行6次; 接着将全部的肠管, 置于腹腔内, 理顺小肠, 防止小肠扭转; 最后缝合关腹。在建模过程中无死亡, 所有大鼠建模成功, 将其分为模型组、及低、中、高剂量AT-1干预组。低、中、高剂量AT-1干预组分别在造模前1 h和造模后1 d-3 d通过尾静脉注射20、40和80 mg/kg AT-1, 每天1次。模型组和对照组给予同体积0.9%氯化钠溶液注射。干预结束后进行后续实验。

1.2.2 血生化检测: 大鼠禁食过夜, 次日收集眼眶静脉血(0.3 mL/只), 取0.1 mL/只分别进行抗凝处理后, 用动物生化分析仪检测血中白细胞和中性粒细胞含量。剩余以离心法分离血清, 并依照相应试剂盒说明书, 用ELISA法检测血清中IL-6、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、内毒素、D-乳酸和脂多糖水平。

1.2.3 肠通透性检测: 采用FITC-葡聚糖法检测肠通透性。每组任选5只大鼠, 禁食过夜, 次日按400 mg/kg灌胃FITC-葡聚糖, 4 h后, 收集静脉血, 荧光酶标仪检测血中FITC-葡聚糖含量。

1.2.4 胃肠动力功能检测: 每组任选5只大鼠, 伊文氏蓝溶液(0.2 mL/只)灌胃, 1 h后, 麻醉大鼠, 开腹取整个小肠, 并计算小肠推进率。小肠推进率 = 蓝染(小肠)长度/小肠总长度 $\times$ 100%。

1.2.5 病理学观察: 将大鼠麻醉后, 取小肠组织, 用5%多聚甲醛进行24 h固定, 常规步骤用石蜡包埋肠组织。用切片机将石蜡包埋的小肠组织进行切片(5  $\mu$ m厚度), 将小肠切片烘干后脱蜡, 采用梯度酒精、蒸馏水行水化及洗涤, 之后使用苏木精-伊红染色, 于光学显微镜下观察大鼠小肠组织病理形态变化情况。

1.2.6 免疫组化染色: 取小肠切片脱蜡、水化后, 用

表 1 各组肠绒毛和隐窝情况比较( $n = 5$ , mean  $\pm$  SD)

组别	平均绒毛长度( $\mu\text{m}$ )	完整绒毛比例(%)	平均隐窝数(个)
对照组	408.67 $\pm$ 78.64	88.25 $\pm$ 8.76	96.89 $\pm$ 10.23
模型组	156.74 $\pm$ 46.53 <sup>a</sup>	28.23 $\pm$ 6.54 <sup>a</sup>	39.44 $\pm$ 7.51 <sup>a</sup>
低剂量AT-1干预组	243.62 $\pm$ 38.46 <sup>b</sup>	37.73 $\pm$ 3.87 <sup>b</sup>	49.68 $\pm$ 5.31 <sup>b</sup>
中剂量AT-1干预组	312.54 $\pm$ 44.75 <sup>bc</sup>	52.81 $\pm$ 8.36 <sup>bc</sup>	61.51 $\pm$ 6.97 <sup>bc</sup>
高剂量AT-1干预组	363.21 $\pm$ 62.34 <sup>bcd</sup>	71.76 $\pm$ 13.25 <sup>bcd</sup>	77.23 $\pm$ 9.35 <sup>bcd</sup>
<i>F</i>	42.156	58.632	47.619
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001

<sup>a</sup> $P < 0.05$ , 与对照组比较; <sup>b</sup> $P < 0.05$ , 与模型组比较; <sup>c</sup> $P < 0.05$ , 与低剂量AT-1干预组比较; <sup>d</sup> $P < 0.05$ , 与中剂量AT-1干预组比较. AT-1: 白术内酯 I.

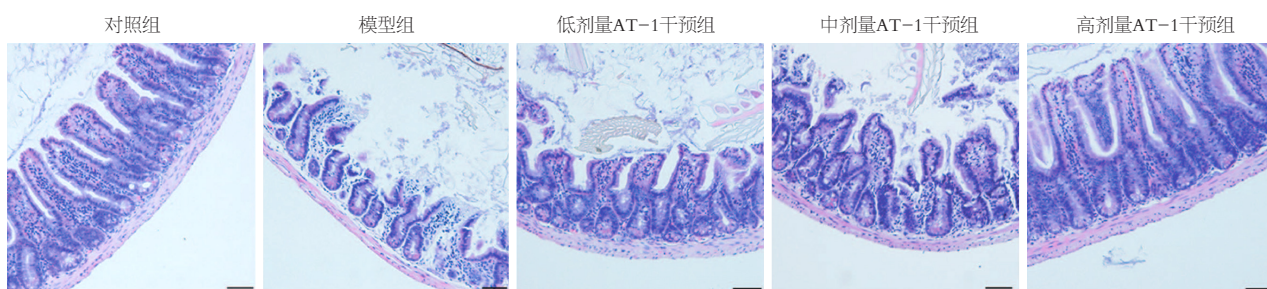


图 1 各组小肠组织的病理形态学表现(苏木精-伊红染色, 比例尺 = 100  $\mu\text{m}$ ). AT-1: 白术内酯 I.

3% $\text{H}_2\text{O}_2$ 处理30 min. 洗涤后, 切片用5%牛血清白蛋白封闭1 h, 以免疫组化试剂盒步骤, 按链霉菌抗生物素蛋白-过氧化物酶联结法肠组织中Lysozyme、Villin、ZO-1和Claudin, 用DAB显色. 光学显微镜下观察, 并用Image J软件依据阳性细胞数和表达强度值自动统计阳性表达的免疫组化积分, 积分>0代表阳性, 积分越高代表阳性表达越高.

