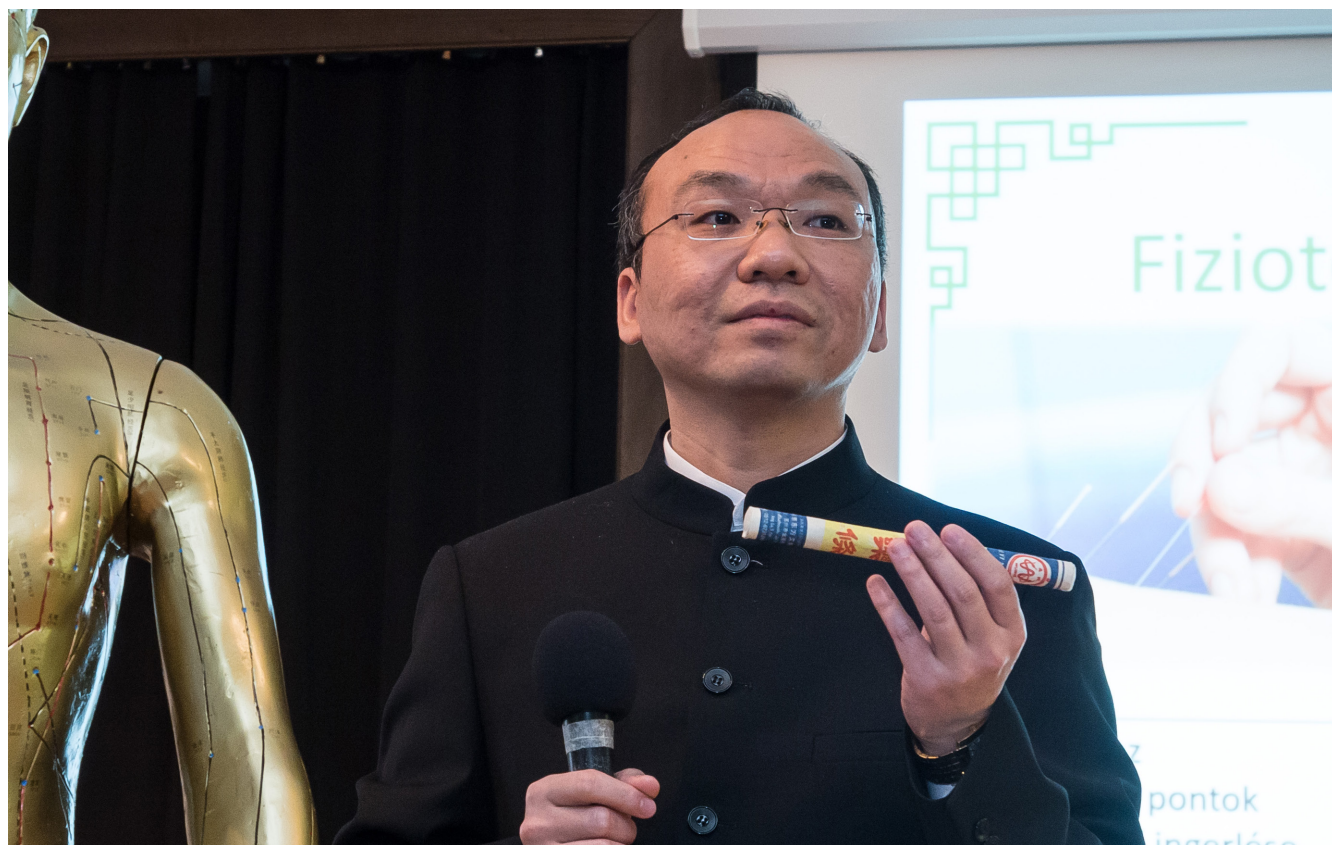


世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2025 年 3 月 28 日 第 33 卷 第 3 期 (Volume 33 Number 3)



3 / 2025

ISSN 1009-3079



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



述评

- 169 嘌呤能P2X7受体与结-直肠癌相关性研究进展与前景
池肇春

文献综述

- 178 三级淋巴结构在胃癌中的功能探索
晏县城, 范凌玲, 王维民

临床研究

- 183 职业性尘肺病患者应激性溃疡发生影响因素及预警模型
陈颖, 吴国庆, 谭俊良
- 192 血清25(OH)D3、PTX3与NAFLD患者肝脂肪含量的关系及对肝纤维化的诊断价值分析
戴简吉, 邓漪, 王国峰, 林开勤, 何建荣, 胡晓钢
- 199 基于机器学习构建肝硬化患者院内感染风险预测模型
顾晓菲, 梁晓洁, 董金玲
- 207 自我效能对炎症性肠病患者家庭韧性 with 心理弹性的中介效应分析
赵豫鄂, 何细飞, 朱秀琴, 陈帆, 郭巧珍

基础研究

- 215 二甲双胍通过上调miR-34a抑制乳腺癌细胞增殖及肝转移作用的研究
王旨, 徐锡枫, 徐杰伟, 孔来法
- 225 胃复春治疗结直肠癌作用机制的网络药理学研究及分子对接
杨依, 赵婷婷, 刘志红

系统综述

- 235 腹部手术患者围术期进行膳食纤维补充对术后胃肠道不良反应的系统评价及Meta分析
王思思, 王婷文, 黄著璜, 浦东, 胡婧文, 顿文亮

病例报告

- 245 胃肝样腺癌伴肠母细胞分化1例
冯籽言, 汪安江, 刘广宇, 胡珊, 许翠, 许雯

消 息

- 191 《腹水诊断、鉴别诊断与治疗学》书讯
206 《世界华人消化杂志》参考文献要求
214 《世界华人消化杂志》修回稿须知
234 《世界华人消化杂志》正文要求

封面故事

本刊编委贾永森, 教授, 医学博士, 硕士生导师, 华北理工大学中医学院. 从事上消化道肿瘤的中医方证研究近20年, 深入探索了食管、胃部肿瘤细胞上皮间质转化、血管生成拟态等特殊分子生物学行为与中医证候的关系; 系统研究了中医复方、代表性中药单体对癌细胞侵袭和转移、荷瘤动物瘤体的生长抑制作用机制. 入选河北省“三三三人才工程”三层次人选, 教育部学位与研究生教育发展中心通讯评议人, 多个省、直辖市科技计划项目、科技奖励评审专家. 主持、参与各级科技项目10余项, 获省部级、市厅级科技进步奖5项, 获国家发明专利10项; 发表核心期刊论文60余篇、SCI索引论文10余篇.

本期责任人

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

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2025-03-28

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

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

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

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

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

编辑部

王金磊, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

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

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wcjd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

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

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号,

远洋国际中心D座903室

电话: +86-10-85381901

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

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

特别声明

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

定价

每期136.00元 全年12期1632.00元

© 2025 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.



Contents

Volume 33 Number 3 March 28, 2025

EDITORIAL

- 169 Relationship between purinergic P2X7 receptor and colorectal cancer: Research progress and future prospects
Chi ZC

REVIEW

- 178 Roles of tertiary lymphatic structures in gastric cancer
Yan XC, Fan LL, Wang WM

CLINICAL RESEARCH

- 183 Identification of influencing factors of stress ulcer in patients with occupational pneumoconiosis and development of an early warning model
Chen Y, Wu GQ, Tan JL
- 192 Relationship of serum 25(OH)D3 and PTX3 with liver fat content in patients with non-alcoholic fatty liver disease: Diagnostic value for liver fibrosis
Dai JJ, Deng Y, Wang GF, Lin KQ, He JR, Hu XG
- 199 Construction of risk prediction models for nosocomial infection in patients with liver cirrhosis based on machine learning
Gu XF, Liang XJ, Dong JL
- 207 Mediating effect of self-efficacy between family resilience and psychological resilience in inflammatory bowel disease patients
Zhao YE, He XF, Zhu XQ, Chen F, Guo QZ

BASIC RESEARCH

- 215 Metformin suppresses breast cancer cell proliferation and liver metastasis by up-regulating miR-34a
Wang Z, Xu XF, Xu JW, Kong LF
- 225 Network pharmacology and molecular docking analysis of mechanism of Weifuchun in treatment of colorectal cancer
Yang Y, Zhao TT, Liu ZH

SYSTEMATIC REVIEWS

- 235 Impact of perioperative dietary fiber intake on gastrointestinal adverse events in adults undergoing abdominal surgery: A systematic review and meta-analysis
Wang SS, Wang TW, Huang ZY, Pu D, Hu JW, Dun WL

CASE REPORT

- 245 Hepatoid adenocarcinoma of the stomach with enteroblast differentiation: A case report
Feng ZY, Wang AJ, Liu GY, Hu S, Xu C, Xu W

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 33 Number 3 March 28, 2025

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Yong-Sen Jia, Professor, North China University of Science and Technology, No. 21 Bohai Road, Caofeidian District, Tangshan 063210, Hebei Province, China. jysen@ncst.edu.cn

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Yun-Xiaojian 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 March 28, 2025

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

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

EDITORIAL BOARD MEMBERS

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

EDITORIAL OFFICE

Jin-Lei Wang, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

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

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

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

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu,

Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381901

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 1632 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2025 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.

嘌呤能P2X7受体与结-直肠癌相关性研究进展与前景

池肇春

池肇春, 青岛市市立医院消化内科 山东省青岛市 266011

池肇春, 教授, 主任医师, 主要从事肝病与胃肠病的临床研究.

作者贡献分布: 本文由池肇春单独完成.

通讯作者: 池肇春, 教授, 主任医师, 266011, 山东省青岛市胶州路1号, 青岛市市立医院消化内科. czchow123@163.com

收稿日期: 2025-02-08

修回日期: 2025-03-10

接受日期: 2025-03-16

在线出版日期: 2025-03-28

Relationship between purinergic P2X7 receptor and colorectal cancer: Research progress and future prospect

Zhao-Chun Chi

Zhao-Chun Chi, Department of Gastroenterology, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao 266011, Shandong Province, China

Corresponding author: Zhao-Chun Chi, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Qingdao Municipal Hospital, No. 1 Jiaozhou Road, Qingdao 266011, Shandong Province, China. czchow123@163.com

Received: 2025-02-08

Revised: 2025-03-10

Accepted: 2025-03-16

Published online: 2025-03-28

Abstract

Purinergic P2X7 receptor (P2X7R) is a cellular transmembrane protein. Its activation leads to the release of cytokines, causing the migration and invasion of cancer cells. The expression of P2X7R is associated with tumor inflammation, survival, proliferation, angiogenesis, and metastasis in colorectal cancer (CRC). Evidence suggests that P2X7R expression appears to

be epigenetically regulated by DNA methylation and miRNA regulation. With the in-depth study of P2X7R, the application of P2X7R agonists and antagonists has been discussed in the treatment of CRC. This article reviews the relationship between P2X7R and CRC, focusing on the research progress and future prospects of P2X7R in CRC diagnosis and treatment.

© The Author(s) 2025. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: P2X7R; Colorectal cancer; Tumor microenvironment; Signal transduction; Intestinal flora; Innate immune abnormalities; Therapeutic targets

Citation: Chi ZC. Relationship between purinergic P2X7 receptor and colorectal cancer: Research progress and future prospects. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2025; 33(3): 169-177

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v33/i3/169.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v33.i3.169>

摘要

嘌呤能P2X7受体(purinergic P2X7 receptor, P2X7R)是一种细胞跨膜蛋白. P2XR的激活导致细胞因子的释放, 引起癌症细胞的迁移和侵袭, P2X7R表达与结-直肠癌(colorectal cancer, CRC)肿瘤炎症、生存、增殖、血管生成和转移相关. 证据表明P2X7R表达似乎受DNA甲基化和miRNA调控的表观遗传学调控. 随着对P2X7R的深入研究, 已经陆续探讨应用P2X7R拮抗剂治疗CRC. 本文综述P2X7R与CRC的相关性, 重点讨论P2X7R与CRC诊治上的研究进展与前景.

© The Author(s) 2025. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: P2X7R; 结-直肠癌; 肿瘤微环境; 信号传导; 肠道菌群; 先天免疫异常; 治疗靶点

核心提要: 结-直肠癌是全球第三大常见癌症. 研究显示嘌呤能P2X7受体(purinergic P2X7 receptor, P2X7R)与结-直肠癌(colorectal cancer, CRC)的发生、进展、转移和预后相关. 尽管人们努力开发有效的结直肠癌治疗方法, 但转移性结直肠癌患者的5年相对生存率仅为14%. 动物实验研究显示, P2X7R拮抗剂治疗CRC可降低抗癌药物的耐药性、降低癌细胞的增殖和转移, 有望成为CRC治疗的新策略.

文献来源: 池肇春. 嘌呤能P2X7受体与结-直肠癌相关性研究进展与前景. 世界华人消化杂志 2025; 33(3): 169-177

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v33/i3/169.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v33.i3.169>

0 引言

嘌呤能P2X7受体(purinergic P2X7 receptor, P2X7R)是一种细胞跨膜蛋白, 其表达与多种细胞过程有关, 而其失调与炎症和癌症有关. P2X7R在癌症和免疫系统细胞表面表达. 由于三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)在肿瘤微环境中的丰富性, ATP在许多代谢过程中起着关键作用. P2X7R通过与ATP相互作用在癌症中发挥重要作用. P2X7R的不寻常特性是, 低剂量ATP的刺激导致钠、钾和钙离子的渗透通道打开, 而高剂量ATP的持续刺激有利于非选择性孔的形成. 后一种效应导致细胞内稳态的改变, 从而导致细胞死亡. 该证据表明P2X7R具有促肿瘤和抗肿瘤特性^[1].

P2X7R家族成员代表了一个关键的ATP靶点. 这些受体是三聚ATP激活的离子通道, 可渗透Na⁺、K⁺和Ca²⁺, 当与细胞外ATP(eATP)相互作用时打开. 非选择性孔的打开导致细胞稳态失调, 从而导致细胞死亡^[2]. P2X7R表达与肿瘤炎症、生存、增殖、血管生成和转移相关^[3].

在肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)中的低ATP浓度条件下, 范围为0.1-0.5 mM(mmol/L), P2X7R激活促进肿瘤生长, 这是由于Ca²⁺通过通道的有限进入. 相反, 高ATP浓度导致P2X7R激活, 当通过孔输入的高Ca²⁺变得有毒时, P2X7R会诱导细胞死亡^[4]. P2X7R及其配体在多种癌症的发生、发展和转移中起着关键作用.

P2X7R的过度表达导致肿瘤生长、转移、血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的产生和基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)的释放增加, 基质金属蛋白酶是降解细胞外基质蛋白的蛋白水解酶, 在转移中起关键作用. P2X7R相关肿瘤也显示细胞内Ca²⁺稳态的改变和线粒体代谢的刺激. 同时, NF-κB在细胞核中积累, 并通过维持P2X7R的高表达和诱导MMP-3和MMP-9的合成, 有助于细胞的侵袭和生存^[5].

癌症动物模型表明, P2X7R抑制导致移植瘤细胞向免疫功能低下小鼠迁移的显著减少. 药物受体阻断降低乳腺癌细胞的侵袭性, 而ATP通过增加降解细胞外基质的蛋白水解酶的释放, 诱导细胞迁移和转移增加, 从而促进肿瘤侵袭性^[4].

随着对P2X7R的深入研究, 已经陆续探讨应用P2X7R拮抗剂治疗癌症, 然而直至目前尚未开始任何临床试验来测试拮抗剂用于癌症, 有待进一步研究.

据统计2020年有190万CRC新发病例和93万例死亡. 对2040年的预测表明, 新增病例将增至320万, 死亡人数将增至160万, 凸显了其作为一个公共卫生问题的重要性^[6,7]. CRC是最常见的胃肠道肿瘤, 其发病率在全球范围内的上升, 主要归因于工业化和经济发展相关的生活方式改变, 伴随着饮食改变、污染、久坐不动、吸烟、糖尿病和肥胖等^[8].

尽管人们努力开发有效的CRC治疗方法, 但远处转移是该患者群体最常见的死亡原因. 转移性CRC患者的5年相对生存率为14%. 由于肿瘤的高度分子异质性, TNM分期可导致CRC治疗过度或治疗不足^[9]. 因此, Marks等^[10]提出纳入具有组织学特征的CRC新的细胞和分子标志物, 以帮助癌症预后和治疗期间的患者随访.

对CRC细胞标记物需求的增加凸显了免疫细胞参与CRC进展的重要性. 免疫细胞可能在CRC的发展中发挥作用, 因为与胃肠道相关的慢性炎症性疾病, 如克罗恩病和溃疡性结肠炎, 增加了发生结直肠癌的风险. 有利于癌症进展的免疫抑制环境可以通过非转化微环境细胞和癌细胞之间的动态交流来创造^[11].

嘌呤能信号是上述通信的一个例子, 可以驱动癌症进展, 因为它将免疫/炎症反应与肿瘤增殖/迁移事件结合在一起. 嘌呤能系统的特点是细胞外空间嘌呤基核苷酸和核苷介导的信号级联. 这些细胞外核苷酸和核苷, 如ATP和腺苷, 通过嘌呤受体致敏调节基本的免疫细胞活性^[12]. 具体来说, 嘌呤能信号辅助的免疫功能包括迁移、极化、克隆扩增和细胞因子的产生.