1.2.7 蛋白质免疫印迹法实验: 小肠组织中蛋白质依照组织蛋白提取试剂盒说明进行萃取. 每孔上样20  $\mu\text{g}$ 蛋白质进行电泳和转印. 用5%脱脂奶封闭膜上蛋白, 一抗[P65、p-P65、I $\kappa$ B、p-I $\kappa$ B抗体(1:2000稀释),  $\beta$ -actin(1:7000稀释)]于摇床上室温孵育, 共孵育100 min, 进行3次洗膜(3 min/次)后, 滴加辣根过氧化物酶-羊抗兔二抗(1:1000稀释)于摇床上室温孵育, 共孵育45 min, 再进行3次洗膜(10 min/次)后, 利用化学发光成像仪显影, 用Image J软件统计各蛋白印迹光密度值.

**统计学处理** 采用SPSS 19.0统计软件包进行统计分析处理. 计量资料采用均数 $\pm$ 标准差(mean $\pm$ SD)描述, 多组间比较采用方差分析,  $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义.

## 2 结果

2.1 各组小肠组织的病理形态学观察 如图1和表1所示, 对照组大鼠小肠组织肠绒毛完整, 肠上皮细胞排列整齐

完整; 模型组小肠组织中肠上皮细胞排列结构破坏, 肠绒毛出现断裂或脱落, 平均绒毛长度较对照组明显缩短( $P < 0.05$ ), 隐窝数降低( $P < 0.05$ ); 低、中和高剂量AT-1干预组小肠组织中肠上皮细胞结构逐渐恢复至清晰、完整状态, 肠绒毛完整性得到改善, 肠绒毛长度较模型组明显增长( $P < 0.05$ ), 隐窝数增多( $P < 0.05$ ), 且呈现剂量依赖性.

2.2 各组大鼠小肠运动功能情况比较 如表2所示, 相比于对照组, 模型组小肠推进率下降( $P < 0.05$ ); 相比于模型组, 低、中和高剂量AT-1干预组小肠推进率水平上升( $P < 0.05$ ), 且呈现剂量依赖性.

2.3 各组炎症反应情况比较 如表3所示, 相比于正常组, 模型组外周血中白细胞和中性粒细胞含量以及血清中IL-6、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 水平均上升( $P < 0.05$ ); 相比于模型组, 低、中和高剂量AT-1干预组上述血液学炎症指标水平均降低( $P < 0.05$ ), 且呈现剂量依赖性.

2.4 各组细菌移位与肠屏障相关蛋白表达情况比较 如表4所示, 相比于正常组, 模型组外周血中脂多糖、内毒素和D-乳酸水平均上升( $P < 0.05$ ); 相比于模型组, 低、中和高剂量AT-1干预组脂多糖、内毒素和D-乳酸水平均降低( $P < 0.05$ ), 且呈现剂量依赖性. 以上说明AT-1能减轻POI大鼠肠内细菌及其代谢物移位. 细菌移位与肠渗透性和肠屏障完整性有关<sup>[11,12]</sup>. 本研究进一步检测了肠渗透性和肠屏障相关蛋白表达与分布. 结果如表4, AT-1

表 2 各组大鼠小肠运动功能情况对比( $n = 5$ , mean  $\pm$  SD)

组别	小肠推进率(%)
对照组	55.01 $\pm$ 4.16
模型组	24.16 $\pm$ 2.24 <sup>a</sup>
低剂量AT-1干预组	31.58 $\pm$ 2.41 <sup>b</sup>
中剂量AT-1干预组	36.43 $\pm$ 3.15 <sup>bc</sup>
高剂量AT-1干预组	45.18 $\pm$ 3.54 <sup>bcd</sup>
<i>F</i>	54.162
<i>P</i>	<0.001

<sup>a</sup> $P < 0.05$ , 与对照组比较; <sup>b</sup> $P < 0.05$ , 与模型组比较; <sup>c</sup> $P < 0.05$ , 与低剂量AT-1干预组比较; <sup>d</sup> $P < 0.05$ , 与中剂量AT-1干预组比较. AT-1: 白术内酯 I.

表 3 各组大鼠血液学炎症指标水平对比( $n = 12$ , mean  $\pm$  SD)

组别	白细胞( $10^9/L$ )	中性粒细胞( $10^9/L$ )	IL-6( $ng/L$ )	IL-1 $\beta$ ( $ng/L$ )	TNF- $\alpha$ ( $ng/L$ )
对照组	6.25 $\pm$ 1.04	5.85 $\pm$ 1.13	156.74 $\pm$ 23.74	2.53 $\pm$ 0.82	14.52 $\pm$ 4.42
模型组	44.12 $\pm$ 6.68 <sup>a</sup>	123.46 $\pm$ 18.74 <sup>a</sup>	875.53 $\pm$ 102.46 <sup>a</sup>	35.42 $\pm$ 8.12 <sup>a</sup>	93.23 $\pm$ 20.52 <sup>a</sup>
低剂量AT-1干预组	30.56 $\pm$ 4.02 <sup>b</sup>	74.52 $\pm$ 13.26 <sup>b</sup>	623.52 $\pm$ 75.44 <sup>b</sup>	23.45 $\pm$ 5.78 <sup>b</sup>	61.45 $\pm$ 18.56 <sup>b</sup>
中剂量AT-1干预组	23.31 $\pm$ 3.56 <sup>bc</sup>	45.35 $\pm$ 4.52 <sup>bc</sup>	432.24 $\pm$ 58.74 <sup>bc</sup>	13.56 $\pm$ 3.58 <sup>bc</sup>	40.56 $\pm$ 7.36 <sup>bc</sup>
高剂量AT-1干预组	13.45 $\pm$ 2.62 <sup>bcd</sup>	23.45 $\pm$ 5.65 <sup>bcd</sup>	287.62 $\pm$ 43.26 <sup>bcd</sup>	9.78 $\pm$ 1.82 <sup>bcd</sup>	25.46 $\pm$ 5.53 <sup>bcd</sup>
<i>F</i>	63.214	86.325	56.718	98.362	83.479
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

<sup>a</sup> $P < 0.05$ , 与对照组比较; <sup>b</sup> $P < 0.05$ , 与模型组比较; <sup>c</sup> $P < 0.05$ , 与低剂量AT-1干预组比较; <sup>d</sup> $P < 0.05$ , 与中剂量AT-1干预组比较. AT-1: 白术内酯 I; IL-6: 白细胞介素6; TNF- $\alpha$ : 肿瘤坏死因子 $\alpha$ ; IL-1 $\beta$ : 白细胞介素1 $\beta$ .

表 4 各组大鼠外周血中脂多糖、内毒素和D-乳酸水平及肠通透性比较( $n = 5$ , mean  $\pm$  SD)

组别	脂多糖( $\mu g/L$ )	内毒素( $\mu g/L$ )	D-乳酸( $mmol/L$ )	FITC-葡聚糖( $mg/L$ )
对照组	5.06 $\pm$ 1.75	4.85 $\pm$ 1.04	0.68 $\pm$ 0.12	3.46 $\pm$ 0.52
模型组	64.38 $\pm$ 12.28 <sup>a</sup>	33.52 $\pm$ 5.38 <sup>a</sup>	2.43 $\pm$ 0.37 <sup>a</sup>	18.46 $\pm$ 2.34 <sup>a</sup>
低剂量AT-1干预组	34.44 $\pm$ 7.61 <sup>b</sup>	17.13 $\pm$ 3.02 <sup>b</sup>	1.85 $\pm$ 0.24 <sup>b</sup>	12.38 $\pm$ 2.36 <sup>b</sup>
中剂量AT-1干预组	26.26 $\pm$ 4.02 <sup>bc</sup>	12.31 $\pm$ 2.48 <sup>bc</sup>	1.34 $\pm$ 0.25 <sup>bc</sup>	6.78 $\pm$ 0.54 <sup>bc</sup>
高剂量AT-1干预组	17.35 $\pm$ 2.43 <sup>bcd</sup>	7.03 $\pm$ 1.84 <sup>bcd</sup>	0.89 $\pm$ 0.16 <sup>bcd</sup>	4.12 $\pm$ 0.73 <sup>bcd</sup>
<i>F</i>	87.526	93.302	21.146	35.412
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

<sup>a</sup> $P < 0.05$ , 与对照组比较; <sup>b</sup> $P < 0.05$ , 与模型组比较; <sup>c</sup> $P < 0.05$ , 与低剂量AT-1干预组比较; <sup>d</sup> $P < 0.05$ , 与中剂量AT-1干预组比较. AT-1: 白术内酯 I.

剂量依赖性抑制小肠对FITC-葡聚糖的渗透性. 免疫组化结果(图2和表5)显示, 相比于正常组, 模型组小肠组织中Lysozyme、Villin、ZO-1和Claudin表达水平均降低( $P < 0.05$ ); 相比于模型组, 低、中和高剂量AT-1干预组小肠组织中Lysozyme、Villin、ZO-1和Claudin表达水平均增加( $P < 0.05$ ), 且呈现剂量依赖性.

2.5 各组大鼠小肠组织中NF- $\kappa$ B信号相关蛋白表达情况比较 NF- $\kappa$ B信号通路在炎症反应中发挥着关键作用<sup>[13,14]</sup>. 因此, 本研究进一步用Western blot检测了小肠组织中NF- $\kappa$ B信号通路相关蛋白p-P65/P65和p-I $\kappa$ B/

I $\kappa$ B的表达, 结果如图3和表6所示, 相比于对照组, 模型组p-P65/P65和p-I $\kappa$ B/I $\kappa$ B的表达水平均增高( $P < 0.05$ ); 相比于模型组, 低、中和高剂量AT-1干预组p-P65/P65和p-I $\kappa$ B/I $\kappa$ B的表达水平均降低( $P < 0.05$ ), 且呈现剂量依赖性.

### 3 讨论

腹部手术后常见的POI会增加患者并发症风险, 并延长术后康复时间<sup>[1,2]</sup>. 临床上对于POI的认知主要表现为, 腹部手术后患者可能出现不同程度的应激反应, 导致胃肠

表 5 各组大鼠小肠组织中Lysozyme、Villin、ZO-1和Claudin免疫组化积分比较(n = 5, mean ± SD)

组别	Villin表达	Lysozyme表达	Claudin表达	ZO-1表达
对照组	6.24 ± 1.02	4.36 ± 0.32	3.21 ± 0.34	3.54 ± 0.47
模型组	1.32 ± 0.17 <sup>a</sup>	1.47 ± 0.28 <sup>a</sup>	0.86 ± 0.15 <sup>a</sup>	0.73 ± 0.12 <sup>a</sup>
低剂量AT-1干预组	2.31 ± 0.35 <sup>b</sup>	1.73 ± 0.24 <sup>b</sup>	1.43 ± 0.21 <sup>b</sup>	1.58 ± 0.23 <sup>b</sup>
中剂量AT-1干预组	3.42 ± 0.54 <sup>bc</sup>	2.45 ± 0.36 <sup>bc</sup>	2.23 ± 0.26 <sup>bc</sup>	2.43 ± 0.35 <sup>bc</sup>
高剂量AT-1干预组	5.46 ± 0.72 <sup>bcd</sup>	3.58 ± 0.41 <sup>bcd</sup>	3.04 ± 0.45 <sup>bcd</sup>	3.12 ± 0.35 <sup>bcd</sup>
F	56.732	44.502	25.324	30.624
P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