1 炎症性肠病和结直肠癌中的嘌呤能信号传导

损伤相关分子模式(damage related molecular models, DAMPs)由于细胞或组织损伤而释放, 被认为是促炎介质, 与急性和慢性炎症性疾病有关, 包括炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD). 高浓度的细胞外ATP被释放到细胞外介质中, 在大多数炎症条件下激活P2X7R^[13]. P2X7R被细胞外ATP激活, 细胞外ATP在炎症期间细胞损伤后充当DAMP, 导致细胞外信号调节蛋白激酶1和2和NLR家族Pyrin(是一种高分子量蛋白质, 主要存在于免疫细胞中, 包括中性粒细胞、单核细胞和树突

状细胞)域蛋白3(NLRP3)炎症小体的激活,最终产生促炎介质和细胞因子,如IL-1 β .在肠道中,炎症和生态失调导致膜完整性丧失和细胞死亡,导致ATP释放,而ATP在细胞外高浓度时激活P2X7R^[14].

ATP激活P2X7R可诱导人上皮细胞凋亡和自噬,可能是通过活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生.自噬是炎症反应和应激条件下细胞代谢负担的标志,P2X7R诱导的ROS产生可导致其激活.P2X7R的刺激触发ROS的产生,这两个过程都导致NLRP3炎症小体活化,提高炎症细胞因子水平,促进炎症^[15].在小鼠实验模型中,研究发现P2X7R通过触发肠系膜淋巴结中调节性T细胞的死亡和滞留,在炎症过程中起着至关重要的作用,预防性全身性P2X7R阻断可有效预防实验性结肠炎发生.此外,P2X7R缺陷动物没有发生化学诱导的结肠炎.此外,IBD患者炎症粘膜炎中P2X7R的过表达与嘌呤受体参与细胞死亡和炎症是一致的.此外,IBD潜在的慢性炎症过程可能引起突变,并建立再生环境,决定有利于结肠炎相关结-直肠癌(colitis-associated colorectal cancer, CA-CRC)发展的选择压力^[16].在CA-CRC实验模型中,ATP/P2X7R通路参与炎症体激活和结肠炎和结肠肿瘤的发展.目前的机制和概念理解支持嘌呤能信号参与肠道炎症和肿瘤发生的发病机制.

P2X7R已被确定为CRC可能的独立预后生物标志物.CRC患者样本的免疫组织化学分析显示,与肿瘤周围部位相比,肿瘤组织中P2X7R的表达较高.P2X7R高表达与较高的TNM分期(III期和IV期)、远距离转移和淋巴结浸润相关,主要见于这些患者.其他不良预后,也在该受体高表达的患者中被观察到,如高级别肿瘤发育不良和高血清癌胚抗原水平,在所有研究中,P2X7R高表达与低总生存率和不良预后相关,证明了其作为预后生物标志物的潜力^[17].最近的研究表明,在接受辅助化疗的III期结肠癌患者中,P2X7R多态性E496A的功能丧失与较小的5年无病生存率相关.

体内实验表明,注射CT26(小鼠结肠癌细胞)的P2X7R缺陷小鼠的肿瘤比P2X7R野生型小鼠更大.这提示P2X7R可能在肿瘤负荷和瘤周组织中有不同的作用.此外,在偶氮氧甲烷和葡聚糖硫酸钠(AOM/DSS)的结肠炎相关方案中,P2X7R^{-/-}小鼠更容易发生肿瘤发展,导致更多数量的更大、更具侵袭性的肿瘤.其他体内分析表明,P2X7R过表达的肿瘤存在更多的免疫组化染色显示肿瘤Ki67⁺细胞和裂解半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶3(cleaved caspase-3)表达^[18].

在体外实验中,P2X7R过表达的小鼠结肠癌细胞CT26、HCT-116和RKO细胞分别通过伤口愈合和侵袭实验证明了迁移率和侵袭能力的增加.此外,P2X7R过表

达的细胞降低了E-钙粘蛋白(E-cadherin)水平,增加波形蛋白和N-钙粘蛋白(N-cadherin)的表达,表明了上皮到间质细胞的转化过程和促转移表型.相反,P2X7R敲低降低了CT26的迁移和侵袭能力,增加了E-cadherin的表达.在另一项研究中,用ATP和三乙基铵盐(BzATP)处理SW480细胞,可以显著促进波形蛋白、抗纤维化长链非编码RNA(lncRNA-sail)、纤连蛋白和mRNA的表达,同时降低E-cadherin蛋白和mRNA的表达.一种有效的,选择性的P2X7受体拮抗剂A438079和AZD9056对P2X7R的竞争性抑制降低了SW620和HCT-116细胞的增殖、迁移、侵袭、集落形成和糖原含量水平,并降低了ATP和BzATP的诱导.此外,P2X7R抑制可降低Bcl-2,诱导Bax和切割caspases 3和9,提示促凋亡作用^[19].因此,由于炎症根据分期双重影响癌症的发展,P2X7R可能对肿瘤的发生、促进和进展有不同的作用.此外,泛联蛋白1(PANX1)-P2X7R轴似乎在治疗反应中起着至关重要的作用.用肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF) α 和化疗药物(奥沙利铂和5-氟尿嘧啶)治疗结直肠癌细胞系可促进PANX1的裂解和ATP向细胞外空间的释放.联合治疗后,人单核细胞性白血病细胞(THP1)和未成熟树突状细胞(DC)共培养促进DC成熟标志物[抗原提呈细胞CD86、人类白细胞抗原-基因位点A(HLA-A)、 β -2-微球蛋白(B2M)和CD80]和促炎细胞因子[白细胞介素(interleukin, IL)-6、IL-1 β 和IL-18]的产生,而PANX1的敲除逆转了这一作用.体内实验结果显示,肿瘤细胞中PANX1的敲低降低了它们对奥沙利铂的反应,从而降低了抗肿瘤免疫和肿瘤浸润细胞^[20].

尽管P2X7受体激活在癌症发展中发挥作用,但其双重功能尚未完全了解,可能是由于免疫和非免疫细胞中的表达谱不同.最近的研究强调了该受体在前列腺癌中的双重作用,表明其通过外泌体/微泡、miRNA和缺氧诱导因子-1(hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)的机制具有促转移和增殖作用,通过提高VEGF水平促进侵袭性和血管生成^[21].相反,P2X7表达降低会降低缺氧HIF-1 α 和VEGF水平,从而抑制血管生成,而P2X7激活细胞外调节蛋白激酶1/2可能促进细胞凋亡^[22].

2 P2X7R与肠道菌群

IBD病理生理的基本机制之一是上皮屏障完整性的缺陷,导致肠道微生物成分的摄取增加,最终导致过度的免疫细胞激活^[23].在这种上皮屏障功能障碍和免疫细胞激活的情况下,坏死和凋亡细胞释放的ATP导致ATP-P2X7R通路的激活,同时产生IL-1 β 和IL-18等促炎细胞因子,从而产生有利于肿瘤发展的炎症微环境^[24].其他细胞因子,如IL-17A、TNF- α 和IL-6,激活NF-kappa β 和转

录信号换能器及激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3), 诱导肿瘤生长. 转录因子NF- κ B本身可导致促IL-1 β 和促IL-18的产生, 维持促炎环境, 并参与人类肿瘤的发生. P2X7R激活也至少间接参与了IL-17A、TNF- α 和IL-6的产生, 因为在CA-CRC模型的P2X7R^{-/-}小鼠的外植体上清液中检测到的这些分子水平较低^[24].

在这种情况下, 右旋糖酐硫酸钠是一种公认的通过增加肠道通透性来诱导小鼠结肠炎的分子, 它会导致微生物群组成的变化, 使肠杆菌科、拟杆菌科和梭状芽孢杆菌的丰度增加^[25]. 通过CA-CRC模型, 研究发现偶氮甲烷/葡聚糖硫酸钠(Azoxymethane, AOM/dextran sulphate sodium, DSS)诱导的P2X7R^{+/+}组的微生物群多样性降低^[24]. 此外, 与对照组相比, AOM/DSS处理的P2X7R^{+/+}小鼠显示出更高的厚壁菌门、软壁菌门(Phylum *Tenericutes*)又称柔壁菌门和梭杆菌门的相对丰度, 特别是支原体和粘螺旋体属. 与人类相似, 支原体属与结直肠癌相关^[26]. 因此, AOM/DSS小鼠模型对于研究肠癌及其微生物群相关性具有重要意义.

关于嘌呤能对微生物群组成的影响, 研究显示P2X7^{-/-}小鼠与它们的野生型同伴相比, 蓝藻和螺旋体门的相对丰度更高, 这可能是解释它们抗肿瘤发生的因素之一^[24]. 然而, 另一项Hofman等^[27]研究报道了相反的结果, P2X7^{-/-}小鼠比野生型小鼠更容易发生肿瘤. 这些数据强化了肠道微生物群在肿瘤发展中的重要性, 两个研究结果不同可能与两项研究中动物的住房和护理以及微生物群组成不同有关, 有待进一步研究.

IBD患者结肠和粪便中的硫酸盐还原菌(sulfate-reducing bacteria, SRB)水平高于健康人^[28]. 然而, 这种情况究竟是原因还是结果还有待确定. SRB代谢产物硫化氢在IBD患者的粪便中也会升高. Figliuolo等^[29]的一项研究中, 我们证明了印尼*Desulfovibrio indonesiensis*和人类SRB联合体可以在无菌小鼠中诱导结肠炎, 并加重三硝基苯磺酸治疗动物的结肠炎症. 这些数据证实了SRB在疾病发病机制中的重要作用, 并且可能是潜在的治疗靶点.

进一步研究证实了嘌呤能受体在DAMP识别和反应形成中具有重要作用. 如上所述, 根据微环境、组成和当地微生物群的多样性, 这种反应可能具有更强的促炎或抗炎特征^[30]. 类似地, 如前所述这种反应可以控制和调节微生物群. 因此, 肿瘤的发生过程可能受到嘌呤能活性的影响, 因为嘌呤能通路导致参与肿瘤生长的转录因子(NF- κ B和STAT3)的激活. 此外, 嘌呤能通路的激活最终导致促炎细胞因子的产生, 如IL-1 β 和IL-18, 这些细胞因子有助于炎症微环境的形成, 易导致肿瘤的发生. 因此, 肠道肿瘤发生的发展也依赖于来自益生菌

群的信号的存在, 并部分由ATP-P2X7R通路的作用控制. 在慢性炎症期间调节这些微生物的组成和多样性^[31].

DSS诱导的结肠炎已被证明有利于肠杆菌科、拟杆菌科和梭状芽孢杆菌的丰度增加. 大多数AOM/DSS模型研究发现变形菌门、铁杆菌门、疣微菌门(*Verrucomicrobia*)和拟杆菌门的相对丰度增加, 而普雷沃特菌门的丰度降低^[32]. 在先前的一项研究中, P2X7R的化学阻断逆转了乙醇喂养小鼠中拟杆菌门(*Bacteroidetes*)和*Verrucomicrobia*以及嗜粘蛋白阿克曼氏菌(*Akkermansia*)的分类改变^[33]. 至少在一定程度上表明, P2X7受体选择性抑制剂a740003治疗和未治疗的AOM/DSSs诱导的P2X7R^{+/+}小鼠以及P2X7R^{+/+}和P2X7^{-/-}对照组之间的肠道微生物群存在差异. 此外, 在AOM/DSS诱导的P2X7R^{+/+}组中, 分枝原体(*Mycoplasma*)和粘螺旋体(*Mucispirillum*)属细菌的相对丰度更高, 而梭杆菌(*Fusobacterium*)只在P2X7R^{+/+}组中发现. 与Lee等^[34]研究结果相似, 在AOM/DSS实验模型中, *Tenericutes*门与CA-CRC发病率和肿瘤负荷呈正相关. 在支原体中, 支原体属最近也与CRC相关, 提示其在结肠肿瘤发生中的潜在作用. 证实*Mucispirillum*也与CA-CRC的发展有关^[35]. 首次发现P2X7R^{-/-}样品中蓝藻菌和螺旋体菌的相对丰度较高, 这表明它们可能对CA-CRC的发展有保护作用. 肿瘤抑制基因的启动子区域选择性高甲基化与肿瘤基因组的低甲基化之前已被报道为CRC中常见的表观遗传修饰. 此外, 参与CRC发病机制的突变通常被认为与CA-CRC的潜在突变相似, 但它们发生的顺序却大不相同^[36].

综上所述, 这些发现支持ATP-P2X7R通路参与建立有利于CA-CRC发展的炎症微环境. 这些在P2X7R下游激活的调节机制, 结合来自益生菌群的信号, 可能有助于维持和放大由细胞内信号通路和炎性小体的串扰引起的炎症反应. 此外, P2X7R激活传递的这些机制可能参与破坏对肿瘤细胞的免疫监视. 因此, 推测在IBD中靶向P2X7R可能不仅是预防和治疗炎症的潜在新途径, 而且可以预防甚至有助于治疗CA-CRC.

3 炎性肠病和结直肠癌的先天免疫异常

先天免疫对于启动和指导适应性免疫以及无缝整合癌症和免疫至关重要. 当检测到肿瘤时, 先天免疫细胞被激活, 增强其执行某些功能并摧毁癌细胞的能力. 肿瘤细胞的破坏会产生额外的信号, 进一步放大免疫反应. 特定的细胞亚群, 特别是细胞毒性T细胞, 在致瘤环境中对转化细胞有反应. 先天免疫细胞, 如树突状细胞和巨噬细胞, 也能感知到肿瘤细胞被修饰和激活, 从而启动炎症反应. 高度氧化的自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)和抗体反应在这种情况下至关重要. 先天免疫系统

的激活产生细胞因子和炎症介质,并形成适应性反应和效率。

然而,取决于部位和炎症介质,先天免疫反应可能促进肿瘤生长。在炎症反应被抑制的成熟肿瘤中,来自先天免疫系统的相同细胞通过产生抗炎细胞因子和基质重塑来维持肿瘤生态位、血管生成和转移^[37]。在肿瘤微环境中,细胞因子和炎症介质起决定性作用并指导应答,一方面促进肿瘤细胞死亡和清除,另一方面促进血管生成、转移等细胞过程参与疾病的发生。分泌的细胞因子可诱导表型改变,使免疫细胞极化^[38]。慢性肠道炎症是CRC的一个众所周知的危险因素,一些CRC的动物模型依赖于肠道炎症来发展肿瘤。尽管散发性和结肠炎相关肿瘤的途径和机制不同,但它们的进展都依赖于细胞因子^[39]。

氧化应激与炎症反应密切相关,并与胃肠道炎症性疾病有关,包括IBD,它是一种主要影响小肠和大肠的慢性疾病^[40]。这些情况是由免疫系统过度反应引起的,在一些患者中可导致肿瘤转化。研究表明^[41],氧化应激在CRC的发生发展中起着重要作用。多因素影响CRC;然而,确切原因尚不清楚。除了饮食、吸烟、压力、酒精和毒素等生活方式因素的影响外,氧化应激在慢性炎症和癌症发展中也起着重要作用,引起表观遗传变化,影响遗传易感性,改变免疫反应,并导致生态失调,这是肠道微生物群的失衡,是结直肠癌发展所不可或缺的^[42]。

P2X7R的激活导致ROS的产生,当低水平刺激时,P2X7R通过促进氧化磷酸化和有氧糖酵解来加速肿瘤的发展,从而增加细胞ATP水平并提供生长益处。P2X7R激活还触发关键的生长途径,刺激VEGF和MMPs等因子的释放,促进肿瘤进展、血管生成和转移^[43]。

巨噬细胞是肿瘤的重要组成部分,对调节先天免疫系统、维持组织平衡和控制炎症至关重要。这些细胞被吸引到肿瘤中,在那里它们分化成肿瘤相关巨噬细胞(tumor associated macrophages, TAM),它们可以发展成两种主要类型: M1和M2。M1巨噬细胞,也被称为促炎巨噬细胞,产生IL-1 β 和TNF- α 等细胞因子,并被脂多糖和干扰素- γ 激活。另一方面, M2巨噬细胞具有抗炎、分泌IL-10、TGF- β 、精氨酸酶1(Arg1)等因子,并受IL-4、IL-13的刺激。最初,巨噬细胞采用有助于破坏肿瘤的M1样表型。然而,随着癌症的进展,它们经常转变为促进肿瘤生长的M2样表型,而分化良好的TAM与较差的预后和较低的生存率相关^[44]。

在TME中,巨噬细胞与癌细胞相互作用,影响肿瘤生长和扩散。P2X7R在巨噬细胞上高表达,促进M2免疫抑制表型,阻碍对肿瘤细胞的免疫攻击。此外,它的缺失会降低肿瘤生长并增强T细胞活性^[45]。胞外三磷酸腺