<sup>a</sup>P<0.05, 与对照组比较; <sup>b</sup>P<0.05, 与模型组比较; <sup>c</sup>P<0.05, 与低剂量AT-1干预组比较; <sup>d</sup>P<0.05, 与中剂量AT-1干预组比较. AT-1: 白术内酯 I; Lysozyme: 溶霉菌; Villin: 绒毛蛋白; ZO-1: 闭锁小带蛋白1; Claudin: 密封蛋白.

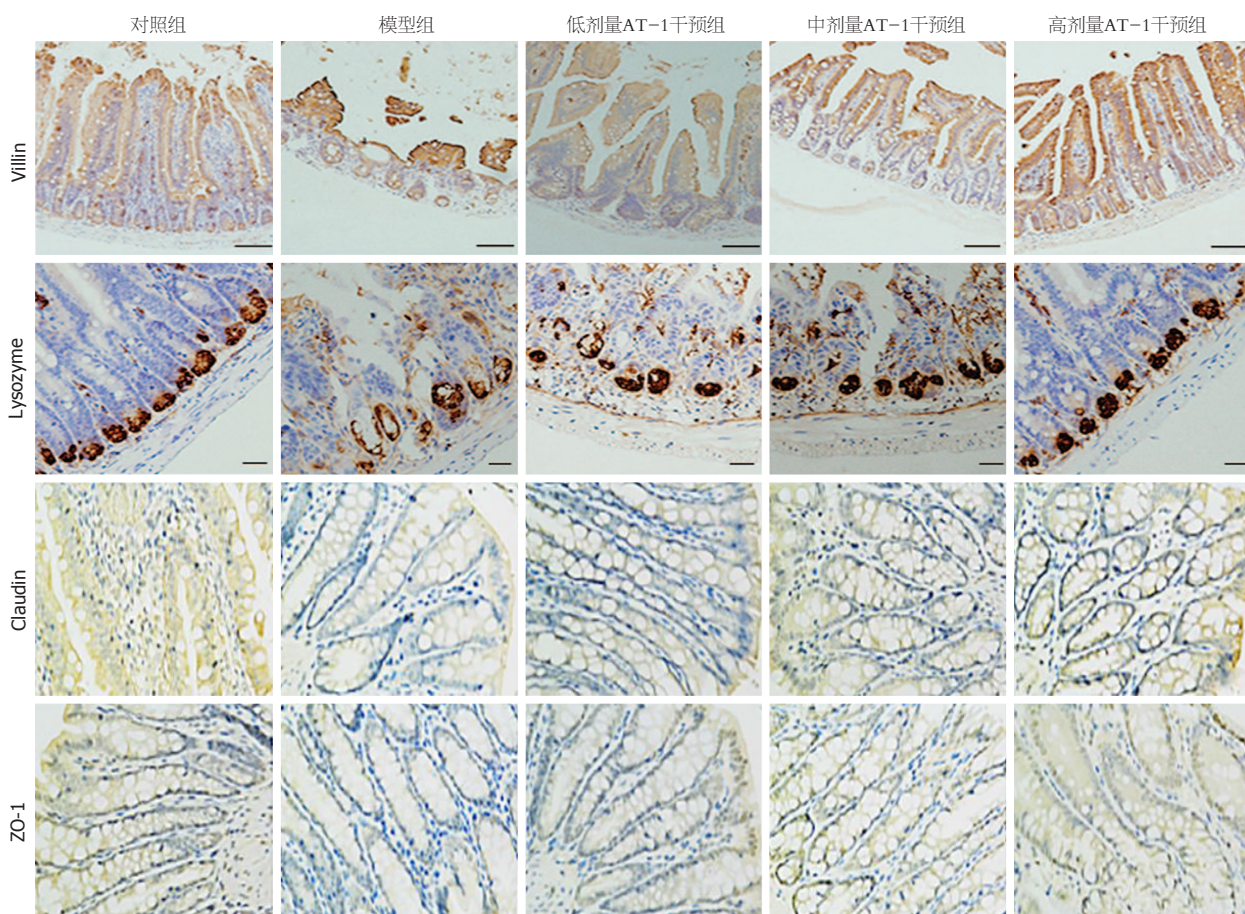


图 2 各组小肠切片中代表性Lysozyme、Villin、ZO-1和Claudin表达的免疫组化染色图像(比例尺 = 100 μm). AT-1: 白术内酯 I; Lysozyme: 溶霉菌; Villin: 绒毛蛋白; ZO-1: 闭锁小带蛋白1; Claudin: 密封蛋白.

动力障碍, 进而引起肠道炎症和胃肠功能异常等情况<sup>[1,2]</sup>. 促进胃肠功能恢复可显著改善肠梗阻情况并缩短术后康复时间<sup>[12,15]</sup>. 目前尚无理想的POI预防和治疗措施, 因此寻找有效药物来预防和治疗POI具有重要意义. 本项研究结果显示AT-1能够改善与肠梗阻相关的症状、增强消化道推进功能, 表明其可能具备改善POI效果的潜力.