苷(extracellular adenosine triphosphate, eATP)激活P2X7还通过cGAMP转移和STING激活增强抗肿瘤作用, eATP-P2X7-炎性体-IL-18轴减少肿瘤中的巨噬细胞数量,同时改善T细胞应答^[46]。P2X7基因敲除小鼠的肿瘤比野生型小鼠生长更快,巨噬细胞更少,这表明将P2X7靶向巨噬细胞可以增强抗肿瘤免疫^[47]。

中性粒细胞是血液中最常见的白细胞,在迁移到肿瘤时转化为肿瘤相关中性粒细胞。肿瘤环境中的TGF- β 驱动其分化为N1型或N2型。中性粒细胞可以抑制和促进癌症,它们的消耗导致肿瘤生长、增殖和侵袭性增加^[48]。P2X7R的激活削弱了它们攻击肿瘤的能力,促进了肿瘤的生长和转移,在p2x7基因敲除小鼠中观察到中性粒细胞减少^[47]。

NK细胞来源于骨髓,通过其激活或抑制受体对抗肿瘤和调节免疫反应至关重要。它们通过自然杀伤和抗体依赖性细胞毒性途径杀死癌细胞。P2X7受体激活会阻碍NK细胞的活性,降低其消灭癌细胞的能力,促进肿瘤的扩张和扩散,因为P2X7基因敲除小鼠的肿瘤表现为生长增加和NK细胞浸润减少^[47]。

树突状细胞(dendritic cells, DC)是一种特殊的抗原呈递细胞,它连接适应性免疫系统和先天免疫系统,对于启动和维持T细胞介导的抗肿瘤反应至关重要。肿瘤中DC数量越多,通常预后越好^[49]。在TME中,DCs使用P2X7受体激活来触发NLRP3炎性体和IL-1 β 释放,特别是在放疗和化疗后,增强CD8⁺和CD4⁺T细胞反应。

髓源性抑制细胞(myeloid suppressor cells, MDSCs)以其免疫抑制特性和调节各种疾病免疫反应的能力而闻名。MDSCs,包括粒细胞/多形核细胞MDSCs(PMN-MDSCs)和单核细胞MDSCs(M-MDSCs),由于其抑制免疫功能的能力,与不良临床结果相关^[50]。MDSCs受P2X7受体调控,影响其免疫抑制作用。P2X7在MDSCs中的激活导致抑制免疫系统对抗肿瘤能力的因子的分泌,从而促进肿瘤的进展和转移^[51]。

4 P2X7R拮抗剂作为癌症治疗靶点治疗CRC

4.1 TNF-ATP-P2X7R在CRC化疗中的作用

在化疗诱导的免疫原性细胞死亡过程中, ATP及其受体P2RX7在抗肿瘤免疫中发挥关键作用。TNF α 介导的泛连接蛋白1(Pannexin 1, PANX1)切割对于CRC化疗反应中ATP释放至关重要。TNF α 通过caspase 8/3依赖性途径促进PANX1切割,增强癌细胞免疫原性,导致树突状细胞成熟和T细胞活化。通过全身给药小分子阻断ATP受体P2RX7显著降低化疗的治疗效果,减少免疫细胞的浸润。相比之下, ATP模拟物的施用显著提高了化疗的治疗效果,并增强了体内免疫细胞的浸润。PANX1的高表达与肿瘤微环

境中DC和T细胞的募集呈正相关, 并与接受辅助化疗的CRC患者良好的生存结果相关. 此外, P2RX7突变的功能丧失与CD8⁺免疫细胞浸润减少和患者生存预后差有关. 综上所述^[20], 这些结果表明TNF α 介导的PANX1切割促进ATP-P2RX7信号传导, 是化疗诱导的抗肿瘤免疫的关键决定因素.

ATP作为一种DAMP, 越来越被认为是通过NF- κ B信号通路、受体相互作用丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶1(receptor-interacting serine/threonine-protein kinase 1, RIPK)介导的NLRP炎症体信号通路和caspase-3门控PANX1通道介导的信号通路促进死亡细胞吞噬^[52]、肿瘤抗原向T细胞交叉呈递和肿瘤浸润淋巴细胞募集的重要因子^[53]. 当被完全组装的NLRP3炎症小体激活时, caspase-1依次将促炎细胞因子pro-IL-1 β 和pro-IL-18切割成活性IL-1 β 和IL-18, 然后释放到细胞外空间招募中性粒细胞. PANX1调节的ATP分泌与化疗的良好反应有关^[54]. 在化疗药物的反应中, 通过caspase 3-门控PANX1通道释放癌症相关ATP也增强了白细胞募集, 并通过P2X7R促进DC在危险信号下的运动^[54]. 最近的研究表明, 缺乏P2X7R的小鼠的肿瘤生长对化疗没有反应. 同样, 携带P2X7R(Glu496Ala/rs3751143, 1513a/C)功能缺失等位基因的患者对辅助化疗的反应降低. P2X7R-e496a限制了P2X7R对ATP的亲合力, 导致分枝杆菌感染的巨噬细胞对ATP诱导的细胞死亡产生抗性, 证实了这种多态性在免疫应答中的功能作用. 此外, 纯合子或杂合子携带P2X7R-E496A(rs3751143)的患者比携带野生型等位基因的患者复发更快. 这些发现表明PANX1-ATP-P2X7R通道在控制炎症小体激活、炎症细胞因子释放和炎症细胞募集中的重要性^[55]. 然而, 这种PANX1-ATP-P2RX7轴在结直肠癌中的作用机制尚未被描述, 有待研究发现.

TNF介导的细胞死亡可增强化疗药物诱导的CRC细胞死亡^[56]. 临床试验结果表明, TNF α 与DNA损伤药物联合使用可能具有治疗优势, 提示TNF α 可能在诱导DNA损伤后发挥潜在作用. 此外, TNF α 还通过细胞毒性淋巴细胞参与免疫监视^[57]. 肿瘤免疫逃避可通过tTNF- α 敏感性的丧失而产生, 独立于穿孔素介导的杀伤机制. 因此, TNF α 介导的细胞杀伤可能是增强肿瘤细胞根除的有效机制. 当caspase介导的细胞凋亡被抑制时, 一系列必需的信号分子, 如受体相互作用丝氨酸苏氨酸激酶(receptor-interacting serine/threonine-protein kinase, RIPK)1、RIPK3和混合谱系激酶结构域样(mixed lineage kinase domain-like, MLKL), 会激活坏死凋亡. RIPK3磷酸化MLKL, 使其寡聚并插入细胞膜, 随后质膜对ATP的致命渗透, 进而靶向嘌呤能受体P2X7R介导免疫刺激信号. 此外, PANX1是TNF α 信号通路的直接靶点^[58]. 然而,

TNF α 介导的ATP释放增强结直肠癌抗肿瘤免疫的具体分子机制目前尚不完全明了.

4.2 正在研究或应用的P2X7R拮抗剂 氧化ATP是一种有效的不可逆的竞争性P2X7R拮抗剂, 也是最早和最广泛应用于外源性环境的拮抗剂之一. 在癌症环境中, 氧化ATP处理在小鼠CT26结肠癌小鼠模型(CT26细胞转染P2X7R)中使用组织学技术进行测量显示出肿瘤生长和大小的显著减少. 在人间皮瘤细胞系中, 它也被证明可以减少细胞增殖并增加LDH释放^[59]. 虽然这些都是有希望的抗癌结果, 但由于已证明的脱靶效应以及强调其潜在心血管毒性的研究, 氧化ATP不再被视为特异性P2X7R拮抗剂. 现在应用的新的更具选择性的P2X7R拮抗剂, 尽管由于其氧化ATP的效力仍然可以用于各种体外试验, 其中正在研究受体功能. 然而, 它在体内环境和未来人体临床试验中的应用仍然有限.

AZ10606120是一种P2X7R拮抗剂, 最近在许多不同的癌症环境中作为一种潜在的治疗方法进行了研究, 临床前数据显示在体内没有毒性迹象. 与大多数先前描述的拮抗剂类似, 它通过一个变构结合袋与P2X7R结合, 限制受体诱导ATP结合时发生的结构变化^[60]. AZ10606120已被用于多种体内和体外癌症治疗. 在体内胰腺癌小鼠模型中, 随着时间的推移, 它也降低了肿瘤的生长速度, 尽管在终点肿瘤体积上没有差异. 它在阻止转移方面也无效^[61]. 最新的一篇报道AZ10606120对P2X7受体的拮抗作用显著耗尽体外胶质母细胞瘤干细胞(glioblastoma stem cells, GSCs), 是一种新的治疗选择, 对常规化疗耐药的GSCs有效^[62].

其他如KN-62和KN-04、A740003和A438079、GSK1482160、CE-224535、JNJ-54175446和JNJ-55308942等包括CRC正在研究进行中.

4.3 天然化合物 一些天然存在的化合物也被证明可以拮抗P2X7R, 具有潜在的治疗价值. 这包括Rhein、大黄素、替尼泊苷(Teniposide)和黄芩苷等化合物, 它们都被证明在不同情况下抑制P2X7R功能^[63,64]. 虽然这些化合物都显示出P2X7R的拮抗特性, 但在癌症背景下完成的研究有限.

研究P2X7R及其配体在炎症和癌症发展/进展中的作用是一个重要的研究领域. 由于大量信号通路参与P2X7R的刺激, 了解其激活背后的机制对于深化该受体在炎症、肿瘤发展、进展和转移中的作用至关重要. 此外, P2X7R在不同病理生理条件下介导细胞增殖和凋亡的双重性质的原理应进一步研究. P2X7R在免疫应答中的作用已得到充分证实^[65,66]. 因此, 靶向ATP/腺苷信号可能是提高免疫微环境和TME抗肿瘤免疫的一种有前途的策略.

5 结论与前景

在胃肠道中, P2X7R存在于免疫细胞和非免疫细胞中, 并具有多效性. 由于肠道结构和功能的复杂性, 许多不同的细胞类型和位点特异性活动结合体内最大微生物群的信号, P2X7R根据当地环境和可能随时间发生的动态变化做出反应. ATP-P2X7R通路参与细胞死亡、自噬、促炎细胞因子的释放、炎性体激活、化学吸引和对微生物的防御, 以及细胞侵袭、增殖和癌变. 上皮和固有层的广泛生物学功能使P2X7R成为肠道内稳态的关键调节因子. 然而, 在极端条件下, 如IBD等慢性炎症性疾病, ATP-P2X7R通路放大了涉及免疫和非免疫细胞的炎症反应, 促进了与特定疾病表型相关的病理变化的发展. 在慢性炎症中, 持续暴露于各种炎症介质和氧化应激, 以及来自益生菌群的信号, 导致额外的DAMPs(包括ATP)的释放和P2X7R的过度表达. 这些与ATP-P2X7R通路相关的慢性变化驱动IBD的表现遗传重编程, 并可能导致肠道癌变.

P2X7R拮抗剂治疗CRC目前尚处于临床前研究, 今后应加强P2X7R拮抗剂治疗CRC的临床前和临床研究, 需要优化诸如生物利用度、给药方式、剂量和功效等特性, 此外, P2X7靶向药物可以与传统或创新的抗癌药物联合使用或共同使用, 以最大限度地发挥这些拮抗剂的潜力来提高其疗效. 随着持续的研究、优化和测试, P2X7R拮抗剂可能成为需要新疗法的多种癌症环境的关键治疗药物, 根据近几年的研究显示良好前景, 期待在CRC的治疗上带来新的突破.

6 参考文献

- 1 Rotondo JC, Mazziotta C, Lanzillotti C, Stefani C, Badiale G, Campione G, Martini F, Tognon M. The Role of Purinergic P2X7 Receptor in Inflammation and Cancer: Novel Molecular Insights and Clinical Applications. *Cancers (Basel)* 2022; 14: 1116 [PMID: 35267424 DOI: 10.3390/cancers14051116]
- 2 Lara R, Adinolfi E, Harwood CA, Philpott M, Barden JA, Di Virgilio F, McNulty S. P2X7 in Cancer: From Molecular Mechanisms to Therapeutics. *Front Pharmacol* 2020; 11: 793 [PMID: 32581786 DOI: 10.3389/fphar.2020.00793]
- 3 Yang C, Shi S, Su Y, Tong JS, Li L. P2X7R promotes angiogenesis and tumour-associated macrophage recruitment by regulating the NF- κ B signalling pathway in colorectal cancer cells. *J Cell Mol Med* 2020; 24: 10830-10841 [PMID: 32735377 DOI: 10.1111/jcmm.15708]
- 4 Hope JM, Greenlee JD, King MR. Mechanosensitive Ion Channels: TRPV4 and P2X7 in Disseminating Cancer Cells. *Cancer J* 2018; 24: 84-92 [PMID: 29601335 DOI: 10.1097/PPO.0000000000000312]
- 5 Tafani M, Schito L, Pellegrini L, Villanova L, Marfe G, Anwar T, Rosa R, Indelicato M, Fini M, Pucci B, Russo MA. Hypoxia-increased RAGE and P2X7R expression regulates tumor cell invasion through phosphorylation of Erk1/2 and Akt and nuclear translocation of NF- κ B. *Carcinogenesis* 2011; 32: 1167-1175 [PMID: 21642357 DOI: 10.1093/carcin/bgr101]
- 6 Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71: 209-249 [PMID: 33538338 DOI: 10.3322/caac.21660]
- 7 Morgan E, Arnold M, Gini A, Lorenzoni V, Cabasag CJ, Laversanne M, Vignat J, Ferlay J, Murphy N, Bray F. Global burden of colorectal cancer in 2020 and 2040: incidence and mortality estimates from GLOBOCAN. *Gut* 2023; 72: 338-344 [PMID: 36604116 DOI: 10.1136/gutjnl-2022-327736]
- 8 Santana PT, de Lima IS, Silva E Souza KCD, Barbosa PH, de Souza HSP. Persistent Activation of the P2X7 Receptor Underlies Chronic Inflammation and Carcinogenic Changes in the Intestine. *Int J Mol Sci* 2024; 25 [PMID: 39456655 DOI: 10.3390/ijms252010874]
- 9 Roliano GG, Azambuja JH, Brunetto VT, Butterfield HE, Kalil AN, Braganhol E. Colorectal Cancer and Purinergic Signalling: An Overview. *Cancers (Basel)* 2022; 14: 4887 [PMID: 36230810 DOI: 10.3390/cancers14194887]
- 10 Marks KM, West NP, Morris E, Quirke P. Clinicopathological, genomic and immunological factors in colorectal cancer prognosis. *Br J Surg* 2018; 105: e99-e109 [PMID: 29341159 DOI: 10.1002/bjs.10756]
- 11 Yu M, Guo G, Huang L, Deng L, Chang CS, Achyut BR, Canning M, Xu N, Arbab AS, Bollag RJ, Rodriguez PC, Mellor AL, Shi H, Munn DH, Cui Y. CD73 on cancer-associated fibroblasts enhanced by the A(2B)-mediated feedforward circuit enforces an immune checkpoint. *Nat Commun* 2020; 11: 515 [PMID: 31980601 DOI: 10.1038/s41467-019-14060-x]
- 12 Ferrari D, McNamee EN, Idzko M, Gambari R, Eltzschig HK. Purinergic Signaling During Immune Cell Trafficking. *Trends Immunol* 2016; 37: 399-411 [PMID: 27142306 DOI: 10.1016/j.it.2016.04.004]
- 13 Vuerich M, Mukherjee S, Robson SC, Longhi MS. Control of Gut Inflammation by Modulation of Purinergic Signaling. *Front Immunol* 2020; 11: 1882 [PMID: 33072065 DOI: 10.3389/fimmu.2020.01882]
- 14 Cheng N, Zhang L, Liu L. Understanding the Role of Purinergic P2X7 Receptors in the Gastrointestinal System: A Systematic Review. *Front Pharmacol* 2021; 12: 786579 [PMID: 34987401 DOI: 10.3389/fphar.2021.786579]
- 15 Zhang R, Kang R, Klionsky DJ, Tang D. Ion Channels and Transporters in Autophagy. *Autophagy* 2022; 18: 4-23 [PMID: 33657975 DOI: 10.1080/15548627.2021.1885147]
- 16 Yaeger R, Shah MA, Miller VA, Kelsen JR, Wang K, Heins ZJ, Ross JS, He Y, Sanford E, Yantiss RK, Balasubramanian S, Stephens PJ, Schultz N, Oren M, Tang L, Kelsen D. Genomic Alterations Observed in Colitis-Associated Cancers Are Distinct From Those Found in Sporadic Colorectal Cancers and Vary by Type of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2016; 151: 278-287.e6 [PMID: 27063727 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.04.001]
- 17 Zhang Y, Ding J, Wang L. The role of P2X7 receptor in prognosis and metastasis of colorectal cancer. *Adv Med Sci* 2019; 64: 388-394 [PMID: 31276917 DOI: 10.1016/j.advms.2019.05.002]
- 18 Sainz RM, Rodriguez-Quintero JH, Maldifassi MC, Stiles BM, Wennerberg E. Tumour immune escape via P2X7 receptor signalling. *Front Immunol* 2023; 14: 1287310 [PMID: 38022596 DOI: 10.3389/fimmu.2023.1287310]
- 19 Zhang Y, Li F, Wang L, Lou Y. A438079 affects colorectal cancer cell proliferation, migration, apoptosis, and pyroptosis by inhibiting the P2X7 receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 2021; 558: 147-153 [PMID: 33915328 DOI: 10.1016/j.bbrc.2021.04.076]
- 20 Huang KC, Chiang SF, Lin PC, Hong WZ, Yang PC, Chang HP, Peng SL, Chen TW, Ke TW, Liang JA, Chen WT, Chao KSC. TNF α modulates PANX1 activation to promote ATP release and enhance P2RX7-mediated antitumor immune responses after chemotherapy in colorectal cancer. *Cell Death Dis* 2024; 15: 24 [PMID: 38195677 DOI: 10.1038/s41419-023-06408-5]
- 21 Pegoraro A, De Marchi E, Ferracin M, Orioli E, Zanon M, Bassi C, Tesei A, Capece M, Dika E, Negrini M, Di Virgilio F, Adinolfi E. P2X7 promotes metastatic spreading and triggers release of

- miRNA-containing exosomes and microvesicles from melanoma cells. *Cell Death Dis* 2021; 12: 1088 [PMID: 34789738 DOI: 10.1038/s41419-021-04378-0]
- 22 Wang Z, Zhu S, Tan S, Zeng Y, Zeng H. The P2 purinoceptors in prostate cancer. *Purinergic Signal* 2023; 19: 255-263 [PMID: 35771310 DOI: 10.1007/s11302-022-09874-2]
 - 23 Eichele DD, Kharbanda KK. Dextran sodium sulfate colitis murine model: An indispensable tool for advancing our understanding of inflammatory bowel diseases pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 6016-6029 [PMID: 28970718 DOI: 10.3748/wjg.v23.i33.6016]
 - 24 Bernardazzi C, Castelo-Branco MTL, Pêgo B, Ribeiro BE, Rosas SLB, Santana PT, Machado JC, Leal C, Thompson F, Coutinho-Silva R, de Souza HSP. The P2X7 Receptor Promotes Colorectal Inflammation and Tumorigenesis by Modulating Gut Microbiota and the Inflammasome. *Int J Mol Sci* 2022; 23 [PMID: 35563010 DOI: 10.3390/ijms23094616]
 - 25 Håkansson Å, Tormo-Badia N, Baridi A, Xu J, Molin G, Hagslätt ML, Karlsson C, Jeppsson B, Cilio CM, Ahnér S. Immunological alteration and changes of gut microbiota after dextran sulfate sodium (DSS) administration in mice. *Clin Exp Med* 2015; 15: 107-120 [PMID: 24414342 DOI: 10.1007/s10238-013-0270-5]
 - 26 Yacoub E, Saed Abdul-Wahab OM, Al-Shyarba MH, Ben Abdelmoumen Mardassi B. The Relationship between Mycoplasmas and Cancer: Is It Fact or Fiction? Narrative Review and Update on the Situation. *J Oncol* 2021; 2021: 9986550 [PMID: 34373693 DOI: 10.1155/2021/9986550]
 - 27 Hofman P, Cherfils-Vicini J, Bazin M, Ilie M, Juhel T, Hébuterne X, Gilson E, Schmid-Alliana A, Boyer O, Adriouch S, Vouret-Craviari V. Genetic and pharmacological inactivation of the purinergic P2RX7 receptor dampens inflammation but increases tumor incidence in a mouse model of colitis-associated cancer. *Cancer Res* 2015; 75: 835-845 [PMID: 25564520 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-1778]
 - 28 Kennedy JM, De Silva A, Walton GE, Gibson GR. A review on the use of prebiotics in ulcerative colitis. *Trends Microbiol* 2024; 32: 507-515 [PMID: 38065786 DOI: 10.1016/j.tim.2023.11.007]
 - 29 Figliuolo VR, Dos Santos LM, Abalo A, Nanini H, Santos A, Brittes NM, Bernardazzi C, de Souza HSP, Vieira LQ, Coutinho-Silva R, Coutinho CMLM. Sulfate-reducing bacteria stimulate gut immune responses and contribute to inflammation in experimental colitis. *Life Sci* 2017; 189: 29-38 [PMID: 28912045 DOI: 10.1016/j.lfs.2017.09.014]
 - 30 Santana PT, Rosas SLB, Ribeiro BE, Marinho Y, de Souza HSP. Dysbiosis in Inflammatory Bowel Disease: Pathogenic Role and Potential Therapeutic Targets. *Int J Mol Sci* 2022; 23 [PMID: 35408838 DOI: 10.3390/ijms23073464]
 - 31 Moreira-Souza ACA, Nanini HF, Rangel TP, da Silva SRB, Damasceno BP, Ribeiro BE, Cascabulho CM, Thompson F, Leal C, Santana PT, Rosas SLB, de Andrade KQ, Silva CLM, Vommaro RC, de Souza HSP, Coutinho-Silva R. P2X7 Receptor Modulation of the Gut Microbiota and the Inflammasome Determines the Severity of Toxoplasma gondii-Induced Ileitis. *Biomedicines* 2023; 11 [PMID: 36831091 DOI: 10.3390/biomedicines11020555]
 - 32 Gobert AP, Latour YL, Asim M, Barry DP, Allaman MM, Finley JL, Smith TM, McNamara KM, Singh K, Sierra JC, Delgado AG, Luis PB, Schneider C, Washington MK, Piazzuelo MB, Zhao S, Coburn LA, Wilson KT. Protective Role of Spermidine in Colitis and Colon Carcinogenesis. *Gastroenterology* 2022; 162: 813-827.e8 [PMID: 34767785 DOI: 10.1053/j.gastro.2021.11.005]
 - 33 Su QQ, Tian YY, Liu ZN, Ci LL, Lv XW. Purinergic P2X7 receptor blockade mitigates alcohol-induced steatohepatitis and intestinal injury by regulating MEK1/2-ERK1/2 signaling and egr-1 activity. *Int Immunopharmacol* 2019; 66: 52-61 [PMID: 30445307 DOI: 10.1016/j.intimp.2018.11.012]
 - 34 Lee JG, Lee YR, Lee AR, Park CH, Han DS, Eun CS. Role of the global gut microbial community in the development of colitis-associated cancer in a murine model. *Biomed Pharmacother* 2021; 135: 111206 [PMID: 33418307 DOI: 10.1016/j.biopha.2020.111206]
 - 35 Song H, Wang W, Shen B, Jia H, Hou Z, Chen P, Sun Y. Pretreatment with probiotic Bifico ameliorates colitis-associated cancer in mice: Transcriptome and gut flora profiling. *Cancer Sci* 2018; 109: 666-677 [PMID: 29288512 DOI: 10.1111/cas.13497]
 - 36 Porter RJ, Arends MJ, Churchhouse AMD, Din S. Inflammatory Bowel Disease-Associated Colorectal Cancer: Translational Risks from Mechanisms to Medicines. *J Crohns Colitis* 2021; 15: 2131-2141 [PMID: 34111282 DOI: 10.1093/ecco-jcc/ijab102]
 - 37 Maiorino L, Daßler-Plenker J, Sun L, Egeblad M. Innate Immunity and Cancer Pathophysiology. *Annu Rev Pathol* 2022; 17: 425-457 [PMID: 34788549 DOI: 10.1146/annurev-pathmechdis-032221-115501]
 - 38 Morris RM, Mortimer TO, O'Neill KL. Cytokines: Can Cancer Get the Message? *Cancers (Basel)* 2022; 14 [PMID: 35565306 DOI: 10.3390/cancers14092178]
 - 39 Hanahan D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discov* 2022; 12: 31-46 [PMID: 35022204 DOI: 10.1158/2159-8290.CD-21-1059]
 - 40 Bardelčíková A, Šoltys J, Mojžiš J. Oxidative Stress, Inflammation and Colorectal Cancer: An Overview. *Antioxidants (Basel)* 2023; 12 [PMID: 37107276 DOI: 10.3390/antiox12040901]
 - 41 Basak D, Uddin MN, Hancock J. The Role of Oxidative Stress and Its Counteractive Utility in Colorectal Cancer (CRC). *Cancers (Basel)* 2020; 12 [PMID: 33187272 DOI: 10.3390/cancers12113336]
 - 42 Azer SA. Overview of molecular pathways in inflammatory bowel disease associated with colorectal cancer development. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25: 271-281 [PMID: 23169309 DOI: 10.1097/MEG.0b013e32835b5803]
 - 43 Amoroso F, Falzoni S, Adinolfi E, Ferrari D, Di Virgilio F. The P2X7 receptor is a key modulator of aerobic glycolysis. *Cell Death Dis* 2012; 3: e370 [PMID: 22898868 DOI: 10.1038/cddis.2012.105]
 - 44 Mantovani A, Sozzani S, Locati M, Allavena P, Sica A. Macrophage polarization: tumor-associated macrophages as a paradigm for polarized M2 mononuclear phagocytes. *Trends Immunol* 2002; 23: 549-555 [PMID: 12401408 DOI: 10.1016/S1471-4906(02)00230-5]
 - 45 Qin J, Zhang X, Tan B, Zhang S, Yin C, Xue Q, Zhang Z, Ren H, Chen J, Liu M, Qian M, Du B. Blocking P2X7-Mediated Macrophage Polarization Overcomes Treatment Resistance in Lung Cancer. *Cancer Immunol Res* 2020; 8: 1426-1439 [PMID: 32933967 DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-20-0123]
 - 46 Ren W, Rubini P, Tang Y, Engel T, Illes P. Inherent P2X7 Receptors Regulate Macrophage Functions during Inflammatory Diseases. *Int J Mol Sci* 2021; 23 [PMID: 35008658 DOI: 10.3390/ijms23010232]
 - 47 Adinolfi E, Capece M, Franceschini A, Falzoni S, Giuliani AL, Rotondo A, Sarti AC, Bonora M, Syberg S, Corigliano D, Pinton P, Jorgensen NR, Abelli L, Emionite L, Raffaghello L, Pistoia V, Di Virgilio F. Accelerated tumor progression in mice lacking the ATP receptor P2X7. *Cancer Res* 2015; 75: 635-644 [PMID: 25542861 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-1259]
 - 48 Oberg HH, Wesch D, Kalyan S, Kabelitz D. Regulatory Interactions Between Neutrophils, Tumor Cells and T Cells. *Front Immunol* 2019; 10: 1690 [PMID: 31379875 DOI: 10.3389/fimmu.2019.01690]
 - 49 Asadirad A, Baghaei K, Hashemi SM, Dehnavi S, Ghanbarian H, Mortaz E, Anissian A, Asadzadeh Aghdaei H, Amani D. Dendritic cell immunotherapy with miR-155 enriched tumor-derived exosome suppressed cancer growth and induced antitumor immune responses in murine model of colorectal cancer induced by CT26 cell line. *Int Immunopharmacol* 2022; 104: 108493 [PMID: 35032826 DOI: 10.1016/j.intimp.2021.108493]
 - 50 Xia X, Mao Z, Wang W, Ma J, Tian J, Wang S, Yin K. Netrin-1 Promotes the Immunosuppressive Activity of MDSCs in Colorectal Cancer. *Cancer Immunol Res* 2023; 11: 600-613 [PMID: 36831091 DOI: 10.3390/biomedicines11020555]

- 36812256 DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-22-0658]
- 51 Principi E, Raffaghello L. The role of the P2X7 receptor in myeloid-derived suppressor cells and immunosuppression. *Curr Opin Pharmacol* 2019; 47: 82-89 [PMID: 30959357 DOI: 10.1016/j.coph.2019.02.010]
 - 52 Crespo Yanguas S, Willebrords J, Johnstone SR, Maes M, Decrock E, De Bock M, Leybaert L, Cogliati B, Vinken M. Pannexin1 as mediator of inflammation and cell death. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res* 2017; 1864: 51-61 [PMID: 27741412 DOI: 10.1016/j.bbamcr.2016.10.006]
 - 53 Teng F, Mu D, Meng X, Kong L, Zhu H, Liu S, Zhang J, Yu J. Tumor infiltrating lymphocytes (TILs) before and after neoadjuvant chemoradiotherapy and its clinical utility for rectal cancer. *Am J Cancer Res* 2015; 5: 2064-2074 [PMID: 26269765]
 - 54 Sáez PJ, Vargas P, Shoji KF, Harcha PA, Lennon-Duménil AM, Sáez JC. ATP promotes the fast migration of dendritic cells through the activity of pannexin 1 channels and P2X(7) receptors. *Sci Signal* 2017; 10: eaah7107 [PMID: 29162744 DOI: 10.1126/scisignal.aah7107]
 - 55 Albalawi F, Lu W, Beckel JM, Lim JC, McCaughey SA, Mitchell CH. The P2X7 Receptor Primes IL-1 β and the NLRP3 Inflammasome in Astrocytes Exposed to Mechanical Strain. *Front Cell Neurosci* 2017; 11: 227 [PMID: 28848393 DOI: 10.3389/fncel.2017.00227]
 - 56 Cabal-Hierro L, O'Dwyer PJ. TNF Signaling through RIP1 Kinase Enhances SN38-Induced Death in Colon Adenocarcinoma. *Mol Cancer Res* 2017; 15: 395-404 [PMID: 28087739 DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-16-0329]
 - 57 Vredevoogd DW, Kuilman T, Ligtenberg MA, Boshuizen J, Stecker KE, de Bruijn B, Krijgsman O, Huang X, Kenski JCN, Lacroix R, Mezzadra R, Gomez-Eerland R, Yildiz M, Dagidir I, Apriamashvili G, Zandhuis N, van der Noort V, Visser NL, Blank CU, Altelaar M, Schumacher TN, Peeper DS. Augmenting Immunotherapy Impact by Lowering Tumor TNF Cytotoxicity Threshold. *Cell* 2019; 178: 585-599.e15 [PMID: 31303383 DOI: 10.1016/j.cell.2019.06.014]
 - 58 Yang Y, Delalio LJ, Best AK, Macal E, Milstein J, Donnelly I, Miller AM, McBride M, Shu X, Koval M, Isakson BE, Johnstone SR. Endothelial Pannexin 1 Channels Control Inflammation by Regulating Intracellular Calcium. *J Immunol* 2020; 204: 2995-3007 [PMID: 32312847 DOI: 10.4049/jimmunol.1901089]
 - 59 Amoroso F, Salaro E, Falzoni S, Chiozzi P, Giuliani AL, Cavallesco G, Maniscalco P, Puozzo A, Bononi I, Martini F, Tognon M, Di Virgilio F. P2X7 targeting inhibits growth of human mesothelioma. *Oncotarget* 2016; 7: 49664-49676 [PMID: 27391069 DOI: 10.18632/oncotarget.10430]
 - 60 Allsopp RC, Dayl S, Schmid R, Evans RJ. Unique residues in the ATP gated human P2X7 receptor define a novel allosteric binding pocket for the selective antagonist AZ10606120. *Sci Rep* 2017; 7: 725 [PMID: 28389651 DOI: 10.1038/s41598-017-00732-5]
 - 61 Giannuzzo A, Saccomano M, Napp J, Ellegaard M, Alves F, Novak I. Targeting of the P2X7 receptor in pancreatic cancer and stellate cells. *Int J Cancer* 2016; 139: 2540-2552 [PMID: 27513892 DOI: 10.1002/ijc.30380]
 - 62 Kan LK, Drill M, Jayakrishnan PC, Sequeira RP, Sanfilippo PG, McLean C, Hunn M, Williams DA, O'Brien TJ, Drummond KJ, Monif M. P2X7 receptor antagonism by AZ10606120 significantly depletes glioblastoma cancer stem cells in vitro. *Brain Res Bull* 2024; 215: 110996 [PMID: 38857832 DOI: 10.1016/j.brainresbull.2024.110996]
 - 63 Wang H, Yang D, Li L, Yang S, Du G, Lu Y. Anti-inflammatory Effects and Mechanisms of Rhein, an Anthraquinone Compound, and Its Applications in Treating Arthritis: A Review. *Nat Prod Bioprospect* 2020; 10: 445-452 [PMID: 33128198 DOI: 10.1007/s13659-020-00272-y]
 - 64 Nuka E, Ohnishi K, Terao J, Kawai Y. ATP/P2X7 receptor signaling as a potential anti-inflammatory target of natural polyphenols. *PLoS One* 2018; 13: e0204229 [PMID: 30248132 DOI: 10.1371/journal.pone.0204229]
 - 65 Deng Y, Zhou M, Zhao X, Xue X, Liao L, Wang J, Li Y. Immune Response Studies Based on P2X7 Receptors: A Mini-Review. *Curr Pharm Des* 2022; 28: 993-999 [PMID: 35100953 DOI: 10.2174/1381612828666220131091325]
 - 66 Sheng D, Hattori M. Recent progress in the structural biology of P2X receptors. *Proteins* 2022; 90: 1779-1785 [PMID: 35023590 DOI: 10.1002/prot.26302]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



三级淋巴结构在胃癌中的功能探索

晏县城, 范凌玲, 王维民

晏县城, 范凌玲, 王维民, 江苏大学附属宜兴医院 江苏省无锡市 214200

晏县城, 在读硕士研究生, 消化道肿瘤相关靶标在临床中的研究.