过度的肠道炎症反应是导致POI发生和发展的关键

因素<sup>[3,4]</sup>. 腹部手术会引起机体创伤性刺激, 进而导致胃肠道内发生炎症反应、肠道黏连以及对正常胃肠功能运行的影响, 从而使小肠呈现水肿状态, 并随之引发肠梗阻<sup>[12,15,16]</sup>. 在这一过程中, 机体释放大炎症因子, 触发级联反应, 进一步加重了肠道炎症反应<sup>[16,17]</sup>. 此外有证据表明<sup>[18]</sup>, 术后增加的肠道内部炎症与肠梗阻严重程度相关联. 因此, 改善肠道炎症可以在一定程度上缓解肠梗阻情况. 白细胞和中性粒细胞含量以及血清中IL-6、

表 6 各组大鼠小肠组织中p-P65/P65和p-IκB/IκB的相对表达水平(n = 7, mean ± SD)

组别	p-P65/P65	p-IκB/IκB
对照组	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00
模型组	6.56 ± 0.83 <sup>a</sup>	5.38 ± 0.71 <sup>a</sup>
低剂量AT-1干预组	4.12 ± 0.47 <sup>b</sup>	3.81 ± 0.36 <sup>b</sup>
中剂量AT-1干预组	3.03 ± 0.54 <sup>bc</sup>	2.73 ± 0.31 <sup>bc</sup>
高剂量AT-1干预组	1.82 ± 0.35 <sup>bcd</sup>	1.75 ± 0.26 <sup>bcd</sup>
F	62.802	56.315
P	<0.001	<0.001

<sup>a</sup>P<0.05, 与对照组比较; <sup>b</sup>P<0.05, 与模型组比较; <sup>c</sup>P<0.05, 与低剂量AT-1干预组比较; <sup>d</sup>P<0.05, 与中剂量AT-1干预组比较. AT-1: 白术内酯 I; P65: P65蛋白; p-P65: 磷酸化的P65蛋白; IκB: NF-κB的抑制蛋白; p-IκB: 磷酸化的NF-κB的抑制蛋白.

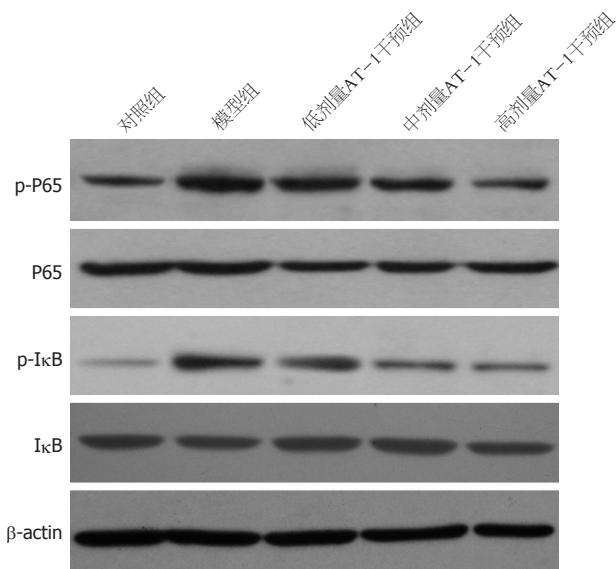


图 3 蛋白质免疫印迹法检测各组小肠组织中p-P65、P65、p-IκB、IκB表达的代表性图像. AT-1: 白术内酯 I; P65: P65蛋白; p-P65: 磷酸化的P65蛋白; IκB: NF-κB的抑制蛋白; p-IκB: 磷酸化的NF-κB的抑制蛋白.

IL-1β和TNF-α等多种血液学指标能在某种程度上反映机体内部的炎症状态<sup>[16-18]</sup>. 本项实验结果显示, AT-1干预治疗的POI模型大鼠的外周血液中白细胞和中性粒细胞含量以及血清中IL-6、IL-1β和TNF-α等多种促发物下降; 这表明AT-1具备抑制POI进展过程中产生的不良免疫反应能力. 并且, 本研究进一步分析了调节炎症的关键信号通路—NF-κB信号通路<sup>[13,14]</sup>. 已有研究表明<sup>[19]</sup>, 在POI模型的小肠组织中, NF-κB信号信号被激活, 而选择性抑制NF-κB信号能降低POI模型中的肠道炎症. 本研究也发现, AT-1能抑制小肠组织中p-P65/P65和p-IκB/IκB的表达, 即抑制了NF-κB信号活性.

此外, POI发生与进展还与肠通透性密切相关<sup>[11,12]</sup>. 本研究使用FITC-葡聚糖实验证明了AT-1能改善POI大鼠的肠道通透性. 肠道屏障的完整性直接影响着肠道通透性, 而这一完整性是阻止病原体进入体循环的关键因素<sup>[11,12]</sup>. 已有证据表明, POI动物模型中的肠道屏障功能

和完整性均受损. 细菌及其代谢产物移位是导致POI肠道屏障功能受损的有害后果之一, 当它们进入体循环后会加剧炎症和免疫反应, 并可能引发多种并发症甚至菌血症<sup>[20]</sup>. 本研究结果表明, AT-1能有效降低POI大鼠外周血中脂多糖、内毒素和D-乳酸含量, 从而显示出抑制细菌及其代谢物移位的潜力. 肠道黏膜屏障是肠道屏障防御的首要物理屏障, 其包括黏膜完整性和上皮细胞紧密连接相关蛋白(如ZO-1和Claudin)的丰度<sup>[11,12,21]</sup>. 本研究结果表明, POI可引起绒毛断裂或脱落、Villin表达下调以及黏膜上皮损伤, 并导致ZO-1和Claudin表达水平降低; 而AT-1干预能够保持绒毛和黏膜上皮完整性, 并提高ZO-1和Claudin的表达水平. 此外, 肠道屏障还与小肠隐窝和潘氏细胞等因素相关联<sup>[22]</sup>. 小肠隐窝中存在着肠干细胞, 其对小肠黏膜修复至关重要<sup>[22]</sup>. 潘氏细胞则分泌具有杀菌和溶菌作用的防御素以及溶菌酶, 从而发挥着保护肠道屏障功能的作用<sup>[22,23]</sup>. 本研究显示, 在POI大