作者贡献分布: 此课题由晏县城、范凌玲、王维民设计; 文献搜集过程由晏县城、范凌玲完成; 分析与论文写作由晏县城完成; 检查修改过程由王维民完成.

通讯作者: 王维民, 博士, 硕士生导师, 副主任医师, 214200, 江苏省无锡市 宜兴市新城路1588号, 江苏大学附属宜兴医院肿瘤科. dryzhou@163.com

收稿日期: 2024-12-31

修回日期: 2025-02-27

接受日期: 2025-03-16

在线出版日期: 2025-03-28

Roles of tertiary lymphatic structures in gastric cancer

Xian-Cheng Yan, Ling-Ling Fan, Wei-Min Wang

Xian-Cheng Yan, Ling-Ling Fan, Wei-Min Wang,
Department of Oncology, The Affiliated Yixing Hospital of Jiangsu University, Wuxi 214200, Jiangsu Province, China

Corresponding author: Wei-Min Wang, PhD, Master's Supervisor, Associate Chief Physician, Department of Oncology, The Affiliated Yixing Hospital of Jiangsu University, No. 1588 Xincheng Road, Yixing City, Wuxi 214200, Jiangsu Province, China. dryzhou@163.com

Received: 2024-12-31

Revised: 2025-02-27

Accepted: 2025-03-16

Published online: 2025-03-28

Abstract

Gastric cancer is the fifth most common malignant tumour in the world, seriously threatening global human health. The conventional treatment of gastric cancer relies on surgical resection as the main treatment modality. With the breakthrough progress in the field of treatment, more

adjuvant treatment methods have been accepted and approved, including chemotherapy, radiotherapy, targeted therapy, and immunotherapy, which have achieved considerable clinical efficacy. Due to its complex biological characteristics, gastric cancer shows a high recurrence rate and easy meta-stasis, leading to a poor prognosis. Consequently, it is urgent to find effective markers to predict treatment efficacy and prognosis. In recent years, great progress has been made in understanding tertiary lymphoid structures (TLS) in multiple cancer research fields, and they are considered to have significant prognostic value in gastric cancer, providing a new possible approach for the treatment and prognostic evaluation of gastric cancer. The aim of this paper is to investigate the prognostic value of TLS in gastric cancer. Based on the understanding of the tumor immune microenvironment, TLS are expected to become a new therapeutic target, which could provide a new direction and strategy for the treatment of gastric cancer and improve the efficacy and life quality of patients.

© The Author(s) 2025. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric cancer; Tertiary lymphoid structures; Prognosis; Treatment

Citation: Yan XC, Fan LL, Wang WM. Roles of tertiary lymphatic structures in gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2025; 33(3): 178-182

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v33/i3/178.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v33.i3.178>

摘要

胃癌是世界上第五大常见恶性肿瘤, 严重威胁着全球人类的健康. 胃癌治疗的常规模式都强调以手术切除为主的治疗方式, 随着治疗领域的探索取得突破性进展, 更多的辅助治疗手段被接受与认可, 包括化疗、放疗、靶向治疗、免疫治疗等, 在临床上也取得了

比较可观的疗效。但胃癌因其复杂的生物学特征, 显示出高复发率和易转移性, 预后较差, 导致总体治疗效果并不理想。因此, 寻找有效标志物预测治疗疗效和预后成为了迫在眉睫的问题。近年来, 三级淋巴结构(tertiary lymphoid structures, TLS)在多个肿瘤领域的研究中取得了长足进展, 并在胃癌治疗中被认为具有显著的预后价值, 可能在治疗和预后评估上提供新途径。本文的目的在于研究TLS在胃癌及其特殊类型中的临床价值。基于对肿瘤免疫微环境的理解, TLS有望成为新的治疗靶点, 为胃癌的治疗提供新的方向和策略, 从而提高疗效和患者的生活质量。

© The Author(s) 2025. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胃癌; 三级淋巴结构; 预后; 治疗

核心提要: 三级淋巴结构(tertiary lymphoid structures, TLS)在胃癌中的关键作用: TLS通过招募B细胞和CD8⁺ T细胞增强抗肿瘤免疫, 其结构特征与患者预后显著相关, 在特殊类型胃癌中亦展现预后价值。TLS状态可预测免疫治疗反应并指导个性化治疗。未来仍需要深化对机制和临床应用的研究。

文献来源: 晏县城, 范凌玲, 王维民. 三级淋巴结构在胃癌中的功能探索. 世界华人消化杂志 2025; 33(3): 178–182

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v33/i3/178.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v33.i3.178>

0 引言

三级淋巴结构(tertiary lymphoid structures, TLS)是一种在非淋巴组织中形成的淋巴组织聚集现象, 又被称为异位淋巴结构。这些结构类似于次级淋巴器官, 比如脾脏, 常在某些病理条件下出现慢性炎症、自身免疫性疾病、免疫排斥反应以及部分肿瘤迹象^[1]。尽管目前尚未完全揭示其形成的分子机制, 但已有研究显示, TLS与多种癌症的预后密切相关, 如肾透明细胞癌、胰腺导管腺癌和非小细胞肺癌等。这一现象提示TLS可能在癌症的发生与发展中扮演着重要角色^[2-4]。TLS主要由生发中心、周围T细胞区域和PANd+高内皮小静脉组成, 其形成依赖于淋巴组织诱导细胞(lymphoid tissue inducer, LTi)与淋巴组织形成体细胞(lymphoid tissue organizer, LTo)之间的相互作用, 同时还需要多种细胞因子的共同参与^[5]。LTi细胞通过表达并呈递LT α 1 β 2, 与LTo细胞上的LT β R结合, 从而促进VCAM-1、ICAM-1和MADCAM-1等粘附分子的表达。此外, 这种结合会促使某些细胞因子的分泌, 如CCL19、CCL21和CXCL1, 从而加强免疫监视和组织再生。例如, CXCL13是可以促进免疫细胞的聚集, 促使T细

胞和B细胞在PDPN+网络中聚集; 而CCL19和CCL21则有助于构建B/T细胞区域^[6]。这些证据足以表明, 三级淋巴结构的形成需要各部分相互协调, 是一个多因素作用的结果。

1 TLS抗肿瘤免疫机制

TLS作为一类关键的免疫细胞组合, 对于启动并维持T/B细胞在抗肿瘤反应中的作用不容忽视。Yamakoshi等^[7]的一项研究中, 用流式细胞和逆转录定量PCR技术, 观察了B细胞的分化情况, 并评估了TLS功能的变化。结果发现肿瘤浸润的B细胞分化程度比外周非肿瘤组织和引流区淋巴结中B细胞的分化程度高。在胃癌组织中, 大多数肿瘤浸润的B细胞经抗原致敏后分化, 在肿瘤外周的TLS中大量增生, 并不是存在于淋巴结内。有研究显示^[8], TLS中的B淋巴细胞很有可能是以抗原递呈为主的细胞群, 并且参与了T淋巴细胞的活化。当肿瘤组织中表达程序性死亡配体1(programmed death ligand 1, PD-L1)或HLA-I缺失时, B细胞数量明显下降, 提示B细胞具有抗胃癌作用。在Sakimura的研究中^[9], 也得到了类似的研究结论, 发现B细胞多以TLSs的形式浸润, 且CD20⁺的B细胞数目越多, 生存预后越好, 多因素回归分析也显示CD20高是预后的独立预测因素之一。近来, 有学者发现靶向TLS中的B细胞可以为胃癌的免疫治疗提供新途径, 为免疫疗法提供更加精准的有效指导^[10]。此外, CD8⁺ T淋巴细胞在抗肿瘤免疫反应中发挥重要作用。在Mori等^[11]的文章曾表明CD8⁺ T细胞与TLSs相关, 可以增强胃癌的抗肿瘤免疫。Li等^[12]的研究借助免疫组化和HE染色法, 细致分析了63例胃癌患者的肿瘤组织样本。研究聚焦于肿瘤浸润淋巴细胞(TILs)、TLS以及生发中心gcCD8⁺ TILs的浸润情况与分布模式。研究结果揭示, 当这些免疫细胞水平升高时, 胃癌患者的总生存率显著提升。特别是gcCD8⁺ TILs, 它们在肿瘤免疫监视中的角色尤为突出。这不仅进一步证明了胃癌患者免疫微环境的复杂性及其对机体抗肿瘤反应的重要影响, 还表明该领域仍蕴藏着巨大的研究潜力。鉴于当前免疫治疗在肿瘤治疗领域的广泛应用和显著效果, 探讨B、CD8⁺ T细胞对胃癌的杀伤效应, 可能为胃癌的免疫治疗提供新的突破点。

2 TLS与胃癌预后的关系

2.1 TLS可以作为胃癌的预测因子 早在2017年就发现TLS中的B细胞与胃癌患者更好的预后相关^[9]。时至今日, 已经有越来越多的研究表明三级淋巴结构可预测胃癌患者的预后。在一项西安交通大学第一附属医院的研究中^[13], 纳入了2001-01/2003-12的确诊胃腺癌并行胃癌切除术的180名患者, 并通过免疫组织化学的方法评估

表 1 TLS结构特征对胃癌预后的影响

作者	年份	研究类型	样本	主要发现
Sun <i>et al</i> ^[16]	2024	回顾性研究	(GSE62254 = 300+GSE29272 = 126)两独立的胃癌数据集	具有生发中心的TLS和位于侵袭边缘的TLS与延长总生存期密切相关
He <i>et al</i> ^[17]	2020	回顾性队列研究	1033例胃癌	肿瘤中心的TLS更具预后价值
Kemi <i>et al</i> ^[18]	2023	回顾性队列研究	721例胃癌	限于弥漫性组织学类型内, TLS的最大直径与胃癌生存率的提高相关, 而TLS密度与生存无显著相关性
Jiang <i>et al</i> ^[19]	2024	回顾性研究	223例胃癌	TLS的成熟度和丰度有助于延长无病生存期和总生存期
Wang <i>et al</i> ^[20]	2024	回顾性研究	116例临床晚期胃癌组织	TLS的数量、成熟度以及CXCL13 ⁺ CD160 ⁺ CD8 ⁺ T细胞浸润程度可以评估预后

TLS: 三级淋巴结构;胃癌数据集: GSE62254和GSE29272来源于GEO(Gene Expression Omnibus)数据库.

了TLS和TILs(肿瘤浸润淋巴细胞)的4个亚型. 结果显示: TILs和TLS的较高频率通常与良好的临床病理参数相关, 肿瘤大小与TLS($P = 0.071$)和TIL($P < 0.001$)呈负相关, 较高的TILs密度与较小的肿瘤大小($P = 0.001$)、阴性淋巴结转移($P = 0.009$)显著相关; 且通过多变量的回归分析, TLS频率($P = 0.037$)和TILs密度($P = 0.019$)是胃癌患者的独立预后因子. 以上研究表明, TLS可以将淋巴细胞募集到胃癌组织, 较高密度的TLS和TILs提示胃癌的良好预后, 形成有利的免疫系统功能, 起到抗肿瘤作用, 可以作为胃癌新的生物标志物. Yu等^[14]研究中更是表明TLS可能与增强的免疫反应有关, 是胃癌术后患者的独立、有益的预测因素. 目前最新研究提出, TLS促进了细胞间的相互作用, 形成积极的免疫环境, 更加突出了TLS的预后价值^[15].

2.2 TLS的分子结构特征影响胃癌预后判断 为了进一步分析TLS对于胃癌的预后判断, 评估了其分子特征对于胃癌预后的影响, 以便于对胃癌预后的预判能力进行量化(表1). Sun等^[16]发现具有生发中心(GCs)的TLS和位于侵袭边缘的TLS与延长总生存期密切相关, 有GCs的TLS中PD1⁺ CD20⁺ B细胞的比例显著增加, 证明了TLS的分布和成熟程度对胃癌预后具有显著影响. 而He等^[17]的研究进一步发现了肿瘤中心的TLS密度相比于肿瘤边缘, 更能揭示患者的预后, 且TLS的总量与晚期胃癌患者的生存期有关. Kemi等^[18]阐明了限于弥漫性组织学类型内, TLS的最大直径与胃癌生存率的提高相关, 而TLS密度与生存无显著相关性. 但是在一项回顾性研究中却发现了TLS的密度和成熟度与肿瘤转移有关^[19]. 另外, Wang等^[20]也通过研究发现TLS的数量、成熟度以及CXCL13⁺ CD160⁺ CD8⁺ T细胞浸润程度可作为评估胃癌免疫治疗疗效的潜在指标. TLS的分布、成熟程度、最大直径、数量与胃癌的预后密切相关, 通过对他们的联合评估, 或许可以为胃癌患者的预后监测提供更有效的分子靶标.

2.3 TLS对于罕见病理类型的胃癌有预后作用 研究表明^[21,22], 对于一些特殊类型的胃癌, TLS也能发挥其预后价值. 在EB病毒相关胃癌(EBVnGC)的领域内, 有相关证据表明成熟TLS与EBVaGC患者的良好预后相关, 可以预测EBVaGC患者预后的正性独立标志物. Cheng等^[23]研究中阐明了TILs和TLS在范围和预后价值上高度重合, 具有更强的预测能力, 可以作为判断EBVnGC患者预后的生物标志物. 胃神经内分泌癌(NECs)是一种罕见的具有高度侵袭性的癌症, Ahn等^[24]研究发现在NECs中, TLS是一种可行且有效的胃NECs生物标志物, 有助于更好的预测预后和免疫治疗疗效. Cai等^[25]的研究也证实上述研究结论, 同时还发现了三级淋巴结构主要位于间质区或肿瘤外周, 将TLS密度纳入列线图可以提高胃NECs患者的生存预测能力. 所以对于胃癌的一些特殊类型, EBVnGC和NECs, TLS依然可以发挥出良好的预测价值, 可以认为TLS或许还能在更加广阔的领域发挥潜力.

3 TLS在胃癌免疫治疗中的临床应用价值

有相关研究已经证实^[26], 高TLS水平状态能够作为胃癌晚期患者选用抗程序性细胞死亡蛋白1(programmed cell death protein 1, PD-1)抑制剂的有效生物标志物. 2022年Jiang等^[27]的研究中, 选取了292例胃癌患者切片, RNA-seq数据分析表明, 较高的TLS评分与PD1阻断治疗的良好反应相关, mIHC检测发现TLS评分高的组中PD1CD8 T细胞的数量增加, 表明TLS模式可以预测胃癌患者预后和抗PD1免疫治疗反应. 而在Chen等^[28]的一项研究中, 基于靶向基因的表达开发了一种数字评分(gsTLS), 用于评估TLS的状态. 结果显示, gsTLS仍是无病生存和总生存的独立预测因素. 高gsTLS患者从辅助化疗中获益($P < 0.05$), 而低gsTLS患者则不能获益($P > 0.05$), 且高gsTLS组抗PD-1免疫治疗的客观缓解率(40.7%)显著高于低gsTLS组(5.6%, $P = 0.036$). 这些结果表明, TLS⁺的胃癌患者, 可能从辅助化疗和免疫治疗中受益. 在另一

项研究中也得到了相同结论, 认为TLS可以反映持续抗肿瘤效应, 对辅助化疗有重要意义^[19]. 在Mori^[11]的一项研究中也发现, 对于接受抗PD-1治疗的胃癌晚期患者, CD103(高)且TLS丰富的这类患者, 均能够从治疗中获益, 且预后良好. 另外, 有学者研究表明维生素B6可以通过减少HIF-1 α 的降解来增强CD160⁺ CD8⁺ T细胞分泌CXCL13, 促进TLS形成, 提高胃癌免疫治疗的疗效^[20]. 综上所述我们发现TLS状态不同的胃癌晚期患者从不同治疗方案中所获益不尽相同, 如果能对胃癌患者TLS的各特征状态做一个量化的评估, 我们也许能够为患者量身定制更合适更有效的治疗方案.

4 结论

胃癌是全球第五大癌症. 2020年报告了110万新病例和77万死亡病例, 预测截止到2040年, 病例将增加62%. 研究发现患胃癌风险随年龄升高而增加, 且在性别中有明显差异, 过去10年里, 男性患者大约是女性2.5倍. 主要的风险因素包括肥胖、吸烟、酒精、幽门螺杆菌感染等. 胃癌的死亡率很高, 对于局限性胃癌, 5年生存率约75%, 而对于发生了远处转移的患者则明显下降, 5年生存率约7%. 胃癌的治疗对于全球而言都是一项重大的挑战, 尤其是晚期胃癌, 治疗选择比较有限, 尽管全身化疗取得进展, 但也可因为耐药性等原因而导致疾病进展. 免疫治疗已成为了晚期胃癌的有效疗法, 可以延长生存期, 较传统疗法展现出更广阔的前景. 胃癌的免疫疗法主要包括三种: 免疫检查点抑制剂、细胞免疫疗法和癌症疫苗, 最近的研究主要是基于PD-1和PD-L1的检查点抑制剂的疗效^[29]. 对于免疫治疗的兴起, 还有一系列的挑战需要面对, 包括多种途径的联合治疗以及确定有效的预测性生物标志物等, 突出的是靶向治疗, 而越来越多的研究表明, TLS在胃癌中表现出良好的预后价值, 对于胃癌疗效评估有巨大的潜能.

TLS是非淋巴组织中的淋巴细胞聚集体, 被认为在抗肿瘤的过程中起着至关重要的作用, 在多种肿瘤中都被认为与良好的预后有关, 他的形成是一个多因素共同作用的结果, 涉及到各种细胞因子、趋化因子完成对免疫细胞的招募, 其中还发现B细胞和CD8⁺ T细胞可以增强抗肿瘤作用. 在探讨TLS与胃癌的关系中, 发现TLS可以作为胃癌及其特殊类型的预后生物标记物, 而他的一些特征, 如分布、成熟程度、最大直径、数量可以量化这种影响作用, 使对预后的判断更加直观的呈现出来, 更有研究表明成熟的TLS可以增强辅助化疗和免疫治疗的疗效. 可以认为, TLS与胃癌之间的联系有着很好的潜力, 通过未来进一步研究, 可以为胃癌患者探索更为经济便捷的标志物, 制定对于患者更加敏感的治疗方案,

使治疗更加高效、靶向作用明显.

然而综上分析仍然存在一些不足之处: 首先文献收集不全面, 数量不足且文献来源比较单一; 其次, 这是一项回顾性研究, 会受到主观偏见的影响, 或分析的深度不足. 我们寄希望于未来能有越来越多的研究深入探究胃癌与TLS之间的联系, 以便我们能更深刻地理解肿瘤免疫微环境的奥秘, 从而进一步提升胃癌患者的总体预后.

5 参考文献

- 1 Yang F, Yang J, Wu M, Chen C, Chu X. Tertiary lymphoid structures: new immunotherapy biomarker. *Front Immunol* 2024; 15: 1394505 [PMID: 39026662 DOI: 10.3389/fimmu.2024.1394505]
- 2 Xu W, Lu J, Liu WR, Anwaier A, Wu Y, Tian X, Su JQ, Qu YY, Yang J, Zhang H, Ye D. Heterogeneity in tertiary lymphoid structures predicts distinct prognosis and immune microenvironment characterizations of clear cell renal cell carcinoma. *J Immunother Cancer* 2023; 11 [PMID: 38040418 DOI: 10.1136/jitc-2023-006667]
- 3 Merali N, Jessel MD, Arbe-Barnes EH, Ruby Lee WY, Gismondi M, Chouari T, O'Brien JW, Patel B, Osei-Bordom D, Rockall TA, Sivakumar S, Annels N, Frampton AE. Impact of tertiary lymphoid structures on prognosis and therapeutic response in pancreatic ductal adenocarcinoma. *HPB (Oxford)* 2024; 26: 873-894 [PMID: 38729813 DOI: 10.1016/j.hpb.2024.04.009]
- 4 Xin S, Wen S, He P, Zhao Y, Zhao H. Density of tertiary lymphoid structures and their correlation with prognosis in non-small cell lung cancer. *Front Immunol* 2024; 15: 1423775 [PMID: 39192984 DOI: 10.3389/fimmu.2024.1423775]
- 5 Zhao L, Jin S, Wang S, Zhang Z, Wang X, Chen Z, Wang X, Huang S, Zhang D, Wu H. Tertiary lymphoid structures in diseases: immune mechanisms and therapeutic advances. *Signal Transduct Target Ther* 2024; 9: 225 [PMID: 39198425 DOI: 10.1038/s41392-024-01947-5]
- 6 Wang S, Wang H, Li C, Liu B, He S, Tu C. Tertiary lymphoid structures in cancer: immune mechanisms and clinical implications. *MedComm (2020)* 2024; 5: e489 [PMID: 38469550 DOI: 10.1002/mco2.489]
- 7 Yamakoshi Y, Tanaka H, Sakimura C, Deguchi S, Mori T, Tamura T, Toyokawa T, Muguruma K, Hirakawa K, Ohira M. Immunological potential of tertiary lymphoid structures surrounding the primary tumor in gastric cancer. *Int J Oncol* 2020; 57: 171-182 [PMID: 32319601 DOI: 10.3892/ijo.2020.5042]
- 8 Schlößer HA, Thelen M, Lechner A, Wennhold K, Garcia-Marquez MA, Rothschild SI, Staib E, Zander T, Beutner D, Gathof B, Gilles R, Cukuroglu E, Göke J, Shimabukuro-Vornhagen A, Drebber U, Quaas A, Bruns CJ, Hölscher AH, Von Bergwelt-Baildon MS. B cells in esophago-gastric adenocarcinoma are highly differentiated, organize in tertiary lymphoid structures and produce tumor-specific antibodies. *Oncoimmunology* 2019; 8: e1512458 [PMID: 30546950 DOI: 10.1080/2162402X.2018.1512458]
- 9 Sakimura C, Tanaka H, Okuno T, Hiramatsu S, Muguruma K, Hirakawa K, Wanibuchi H, Ohira M. B cells in tertiary lymphoid structures are associated with favorable prognosis in gastric cancer. *J Surg Res* 2017; 215: 74-82 [PMID: 28688665 DOI: 10.1016/j.jss.2017.03.033]
- 10 Chen W, Zhang L, Gao M, Zhang N, Wang R, Liu Y, Niu Y, Jia L. Role of tertiary lymphoid structures and B cells in clinical immunotherapy of gastric cancer. *Front Immunol* 2024; 15: 1519034 [PMID: 39840050 DOI: 10.3389/fimmu.2024.1519034]
- 11 Mori T, Tanaka H, Suzuki S, Deguchi S, Yamakoshi Y, Yoshii M,

- Miki Y, Tamura T, Toyokawa T, Lee S, Muguruma K, Wanibuchi H, Ohira M. Tertiary lymphoid structures show infiltration of effective tumor-resident T cells in gastric cancer. *Cancer Sci* 2021; 112: 1746-1757 [PMID: 33735485 DOI: 10.1111/cas.14888]
- 12 Li Q, Zhang D, He W, Chen T, Yan Z, Gao X, Chen L, Zheng X, Xu B, Lu B, Jiang J. CD8(+) T cells located in tertiary lymphoid structures are associated with improved prognosis in patients with gastric cancer. *Oncol Lett* 2020; 20: 2655-2664 [PMID: 32782582 DOI: 10.3892/ol.2020.11828]
- 13 Zhang N, Zhang G, Wang D, Liu H, Zhang Y, Ayarick VA, Han X, Lv Y, Wang Y. The relationship of the tertiary lymphoid structures with the tumor-infiltrating lymphocytes and its prognostic value in gastric cancer. *Arch Med Sci* 2024; 20: 255-266 [PMID: 38414448 DOI: 10.5114/aoms/140622]
- 14 Yu JS, Huang WB, Zhang YH, Chen J, Li J, Fu HF, Wei ZW, He YL. The association of immune cell infiltration and prognostic value of tertiary lymphoid structures in gastric cancer. *Neoplasma* 2022; 69: 886-898 [PMID: 35603954 DOI: 10.4149/neo_2022_220128N123]
- 15 Xie Y, Peng H, Hu Y, Jia K, Yuan J, Liu D, Li Y, Feng X, Li J, Zhang X, Sun Y, Shen L, Chen Y. Immune microenvironment spatial landscapes of tertiary lymphoid structures in gastric cancer. *BMC Med* 2025; 23: 59 [PMID: 39901202 DOI: 10.1186/s12916-025-03889-3]
- 16 Sun H, Liu Y, Cheng W, Xiong R, Gu W, Zhang X, Wang X, Wang X, Tan C, Weng W, Zhang M, Ni S, Huang D, Xu M, Sheng W, Wang L. The distribution and maturation of tertiary lymphoid structures can predict clinical outcomes of patients with gastric adenocarcinoma. *Front Immunol* 2024; 15: 1396808 [PMID: 39136032 DOI: 10.3389/fimmu.2024.1396808]
- 17 He W, Zhang D, Liu H, Chen T, Xie J, Peng L, Zheng X, Xu B, Li Q, Jiang J. The High Level of Tertiary Lymphoid Structure Is Correlated With Superior Survival in Patients With Advanced Gastric Cancer. *Front Oncol* 2020; 10: 980 [PMID: 32733793 DOI: 10.3389/fonc.2020.00980]
- 18 Kemi N, Ylitalo O, Väyrynen JP, Helminen O, Juntila A, Mrena J, Böhm J, Kauppila JH. Tertiary lymphoid structures and gastric cancer prognosis. *APMIS* 2023; 131: 19-25 [PMID: 36205614 DOI: 10.1111/apm.13277]
- 19 Jiang S, Liao X, Ding X. Maturity and density of tertiary lymphoid structures associate with tumor metastasis and chemotherapy response. *Front Med (Lausanne)* 2024; 11: 1435620 [PMID: 39493723 DOI: 10.3389/fmed.2024.1435620]
- 20 Wang J, Liang Y, Xue A, Xiao J, Zhao X, Cao S, Li P, Dong J, Li Y, Xu Z, Yang L. Intratumoral CXCL13(+) CD160(+) CD8(+) T cells promote the formation of tertiary lymphoid structures to enhance the efficacy of immunotherapy in advanced gastric cancer. *J Immunother Cancer* 2024; 12 [PMID: 39244216 DOI: 10.1136/jitc-2024-009603]
- 21 Yin YX, Ling YH, Wei XL, He CY, Wang BZ, Hu CF, Lin WP, Nie RC, Chen JW, Lin JL, Zhou J, Xie JJ, Yun JP, Xie D, Xue LY, Cai MY. Impact of mature tertiary lymphoid structures on prognosis and therapeutic response of Epstein-Barr virus-associated gastric cancer patients. *Front Immunol* 2022; 13: 973085 [PMID: 36591236 DOI: 10.3389/fimmu.2022.973085]
- 22 Cho YJ, Hwang I, Park S, Lee S, Kang SY, Kim MJ, Ahn S, Kim KM. Prognostic Effect of Tertiary Lymphoid Structures in Epstein-Barr Virus-Associated Gastric Carcinomas Measured by Digital Image Analysis. *Lab Invest* 2024; 104: 102071 [PMID: 38677591 DOI: 10.1016/j.labinv.2024.102071]
- 23 Cheng N, Li P, Cheng H, Zhao X, Dong M, Zhang Y, Zhao P, Chen J, Shao C. Prognostic Value of Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Tertiary Lymphoid Structures in Epstein-Barr Virus-Associated and -Negative Gastric Carcinoma. *Front Immunol* 2021; 12: 692859 [PMID: 34276684 DOI: 10.3389/fimmu.2021.692859]
- 24 Ahn B, Kim D, Kim MJ, Jeong SR, Song IH, Kim JY, Hong SA, Jun SY, Cho H, Park YS, Escorcia FE, Chung JY, Hong SM. Prognostic significance of tertiary lymphoid structures in gastric neuroendocrine carcinoma with association to delta-like ligand 3 and neuroendocrine expressions. *Gastric Cancer* 2025; 28: 27-40 [PMID: 39352632 DOI: 10.1007/s10120-024-01557-8]
- 25 Cai D, Wang X, Yu H, Bai C, Mao Y, Liang M, Xia X, Liu S, Wang M, Lu X, Du J, Shen X, Guan W. Infiltrating characteristics and prognostic value of tertiary lymphoid structures in resected gastric neuroendocrine neoplasm patients. *Clin Transl Immunology* 2024; 13: e1489 [PMID: 38322490 DOI: 10.1002/cti2.1489]
- 26 Peng H, Wu X, Zhang C, Liang Y, Cheng S, Zhang H, Shen L, Chen Y. Analyzing the associations between tertiary lymphoid structures and postoperative prognosis, along with immunotherapy response in gastric cancer: findings from pooled cohort studies. *J Cancer Res Clin Oncol* 2024; 150: 153 [PMID: 38519621 DOI: 10.1007/s00432-024-05672-y]
- 27 Jiang Q, Tian C, Wu H, Min L, Chen H, Chen L, Liu F, Sun Y. Tertiary lymphoid structure patterns predicted anti-PD1 therapeutic responses in gastric cancer. *Chin J Cancer Res* 2022; 34: 365-382 [PMID: 36199531 DOI: 10.21147/j.jissn.1000-9604.2022.04.05]
- 28 Chen Y, Sun Z, Yin J, Ahmad MU, Zhou Z, Feng W, Yang F, Zhou K, Xie J, Bie C, Chen H, Jiang Y. Digital assessment of tertiary lymphoid structures and therapeutic responses in gastric cancer: a multicentric retrospective study. *Int J Surg* 2024; 110: 6732-6747 [PMID: 38884256 DOI: 10.1097/JS9.0000000000001834]
- 29 Mamun TI, Younus S, Rahman MH. Gastric cancer-Epidemiology, modifiable and non-modifiable risk factors, challenges and opportunities: An updated review. *Cancer Treat Res Commun* 2024; 41: 100845 [PMID: 39357127 DOI: 10.1016/j.ctarc.2024.100845]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



职业性尘肺病患者应激性溃疡发生影响因素及预警模型

陈颖, 吴国庆, 谭俊良

陈颖, 吴国庆, 谭俊良, 湖州蜀山老年医院有限公司内科 浙江省湖州市 313000

陈颖, 主治医师, 主要从事职业病及毒理研究.

作者贡献分布: 陈颖负责论文立题写作后期修改; 吴国庆负责数据整理; 谭俊良负责文献收集.

通讯作者: 陈颖, 主治医师, 临床医师, 313000, 浙江省湖州市吴兴区大升路1666号, 湖州蜀山老年医院有限公司内科. 13646725710@163.com

收稿日期: 2025-01-14

修回日期: 2025-03-01

接受日期: 2025-03-16

在线出版日期: 2025-03-28

Identification of influencing factors of stress ulcer in patients with occupational pneumoconiosis and development of an early warning model

Ying Chen, Guo-Qing Wu, Jun-Liang Tan

Ying Chen, Guo-Qing Wu, Jun-Liang Tan, Department of Internal Medicine, Huzhou Shushan Geriatric Hospital Co., Ltd, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Ying Chen, Attending Physician, Clinical Physician, Department of Internal Medicine, Huzhou Shushan Geriatric Hospital Co., Ltd, No. 1666 Dasheng Road, Wuxing District, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China. 13646725710@163.com

Received: 2025-01-14

Revised: 2025-03-01

Accepted: 2025-03-16

Published online: 2025-03-28

Abstract

BACKGROUND

There is still a lack of specific treatment options for stress ulcer caused by occupational pneumoconiosis. Inappropriate treatment can increase adverse events and affect the

prognosis of patients. This study intended to identify the influencing factors of stress ulcer caused by occupational pneumoconiosis and develop an early warning model to guide clinical treatment decisions.

AIM

To identify the influencing factors of stress ulcer in patients with occupational pneumoconiosis and to develop an early warning model for this condition.

METHODS

A prospective study was conducted, in which 58 patients with occupational pneumoconiosis complicated with stress ulcer admitted to Huzhou Shushan Geriatric Hospital from October 2021 to October 2024 were selected as an observation group, and another 116 patients with simple occupational pneumoconiosis were selected as a control group at a 1:2 ratio. General information and biochemical indicators were collected for both groups. The Lasso-Logistic regression equation was used to analyze the influencing factors of stress ulcer. R was used to construct a nomogram-based stress ulcer warning model. Receiver operating characteristic curve, calibration curve, and decision curve analysis were used to analyze the diagnostic efficacy of the warning model.

RESULTS

The levels of serum motilin (MLT), heat shock protein 70 (HSP70), tumor necrosis factor- α , and C-reactive protein, as well as the proportions of patients with stage 3 disease, alcohol consumption, depression/anxiety, and *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) positivity in the observation group were higher than those of the control group ($P < 0.05$). MLT, HSP70, disease stage, depression/anxiety, and *H. pylori* positivity were high-risk factors for the occurrence of stress ulcer ($P < 0.05$). The area under the curve of the nomogram warning model for diagnosing stress ulcer was 0.792 (95% confidence interval: 0.718-0.866), and the diagnostic results had a good fit with the actual results. When the threshold

probability was 15%-80%, the net benefit rate of patients was high.

CONCLUSION

The nomogram warning model constructed based on MLT, HSP70, disease stage, depression/anxiety, and *H. pylori* positivity can effectively diagnose the risk of stress ulcer in patients with occupational pneumoconiosis, help optimize treatment measures, and control disease progression.

© The Author(s) 2025. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Occupational pneumoconiosis; Stress ulcer; Influencing factors; Warning model

Citation: Chen Y, Wu GQ, Tan JL. Identification of influencing factors of stress ulcer in patients with occupational pneumoconiosis and development of an early warning model. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2025; 33(3): 183-191
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v33/i3/183.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v33.i3.183>

摘要 背景

职业性尘肺病并发应激性溃疡尚缺少特异性治疗方案, 不恰当治疗可增加不良事件, 影响疾病预后. 本研究拟通过分析职业性尘肺病并发应激性溃疡影响因素, 构建预警模型, 以期指导临床治疗决策.

目的

探讨职业性尘肺病患者应激性溃疡发生影响因素及预警模型.