鼠小肠组织中, 隐窝数量减少并且潘氏细胞(Lysozyme 阳性)密度降低; 然而AT-1干预可以抑制POI引起的隐窝以及潘氏细胞丢失现象. 总之, AT-1通过增加ZO-1和Claudin表达水平、抑制POI诱导下的隐窝与潘氏细胞丢失、保护肠粘膜免受损伤等机制, 有效地维持了肠屏障作用并抑制了细菌及其代谢产物移位现象.

#### 4 结论

经综合分析, 本研究发现AT-1可能通过削弱NF- $\kappa$ B信号途径来降低POI大鼠肠道炎症的程度, 其还能通过上调ZO-1和Claudin的表达, 并抑制POI引起的隐窝和潘氏细胞丢失以及肠黏膜损伤, 从而保持肠屏障功能并抑制细菌及其代谢物移位. 这些结果提示了AT-1可作为一种潜在有效的POI治疗药物.

#### 文章亮点

##### 实验背景

术后肠梗阻(postoperative ileus, POI)是腹部手术常见的并发症, 炎症反应和肠屏障障碍在其进展中起关键作用, 抑制炎症反应和维持肠屏障完整性可能是治疗的关键策略.

##### 实验动机

白术内酯 I (atractylenolide I, AT-1)具有抗炎和抗氧化的药理作用, 且已被证实能够抑制肠损伤并改善肠屏障功能; 据此推测, 它可能对POI具有治疗潜力.

##### 实验目标

验证AT-1对POI具有治疗作用并探索其机制.

##### 实验方法

建立POI大鼠模型, 分别给予低[20 mg/(kg·d)]、中[40 mg/(kg·d)]和高[80 mg/(kg·d)]剂量AT-1治疗3 d. 评估肠功能和肠通透性, 并对肠组织进行形态学、免疫组化和蛋白质免疫印迹检测, 同时监测血液学指标.

##### 实验结果

AT-1能剂量依赖性改善肠组织形态学, 提高肠功能, 降低肠通透性, 上调肠屏障相关蛋白表达, 减弱肠核因子 $\kappa$ B信号, 降低外周血中白细胞和中性粒细胞含量降低和血清中促炎因子、内毒素、脂多糖和D-乳酸水平.

##### 实验结论

AT-1治疗可改善POI大鼠的肠组织形态学, 抑制肠通透性、肠道炎症、NF- $\kappa$ B信号活性和细菌移位并增强肠屏障.

#### 展望前景

AT-1可能是一种POI潜在的治疗药物.

#### 5 参考文献

- 1 Wattchow D, Heitmann P, Smolilo D, Spencer NJ, Parker D, Hibberd T, Brookes SSJ, Dinning PG, Costa M. Postoperative ileus-An ongoing conundrum. *Neurogastroenterol Motil* 2021; 33: e14046 [PMID: 33252179 DOI: 10.1111/nmo.14046]
- 2 Lin Z, Yang C, Wang Y, Yan M, Zheng H. Comparison of prolonged postoperative ileus between laparoscopic right and left colectomy under enhanced recovery after surgery: a propensity score matching analysis. *World J Surg Oncol* 2022; 20: 68 [PMID: 35246150 DOI: 10.1186/s12957-022-02504-6]
- 3 Buscaïl E, Deraison C. Postoperative ileus: A pharmacological perspective. *Br J Pharmacol* 2022; 179: 3283-3305 [PMID: 35048360 DOI: 10.1111/bph.15800]
- 4 Hellstrom EA, Ziegler AL, Blikslager AT. Postoperative Ileus: Comparative Pathophysiology and Future Therapies. *Front Vet Sci* 2021; 8: 714800 [PMID: 34589533 DOI: 10.3389/fvets.2021.714800]
- 5 Du Z, Ma Z, Lai S, Ding Q, Hu Z, Yang W, Qian Q, Zhu L, Dou X, Li S. Atractylenolide I Ameliorates Acetaminophen-Induced Acute Liver Injury via the TLR4/MAPKs/NF- $\kappa$ B Signaling Pathways. *Front Pharmacol* 2022; 13: 797499 [PMID: 35126160 DOI: 10.3389/fphar.2022.797499]
- 6 Qin Y, Yu Y, Yang C, Wang Z, Yang Y, Wang C, Zheng Q, Li D, Xu W. Atractylenolide I Inhibits NLRP3 Inflammasome Activation in Colitis-Associated Colorectal Cancer via Suppressing Drp1-Mediated Mitochondrial Fission. *Front Pharmacol* 2021; 12: 674340 [PMID: 34335248 DOI: 10.3389/fphar.2021.674340]
- 7 Chan KWK, Chung HY, Ho WS. Anti-Tumor Activity of Atractylenolide I in Human Colon Adenocarcinoma In Vitro. *Molecules* 2020; 25 [PMID: 31947901 DOI: 10.3390/molecules25010212]
- 8 Wang A, Xiao Z, Zhou L, Zhang J, Li X, He Q. The protective effect of atractylenolide I on systemic inflammation in the mouse model of sepsis created by cecal ligation and puncture. *Pharm Biol* 2016; 54: 146-150 [PMID: 25853971 DOI: 10.3109/13880209.2015.1024330]
- 9 Song HP, Hou XQ, Li RY, Yu R, Li X, Zhou SN, Huang HY, Cai X, Zhou C. Atractylenolide I stimulates intestinal epithelial repair through polyamine-mediated Ca(2+) signaling pathway. *Phytomedicine* 2017; 28: 27-35 [PMID: 28478810 DOI: 10.1016/j.phymed.2017.03.001]
- 10 Kim GM, Sohn HJ, Choi WS, Sohn UD. Improved motility in the gastrointestinal tract of a postoperative ileus rat model with ilaprazole. *Korean J Physiol Pharmacol* 2021; 25: 507-515 [PMID: 34697261 DOI: 10.4196/kjpp.2021.25.6.507]
- 11 Tulkens J, Vergauwen G, Van Deun J, Geurickx E, Dhondt B, Lippens L, De Scheerder MA, Miinalainen I, Rappu P, De Geest BG, Vandecasteele K, Laukens D, Vandekerckhove L, Denys H, Vandesompele J, De Wever O, Hendrix A. Increased levels of systemic LPS-positive bacterial extracellular vesicles in patients with intestinal barrier dysfunction. *Gut* 2020; 69: 191-193 [PMID: 30518529 DOI: 10.1136/gutjnl-2018-317726]
- 12 Hu Q, Ren H, Li G, Wang D, Zhou Q, Wu J, Zheng J, Huang J, Slade DA, Wu X, Ren J. STING-mediated intestinal barrier dysfunction contributes to lethal sepsis. *EBioMedicine* 2019; 41: 497-508 [PMID: 30878597 DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.02.055]
- 13 Zhou L, Zhu L, Wu X, Hu S, Zhang S, Ning M, Yu J, Chen M. Decreased TMIGD1 aggravates colitis and intestinal barrier dysfunction via the BANF1-NF- $\kappa$ B pathway in Crohn's disease. *BMC Med* 2023; 21: 287 [PMID: 37542259 DOI: 10.1186/s12916-023-02989-2]
- 14 Chen G, Ran X, Li B, Li Y, He D, Huang B, Fu S, Liu J, Wang W. Sodium Butyrate Inhibits Inflammation and Maintains