方法

前瞻性选取2021-10/2024-10湖州蜀山老年医院收治的58例职业性尘肺病并发应激性溃疡患者作为观察组, 另按照1:2配对原则选取116例单纯职业性尘肺病患者作为对照组. 统计两组一般资料、生化指标, 采用Lasso-Logistic回归方程分析应激性溃疡发生影响因素, 采用R软件构建应激性溃疡列线图预警模型, 采用受试者工作特征曲线、校准曲线、决策曲线分析列线图预警模型诊断效能.

结果

(1)观察组血清胃动素(motilin, MLT)、热休克蛋白70(heat shock protein 70, HSP70)、肿瘤坏死因子- α 、C反应蛋白水平及疾病分期3期、饮酒、抑郁/焦虑、幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)阳性所占比例均高于对照组($P<0.05$); (2)MLT、HSP70、疾病分期、抑郁/焦虑、*H. pylori*阳性是应激性溃疡发生的高危因素($P<0.05$); (3)列线图预警模型诊断应激性溃疡的曲线下面积为0.792(95%CI: 0.718-0.866), 诊断结

果与实际结果有较好拟合性, 当阈概率为15%-80%时, 患者的净获益率较高.

结论

基于MLT、HSP70、疾病分期、抑郁/焦虑、*H. pylori*阳性构建的列线图预警模型可有效诊断职业性尘肺病患者应激性溃疡发生风险, 有助于优化治疗措施, 控制病情进展.

© The Author(s) 2025. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 职业性尘肺病; 应激性溃疡; 影响因素; 预警模型

核心提要: 应激性溃疡是职业性尘肺病合并症之一, 若未采取应激性溃疡防治措施, 可影响原发疾病, 增加病死风险, 尽快明确职业性尘肺病并发应激性溃疡相关因素, 建立列线图模型, 对临床制定个体化治疗措施具有一定意义.

文献来源: 陈颖, 吴国庆, 谭俊良. 职业性尘肺病患者应激性溃疡发生影响因素及预警模型. *世界华人消化杂志* 2025; 33(3): 183-191

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v33/i3/183.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v33.i3.183>

0 引言

职业性尘肺病发病人数约占我国职业病总人数的80%, 具有迟发性、致残性、不可治愈性等特点, 是导致患者死亡的直接原因^[1,2]. 职业性尘肺病是在长期的生产作业中吸入煤炭粉尘所致肺部疾病, 此类患者呼吸功能受限、活动量减少, 胃肠蠕动随之减慢, 加以煤炭粉尘中有害物质可刺激消化道, 生成过量炎症细胞因子, 损害胃黏膜, 引起胃酸分泌失调, 最终诱发应激性溃疡. 研究表明^[3,4], 未接受应激性溃疡预防治疗的危重症患者呕血发生率为5%-25%, 严重出血发生率为1.5%, 这将影响原发病治疗, 延长住院时间, 增加病死风险. 目前关于职业性尘肺病并发应激性溃疡尚无特效治疗手段, 不恰当的治疗极易引起感染等不良事件, 增加医疗负担, 影响疾病预后, 因此只有充分了解发生相关因素, 方能做到早发现、早防治^[5]. 预警模型是识别应激性溃疡的有效工具, 诊断/预测结果准确性将直接影响后续诊治及疾病诊治, 列线图是基于Logistic回归方程的可视化模型, 可量化发生概率, 在肿瘤发生及预后评估中应用广泛^[6]. 本研究旨在探究职业性尘肺病患者应激性溃疡发生相关因素, 并构建预警模型, 以期临床预防提供借鉴意义.

1 材料和方法

1.1 材料 前瞻性选取2021-10/2024-10湖州蜀山老年医院

收治的58例职业性尘肺病并发应激性溃疡患者作为观察组, 另按照1:2配对原则选取116例单纯职业性尘肺病患者作为对照组。

纳入标准: 符合职业性尘肺病诊断标准^[7]; 符合应激性溃疡诊断标准^[8]: 出现呕血、便血、黑便, 大便隐血试验阳性, 内镜检查显示消化道多发性糜烂、溃疡; 意识清醒, 视力、听力及沟通交流能力正常; 患者及家属自愿签署知情同意书。

排除标准: 合并其他肺部相关疾病; 合并心、脑等器质性疾病; 临床资料不完整; 其他病因所致应激性溃疡; 患有消化道溃疡病史。

1.2 方法

1.2.1 一般资料: 采用自制调查问卷收集性别、体质指数(body mass index, BMI)、疾病类型、吸烟、饮酒、行业类别等资料。参照抑郁自评量表(Self-Rating Depression Scale, SDS)、焦虑自评量表(Self-Rating Anxiety Scale, SAS)^[9]评价抑郁、焦虑, 当SDS得分 ≥ 53 分提示抑郁, SAS得分 ≥ 50 分提示焦虑。幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)阳性判定标准^[10]: 碳13呼气试验检测结果 >4 dpm。疾病分期^[11]: 1期: 阴影总体密集度为1级, 分布范围至少2个肺区; 2期: 阴影总体密集度为2级, 分布范围至少4个肺区; 3期: 阴影总体密集度达到3级, 分布范围超过4个肺区, 有大阴影存在。

1.2.2 实验室指标: 入院当天, 取空腹肘静脉血样, 离心15 min(3000 r/min), 低温环境保存, 以酶联免疫吸附法(广州奥瑞达生物科技有限公司)测定胃动素(motilin, MLT)、热休克蛋白70(heat shock protein70, HSP70)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP); 采用S-980A III肺功能仪(上海聚慕医疗器械有限公司)测定第一秒用力呼气容积(FEV₁)、用力肺活量(FVC), 计算一秒率(FEV₁/FVC)、第一秒用力呼气容积占预计值百分比(FEV₁%).

1.2.3 质量控制: 研究对象符合统一纳排标准, 有效控制选择性偏倚, 其次研究对象独立或在家属帮助下完成调查问卷, 由研究者查漏补缺, 若有漏评或不符合要求者征得同意后重新评定, 双人录入, 交叉核对。

统计学处理 采用SPSS 27.0软件包, 满足正态分布且方差齐性计量资料以(mean $\pm$ SD)表示, 组间比较采用独立样本 t 检验, 计数资料采用 χ^2 检验, 等级资料采用秩和检验, 采用Lasso-Logistic回归方程确定独立预测因子, 通过R软件构建列线图预警模型, 采用受试者工作特征曲线及曲线下面积(area under the curve, AUC)、校准曲线、决策曲线(decision curve analysis, DCA)分析列线图预警模型诊断效能, 检验水准 $\alpha =$

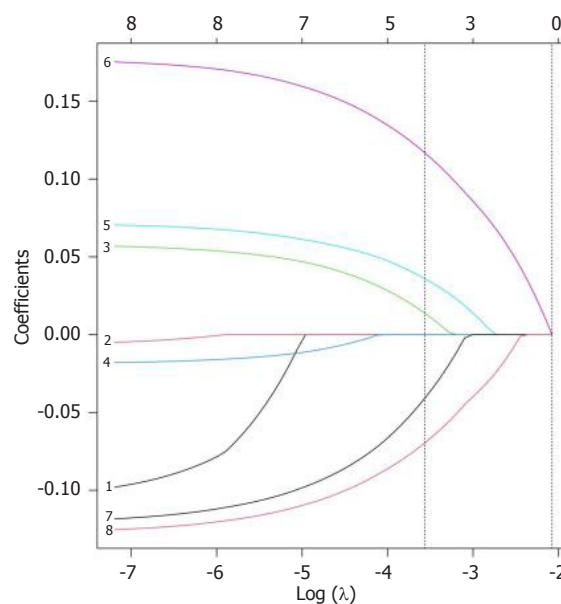


图1 Log(λ)与Lasso回归系数关系图。

0.05。

2 结果

2.1 两组一般资料 观察组血清MLT、HSP70、TNF- α 、CRP水平及疾病分期3期、饮酒、抑郁/焦虑、*H. pylori*阳性所占比例均高于对照组($P<0.05$), 两组性别、BMI、疾病类型、工龄、分化程度等资料比较差异无统计学意义。见表1。

2.2 应激性溃疡发生影响因素 (1)将单因素分析中有统计学意义的8个变量纳入Lasso回归分析, 赋值见表2, 由图1可知随着惩罚函数不断增大, 初始纳入变量系数逐渐被压缩直至为0被剔除, 通过十折交叉验证法确定调优参数Lambda.1se值, 得到5个非零系数, 构成最优子集。由图2可知最终由5个变量被保留, 分别是MLT、HSP70、疾病分期、抑郁/焦虑、*H. pylori*阳性; (2)以应激性溃疡为因变量, Lasso回归筛选变量作为自变量构建多因素Logistic回归方程, 结果显示MLT、HSP70、疾病分期、抑郁/焦虑、*H. pylori*阳性是应激性溃疡发生的高危因素($P<0.05$), 见表3。

2.3 列线图预警模型构建 根据Lasso-Logistic回归方程分析结果建立应激性溃疡列线图预警模型, 总分为各自变量所得分数的总和, 由图3可知当总分在180-200分, 应激性溃疡发生风险在72.00%-82.00%。

2.4 列线图预警模型内部验证 由图4可知, 列线图预警模型诊断应激性溃疡的AUC为0.792(95%CI: 0.718-0.866); 由图5可知, 列线图预警模型诊断值与实际结果有较好拟合性, 提示较高校准度; 由图6可知, 当阈概率为15%-80%时, 患者的净获益率较高, 具有良好的临床

表 1 两组一般资料[n(%), (mean ± SD)]

项目	观察组(n = 58)	对照组(n = 116)	$t/\chi^2/z$	P值
性别			0.303	0.582
男	53(91.38)	110(94.83)		
女	5(8.62)	6(5.17)		
年龄(岁)	55.04 ± 4.23	53.98 ± 5.39	1.309	0.192
BMI(kg/m ²)	22.45 ± 1.48	22.63 ± 1.21	0.857	0.393
工龄(年)	15.11 ± 3.86	13.98 ± 3.45	1.957	0.052
FEV ₁ /FVC(%)	59.92 ± 5.12	61.13 ± 4.38	1.622	0.107
FEV ₁ % (%)	60.16 ± 5.37	61.62 ± 4.59	1.867	0.064
MLT(ng/L)	330.32 ± 98.85	230.35 ± 67.71	7.830	<0.001
HSP70(ng/mL)	3.54 ± 1.04	2.46 ± 0.94	6.893	<0.001
TNF-α(ng/mL)	90.94 ± 20.21	71.55 ± 16.68	6.726	<0.001
CRP(mg/L)	15.58 ± 4.11	11.40 ± 3.37	7.157	<0.001
疾病分期			2.512	0.012
1期	29(50.00)	81(69.83)		
2期	14(24.14)	25(21.55)		
3期	15(25.86)	10(8.62)		
疾病类型			0.555	0.758
硅肺	33(56.90)	67(57.76)		
煤工尘肺	18(31.03)	39(33.62)		
其他	7(12.07)	10(8.62)		
文化程度			0.802	0.371
初中及以下	40(68.97)	72(62.07)		
高中及以上	18(31.03)	44(37.93)		
吸烟			1.180	0.277
是	37(63.79)	64(55.17)		
否	21(36.21)	52(44.83)		
饮酒			10.441	0.001
是	23(39.66)	20(17.24)		
否	35(60.34)	96(82.76)		
婚姻状况			0.725	0.395
已婚	46(79.31)	98(84.48)		
未婚	12(20.69)	18(15.52)		
抑郁/焦虑			14.914	<0.001
是	40(68.97)	44(37.93)		
否	18(31.03)	72(62.07)		
行业类别			0.684	0.710
制造业	29(50.00)	65(56.03)		
采矿业	23(39.66)	42(36.21)		
其他	6(10.34)	9(7.76)		
使用防护用具			0.236	0.627
是	44(75.86)	84(72.41)		
否	14(24.14)	32(27.59)		
接尘粉尘类型			0.321	0.852
无机	28(48.28)	60(51.72)		
有机	2(3.44)	5(4.31)		
混合	28(48.28)	51(43.97)		
H. pylori阳性			6.912	0.008
是	17(29.31)	15(12.93)		
否	41(70.69)	101(87.07)		

H. pylori: 幽门螺杆菌; BMI: 体质质量指数; MLT: 胃动素; HSP70: 热休克蛋白70; TNF-α: 肿瘤坏死因子-α; CRP: C反应蛋白; FEV₁/FVC: 一秒率; FEV₁%: 第一秒用力呼气容积占预计值百分比.

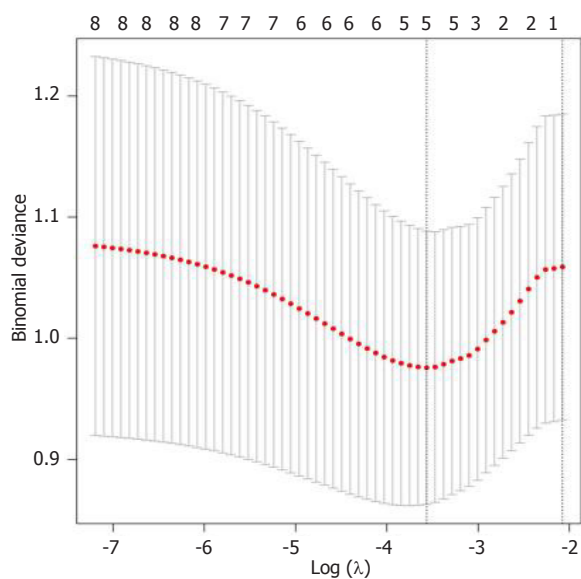
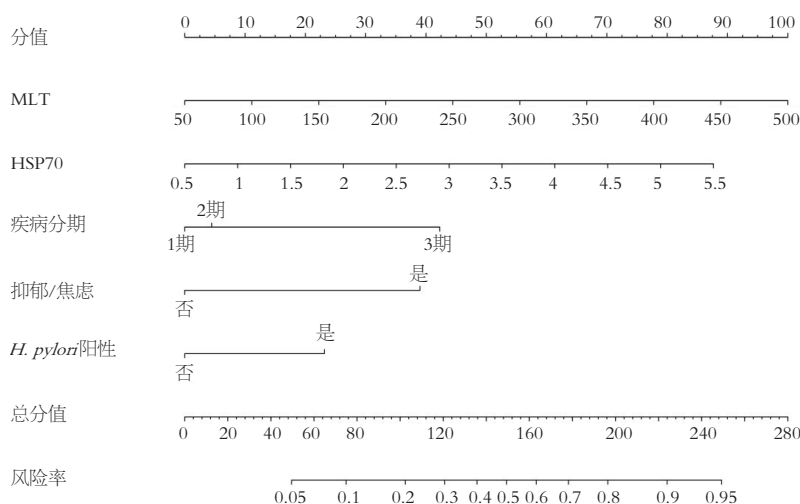


图2 惩罚项的交叉验证图.

图3 列线图预警模型. MLT: 胃动素; HSP70: 热休克蛋白70; *H. pylori*: 幽门螺旋杆菌.

应用价值.

3 讨论

职业性尘肺病患者通常面临一系列严重的生存健康问题, 因其不可逆的肺组织纤维化, 机体长期处于缺氧状态, 可能会引起胃部功能紊乱, 影响分泌胃酸、蠕动消化食物等, 其次肺部是血液循环的重要环节, 肺组织纤维化后可加重心脏负担, 影响胃部血液循环, 损害胃黏膜上皮, 进而诱发应激性溃疡^[12]. 应激性溃疡若未采取及时防治, 可引起难治性消化道出血, 加剧原发病病情进展^[13]. 因此, 了解职业性尘肺病患者应激性溃疡发生风险因素是确定合理防治措施的基础.