Epithelium Barrier Integrity in a TNBS-induced Inflammatory Bowel Disease Mice Model. *EBioMedicine* 2018; 30: 317-325 [PMID: 29627390 DOI: 10.1016/j.ebiom.2018.03.030]

15 Stakenborg N, Gomez-Pinilla PJ, Boeckxstaens GE. Postoperative Ileus: Pathophysiology, Current Therapeutic Approaches. *Handb Exp Pharmacol* 2017; 239: 39-57 [PMID: 2799957 DOI: 10.1007/164\_2016\_108]

16 Yang NN, Yang JW, Ye Y, Huang J, Wang L, Wang Y, Su XT, Lin Y, Yu FT, Ma SM, Qi LY, Lin LL, Wang LQ, Shi GX, Li HP, Liu CZ. Electroacupuncture ameliorates intestinal inflammation by activating  $\alpha 7nAChR$ -mediated JAK2/STAT3 signaling pathway in postoperative ileus. *Theranostics* 2021; 11: 4078-4089 [PMID: 33754049 DOI: 10.7150/thno.52574]

17 Hussain Z, Park H. Inflammation and Impaired Gut Physiology in Post-operative Ileus: Mechanisms and the Treatment Options. *J Neurogastroenterol Motil* 2022; 28: 517-530 [PMID: 36250359 DOI: 10.5056/jnm22100]

18 Lin SS, Zhang RQ, Shen L, Xu XJ, Li K, Bazhin AV, Fichna J, Li YY. Alterations in the gut barrier and involvement of Toll-like receptor 4 in murine postoperative ileus. *Neurogastroenterol Motil* 2018; 30: e13286 [PMID: 29314441 DOI: 10.1111/nmo.13286]

19 Liu T, Xu M, Shi Z, Li M, Wang R, Shi Y, Xu X, Shao T, Sun Q. Shenhua plaster ameliorates the Inflammation of postoperative ileus through inhibiting PI3K/Akt/NF- $\kappa$ B pathway. *Biomed Pharmacother* 2022; 156: 113922 [PMID: 36411615 DOI: 10.1016/j.biopha.2022.113922]

20 Tahara S, Sakai Y, Katsuno H, Urano M, Kuroda M, Tsukamoto T. Pneumatosis intestinalis and hepatic portal venous gas associated with gas-forming bacterial translocation due to postoperative paralytic ileus: A case report. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98: e14079 [PMID: 30633214 DOI: 10.1097/MD.00000000000014079]

21 Wang Y, Wang Y, Ma J, Li Y, Cao L, Zhu T, Hu H, Liu H. YuPingFengSan ameliorates LPS-induced acute lung injury and gut barrier dysfunction in mice. *J Ethnopharmacol* 2023; 312: 116452 [PMID: 37019161 DOI: 10.1016/j.jep.2023.116452]

22 Abtahi S, Sailer A, Roland JT, Haest X, Chanez-Paredes SD, Ahmad K, Sadiq K, Iqbal NT, Ali SA, Turner JR. Intestinal Epithelial Digestive, Transport, and Barrier Protein Expression Is Increased in Environmental Enteric Dysfunction. *Lab Invest* 2023; 103: 100036 [PMID: 36870290 DOI: 10.1016/j.labinv.2022.100036]

23 Jiang S, Miao Z. High-fat diet induces intestinal mucosal barrier dysfunction in ulcerative colitis: emerging mechanisms and dietary intervention perspective. *Am J Transl Res* 2023; 15: 653-677 [PMID: 36915785]

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: <sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.01$  ( $P > 0.05$  不注)。如同一表中另有一套  $P$  值, 则 <sup>c</sup> $P < 0.05$ , <sup>d</sup> $P < 0.01$ ; 第 3 套为 <sup>e</sup> $P < 0.05$ , <sup>f</sup> $P < 0.01$ 。  $P$  值后注明何种检验及其具体数字, 如  $P < 0.01$ ,  $t = 4.56$  vs 对照组等, 注在表的左下方。表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应在表的右上方, 表内个数、小数点、±、- 应上下对齐。“空白”表示无此项或未测,“-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等。表图勿与正文内容重复。表图的标目尽量用  $t/\text{min}$ ,  $c/(\text{mol/L})$ ,  $p/\text{kPa}$ ,  $V/\text{mL}$ ,  $t/^\circ\text{C}$  表达。黑白图请附黑白照片, 并拷入光盘内; 彩色图请提供冲洗的彩色照片, 请不要提供计算机打印的照片。彩色图片大小  $7.5\text{ cm} \times 4.5\text{ cm}$ , 必须使用双面胶条黏贴在正文内, 不能使用浆糊黏贴。(5) 致谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐。



## 1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志》(*World Chinese Journal of Digestology, WCJD*, print ISSN 1009-3079, online ISSN 2219-2859, DOI: 10.11569)是一份国际性同行评议和开放获取(Open Access, OA)的学术出版物. 本刊创刊于1993年1月15日, 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性文章, 促进胃肠病学和肝病事业的发展, 提高消化系统疾病的预防、诊断和治疗水平.

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

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

1.5 收录 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、《中文科技期刊数据库(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: [wjgd@wjgnet.com](mailto:wjgd@wjgnet.com)

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

<https://www.wjgnet.com>

Telephone: +1-925-3991568

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

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

E-mail: [wjgd@wjgnet.com](mailto:wjgd@wjgnet.com)

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

<https://www.wjgnet.com>

1.8 编辑部 《世界华人消化杂志》编辑部主任王金磊, 联系地址如下:

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

E-mail: [j.l.wang@wjgnet.com](mailto:j.l.wang@wjgnet.com)

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

<http://www.wjgnet.com>

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

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

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

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

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

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

## 2 手稿要求

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

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

2.3 外文字符 手稿应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射应缩写为iv, 肌肉注射为im, 腹腔注射为ip, 皮下注射为sc, 脑室注射为icv, 动脉注射为ia, 口服为po, 灌胃为ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm (应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或PH, *H. pylori*不能写成HP, T1/2不能写成t1/2或T, Vmax不能写成Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示, 包括生物学中拉丁学名的属名与种名(包括亚属、亚种、变种), 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et Arn. var. glaber* Chang (命名者勿划横线); 常

数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验, 概率*P*和相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*), 例如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), *n*-butyl acetate (醋酸正丁酯), *N*-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),  $\rho$  (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*<sub>max</sub>, *C*<sub>max</sub>, *V*<sub>d</sub>, *T*<sub>1/2</sub> *CI*等; 基因符号, 通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物, 用大写正体, 如P16蛋白.

2.4 计量单位 手稿应采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量, 如30 kDa改为*M*<sub>r</sub> 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*<sub>r</sub> (*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 × 10<sup>12</sup>/L, WBC数用1 × 10<sup>9</sup>/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. *M*<sub>r</sub>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、CO<sub>2</sub>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 $1 \times 10^{-3}$  g与 $5 \times 10^{-7}$  g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量 $\gamma$ 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% CO<sub>2</sub>应为50 mL/L CO<sub>2</sub>; 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 =  $45 \times 10^{-6}$ ; 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 $\chi^2$ ; (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<sup>a</sup>*P*<0.05或<sup>b</sup>*P*<0.01(*P*>0.05不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则用<sup>c</sup>*P*<0.05和<sup>d</sup>*P*<0.01; 第三套为<sup>e</sup>*P*<0.05和<sup>f</sup>*P*<0.01等.

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

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

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

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

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

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

### 3 手稿全文中文格式

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### 0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。

#### 1 材料和方法

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

#### 2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。

#### 3 讨论

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

解分别叙述, 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化。  
A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G:…。曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号。统计学显著性用<sup>a</sup> $P < 0.05$ 或<sup>b</sup> $P < 0.01$ ( $P > 0.05$ 不注)。如同一表中另有一套 $P$ 值, 则用<sup>c</sup> $P < 0.05$ 和<sup>d</sup> $P < 0.01$ ; 第3套为<sup>e</sup> $P < 0.05$ 和<sup>f</sup> $P < 0.01$ 。 $P$ 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 $t/\text{min}$ ,  $c/(\text{mol/L})$ ,  $p/\text{kPa}$ ,  $V/\text{mL}$ ,  $t/^\circ\text{C}$ 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<sup>[1]</sup>报告……, 研究<sup>[2-5]</sup>认为……; PCR方法敏感性高<sup>[6-7]</sup>。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<sup>[8]</sup>。所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed, 《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献。期刊引用格式为: 序号, 作者(列出全体作者), 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID和DOI编号; 书籍引用格式为: 序号, 作者(列出全部), 书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页。

#### 4 手稿英文摘要书写要求

- 4.1 题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致。
- 4.2 作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名后姓;

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

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

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

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

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

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

#### 5 手稿写作格式实例

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

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

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

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

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

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

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



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



ISSN 1009-3079