本研究数据显示, 应激性溃疡随着职业性尘肺病分期增加而增加, 相比于1期和2期, 3期患者肺部炎症及肺

纤维化程度较为严重, 无法有效进行氧气交换, 肺功能下降, 加以患者免疫吸收受损, 抵抗力下降, 可加重呼吸困难症状, 诱发呼吸衰竭、肺部感染等^[14,15]. 机械通气的应用可维持气道通畅, 改善通气和氧合, 缓解呼吸困难症状, 适用于3期职业性尘肺病. 但临床实践发现, 机械通气可减少心脏排血量, 释放过量炎症因子, 兴奋交感神经, 引起胃肠道黏膜缺血缺氧, 促使黏膜上皮细胞凋亡, 形成黏膜损伤^[16,17]. Lasso-Logistic回归方程显示, 焦虑/抑郁是职业性尘肺病并发应激性溃疡危险因素. 职业性尘肺病是一种严重致残性职业病, 并无根治手段, 即使完全脱离粉尘环境, 其症状仍会进行性加重, 需长期就医治疗, 影响其正常生活与工作同时, 易诱发焦虑、抑郁等不良心理状况^[18,19]. 持续焦虑、抑郁状态则会提高体内应激激素水平, 影响胃酸分泌和胃黏膜保护机制,

表 2 赋值情况

项目	赋值
因变量	应激性溃疡
	是 = 1, 否 = 0
自变量	饮酒
	是 = 1, 否 = 0
	TNF- α
	原值
	CRP
	原值
	MLT
	原值
	HSP70
	原值
	疾病分期
	1期 = 1, 2期 = 2, 3期 = 3
	抑郁/焦虑
	是 = 1, 否 = 0
	<i>H. pylori</i> 阳性
	是 = 1, 否 = 0

H. pylori: 幽门螺杆菌; MLT: 胃动素; HSP70: 热休克蛋白70; TNF- α : 肿瘤坏死因子- α ; CRP: C反应蛋白。

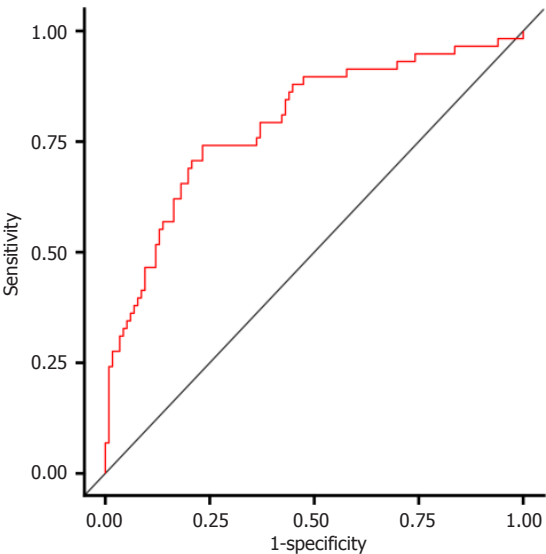


图 4 列线图预警模型的ROC曲线。ROC: 受试者工作特征曲线; Specifigity: 特异度; Sensitivity: 敏感度。

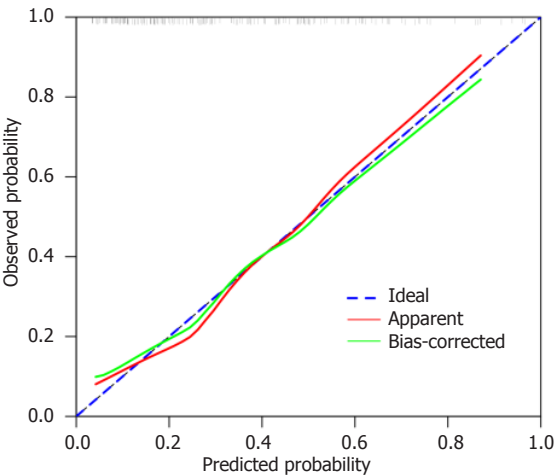


图 5 列线图预警模型的校准曲线。Ideal: 模型预测的理论曲线; Apparent: 参考线; Bias-corrected: 实际曲线。

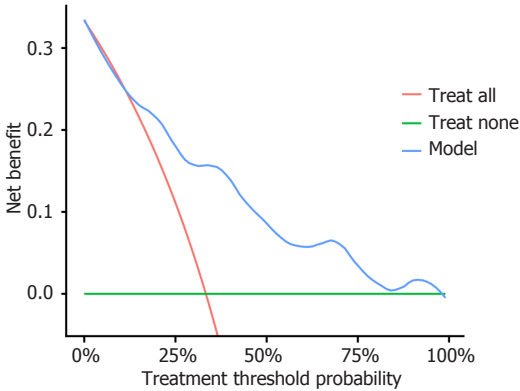


图 6 列线图预警模型的DCA曲线。DCA: 决策曲线; Treat All: 所有人都接受治疗的策略; Treat None: 所有人都不接受治疗的净收益; Model: 模型预测的净收益。

进而导致应激性胃溃疡发生。因此认为临床实际中应加强患者心理疏导, 指导其通过呼吸、想象放松训练来放松身心, 缓解负面情绪, 必要时服用胃部保护药物。*H. pylori*阳性是慢性胃炎、消化性溃疡最主要原因^[20], 但其是否会增加应激性溃疡发生率尚缺乏充足数据支撑。本研究数据显示, 观察组*H. pylori*阳性所占比例高于对照组, *H. pylori*阳性患者应激性溃疡发生风险是*H. pylori*阴性患者的2.401倍。其可能原因为: *H. pylori*阳性可增加胃黏膜屏障通透性, 使得细菌或其他代谢产物进入血液循环, 激活全身和局部免疫反应, 造成胃黏膜的急性慢性损伤, 影响胃酸分泌, 同时提高胃肠道局部氧自由基水平, 这可能在应激性溃疡发展中起关键作用^[21]。另外本研究还纳入多个实验室指标, 经单多因素分析, 仅MLT、HSP70是应激性溃疡发生的独立预测因子, TNF- α 、CRP因存在多重共线性问题被剔除, 故未成为应激性溃疡发生的影响因素。MLT升高与胃酸分泌增多有关, 可加重胃溃疡^[22,23], HSP70是重要应激蛋白, 各种因素刺激下, 胃黏膜细胞蛋白质构型改变, 激发细胞应激反应, 激活并

表 3 应激性溃疡发生影响因素

自变量	β	S.E.	Wald χ^2	P值	OR	95%CI	
						下限	上限
常数项	-0.290	0.089	10.646	<0.001	—	—	—
MLT	0.541	0.111	23.764	<0.001	1.718	1.425	2.071
HSP70	0.521	0.128	16.545	<0.001	1.683	1.325	2.138
疾病分期	0.678	0.207	10.730	<0.001	1.970	1.123	3.456
抑郁/焦虑	0.459	0.139	10.899	<0.001	1.582	1.101	2.274
<i>H. pylori</i> 阳性	0.876	0.247	12.570	<0.001	2.401	1.521	3.789

H. pylori: 幽门螺杆菌; MLT: 胃动素; HSP70: 热休克蛋白70.

编码HSP70, 引起机体内代谢紊乱及环境失衡, 影响消化道递质分泌, 最终诱发应激性溃疡^[24,25]. 因此, 认为下调MLT、HSP70有望为职业性尘肺病并发应激性溃疡诊治提供新思路.

列线图模型通过整合多个预测指标生成某目标结局发生概率, 满足了医护人员对个体化医学的追求, 并推动个体化医疗发展. 本研究中建立的列线图预警模型总分范围为280分, 当应激性溃疡危险因素相加为180分时, 其发生概率为72.00%, 随其分值增加, 发生应激性溃疡概率随之增加. 本研究还发现, 列线图预警模型校准曲线与对角线基本重合, 诊断敏感性超出80%, 说明列线图预警模型在应激性溃疡诊断中具有独特优势. 另绘制DCA曲线发现, 在15%-80%时, 患者的净获益率较高, 此时采取个体化防治措施可使更多患者从中获益, 临床适用性强. 同时列线图预警模型中涉及指标客观, 容易监测, 不额外增加工作量, 较易在临床实施并推广.

4 结论

综上所述, MLT、HSP70、疾病分期、抑郁/焦虑、*H. pylori*阳性均是职业性尘肺病并发应激性溃疡的危险因素, 据此构建的列线图预警模型具有较好诊断价值, 可更好指导临床治疗, 促使疾病转归. 本研究病例限制在XX医院, 样本代表性方面可能存在偏倚性, 加以病例数少, 纳入可能影响因素少, 今后应多中心、多渠道选取病例, 尽可能多的纳入自变量, 进行前瞻性研究.

文章亮点

实验背景

目前关于职业性尘肺病并发应激性溃疡尚无特效手段, 不恰当的治疗极易引起感染等不良事件, 增加医疗负担, 影响疾病预后, 因此只有充分了解发生相关因素, 方能做到早发现、早防治. 预警模型是识别应激性溃疡有效工具, 诊断/预测结果准确性将直接影响后续诊治及疾病

诊治, 列线图是基于Logistic回归方程的可视化模型, 可量化发生概率, 在肿瘤发生及预后评估中应用广泛.

实验动机

探讨职业性尘肺病患者应激性溃疡发生影响因素及预警模型.

实验目标

探究职业性尘肺病患者应激性溃疡发生相关因素, 并构建预警模型, 以期为临床预防提供借鉴意义.

实验方法

选取2021-10/2024-10湖州蜀山老年医院收治的58例职业性尘肺病并发应激性溃疡患者作为观察组, 另按照1:2配对原则选取116例单纯职业性尘肺病患者作为对照组. 统计两组一般资料、生化指标, 采用Lasso-Logistic回归方程分析应激性溃疡发生影响因素, 采用R软件构建应激性溃疡列线图预警模型, 采用受试者工作特征曲线、校准曲线、决策曲线(decision curve analysis, DCA)分析列线图预警模型诊断效能.

实验结果

(1)观察组血清胃动素(motilin, MLT)、热休克蛋白70(heat shock protein70, HSP70)、肿瘤坏死因子- α 、C反应蛋白水平及疾病分期3期、饮酒、抑郁/焦虑、幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)阳性所占比例均高于对照组($P<0.05$); (2)MLT、HSP70、疾病分期、抑郁/焦虑、*H. pylori*阳性是应激性溃疡发生的高危因素($P<0.05$); (3)列线图预警模型诊断应激性溃疡的曲线下面积为0.792(95%CI: 0.718-0.866), 诊断结果与实际结果有较好拟合性, 当阈概率为15%-80%时, 患者的净获益率较高.

实验结论

MLT、HSP70、疾病分期、抑郁/焦虑、*H. pylori*阳性均是职业性尘肺病并发应激性溃疡的危险因素, 据此构建

的列线图预警模型具有较好诊断价值, 可更好指导临床治疗。

展望前景

警模型在应激性溃疡诊断中具有独特优势。另绘制DCA曲线发现, 在15%-80%时, 患者的净获益率较高, 此时采取个体化防治措施可使更多患者从中获益, 临床适用性强。同时列线图预警模型中涉及指标客观, 容易监测, 不额外增加工作量, 较易在临床实施并推广。

5 参考文献

- 1 Su X, Kong X, Yu X, Zhang X. Incidence and influencing factors of occupational pneumoconiosis: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2023; 13: e065114 [PMID: 36858466 DOI: 10.1136/bmjopen-2022-065114]
- 2 Duan Z, Zhou L, Wang T, Han L, Zhang J. Survival and Disease Burden Analysis of Occupational Pneumoconiosis From 1956 to 2021 in Jiangsu Province. *J Occup Environ Med* 2023; 65: 407-412 [PMID: 36728196 DOI: 10.1097/JOM.0000000000002795]
- 3 Clarke K, Adler N, Agrawal D, Bhakta D, Sata SS, Singh S, Gupta A, Pahwa A, Pherson E, Sun A, Volpicelli F, Cho HJ. Indications for the Use of Proton Pump Inhibitors for Stress Ulcer Prophylaxis and Peptic Ulcer Bleeding in Hospitalized Patients. *Am J Med* 2022; 135: 313-317 [PMID: 34655535 DOI: 10.1016/j.amjmed.2021.09.010]
- 4 Saeed M, Bass S, Chaisson NF. Which ICU patients need stress ulcer prophylaxis? *Cleve Clin J Med* 2022; 89: 363-367 [PMID: 35777844 DOI: 10.3949/ccjm.89a.21085]
- 5 Huang M, Han M, Song Z, Kuang L. Stress ulcer prophylaxis in critically ill adult patients with sepsis at risk of gastrointestinal bleeding: a retrospective cohort study. *Intern Med J* 2023; 53: 389-396 [PMID: 34697866 DOI: 10.1111/imj.15598]
- 6 Albanito F, McBey D, Harrison M, Smith P, Ehrhardt F, Bhatia A, Bellocchi G, Brilli L, Carozzi M, Christie K, Doltra J, Dorich C, Doro L, Grace P, Grant B, Léonard J, Liebig M, Ludemann C, Martin R, Meier E, Meyer R, De Antoni Migliorati M, Myrghiotis V, Recous S, Sándor R, Snow V, Soussana JF, Smith WN, Fitton N. How Modelers Model: the Overlooked Social and Human Dimensions in Model Intercomparison Studies. *Environ Sci Technol* 2022; 56: 13485-13498 [PMID: 36052879 DOI: 10.1021/acs.est.2c02023]
- 7 世界中医药学会联合会, 肺康复专业委员会, 呼吸疾病中医药防治部共建协同创新中心. 尘肺病康复专家共识(2021版). 中国循证医学杂志 2021; 21: 1000-1007 [DOI: 10.7507/1672-2531.202106118]
- 8 中国消化科相关专家小组(统称), 应激性溃疡防治专家组. 应激性溃疡防治专家建议(2018版). 中华医学杂志 2018; 98: 3392-3395 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.42.003]
- 9 段登艾, 张勇辉, 王维, 张志雄. 重症精神病患者主要照料者的焦虑抑郁水平及生活质量的现状. 国际精神病学杂志 2024; 51: 419-421 [DOI: 10.13479/j.cnki.jip.2024.02.004]
- 10 宋晓华, 王娜, 褚南疆, 王锦纹. 幽门螺杆菌碳13阳性与冠状动脉严重钙化的相关性分析. 心肺血管病杂志 2024; 43: 438-442 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-5062.2024.05.002]
- 11 尉红, 王长勇, 刘冰, 王英. 2006-2022年泰安市职业性尘肺病流行病学特征分析. 职业与健康 2024; 40: 1758-1763 [DOI: 10.13329/j.cnki.zyyjk.2024.0330]
- 12 赵玉清, 张立平, 方晓磊, 宋莹莹. 重症肺炎合并应激性溃疡出血的中医证候研究. 世界中医药 2020; 15: 2656-2659 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-7202.2020.17.029]
- 13 Popovic D, Stojanovic M, Milosavljevic T, Stojkovic-Lalosevic M, Glisic T, Savic P, Filipovic B. Oxidative Stress in Gastrointestinal

- Ulcer Disease: A Gastroenterologist's View. *J Gastrointest Liver Dis* 2023; 32: 277-282 [PMID: 37774208 DOI: 10.15403/jgld-5172]
- 14 Wang Y, Yan W, Feng Y, Qian F, Zhang T, Huang X, Wang D, Hu M. Deep Learning Models of Multi-Scale Lesion Perception Attention Networks for Diagnosis and Staging of Pneumoconiosis: A Comparative Study with Radiologists. *J Imaging Inform Med* 2024; 37: 3025-3033 [PMID: 38839674 DOI: 10.1007/s10278-024-01125-7]
- 15 Hua JT, Zell-Baran LM, Moore CM, Rose CS. Racial Differences in Respiratory Impairment, Pneumoconiosis, and Federal Compensation for Western U.S. Indigenous Coal Miners. *Ann Am Thorac Soc* 2024; 21: 551-558 [PMID: 37916934 DOI: 10.1513/AnnalsATS.202305-496OC]
- 16 Cook D, Deane A, Lauzier F, Zytaruk N, Guyatt G, Saunders L, Hardie M, Heels-Ansdell D, Alhazzani W, Marshall J, Muscedere J, Myburgh J, English S, Arabi YM, Ostermann M, Knowles S, Hammond N, Byrne KM, Chapman M, Venkatesh B, Young P, Rajbhandari D, Poole A, Al-Fares A, Reis G, Johnson D, Iqbal M, Hall R, Meade M, Hand L, Duan E, Clarke F, Dionne JC, Tsang JLY, Rochwerf B, Karachi T, Lamontagne F, D'Aragnon F, St Arnaud C, Reeve B, Geagea A, Niven D, Vazquez-Grande G, Zarychanski R, Ovakim D, Wood G, Burns KEA, Goffi A, Wilcox ME, Henderson W, Forrest D, Fowler R, Adhikari NKJ, Ball I, Mele T, Binnie A, Trop S, Mehta S, Morgan I, Loubani O, Vanstone M, Fiest K, Charbonney E, Cavayas YA, Archambault P, Rewa OG, Lau V, Kristof AS, Khwaja K, Williamson D, Kanji S, Sy E, Dennis B, Reynolds S, Marquis F, Lellouche F, Rahman A, Hosek P, Barletta JF, Cirrone R, Tutschka M, Xie F, Billot L, Thabane L, Finfer S, REVISE Investigators. Stress Ulcer Prophylaxis during Invasive Mechanical Ventilation. *N Engl J Med* 2024; 391: 9-20 [PMID: 38875111 DOI: 10.1056/NEJMoa2404245]
- 17 MacLaren R, Dionne JC, Granholm A, Alhazzani W, Szumita PM, Olsen K, Barletta JF, Möller MH, Karvellas CJ, Wischmeyer P, DePriest A, Carlos V, Argetsinger D, Carothers JJ, Lee R, Napolitano L, Perri D, Naylor DF. Executive Summary-Society of Critical Care Medicine Guideline and American Society of Health-System Pharmacists for the Prevention of Stress-Related Gastrointestinal Bleeding in Critically Ill Adults. *Crit Care Med* 2024; 52: 1295-1299 [PMID: 39007570 DOI: 10.1097/CCM.0000000000006329]
- 18 连俊秀, 张红鑫, 林铭涛, 周子琦, 周林玮, 郭兴端, 林立. 中老年尘肺病患者心理健康状况及影响因素. 中华行为医学与脑科学杂志 2024; 33: 352-356 [DOI: 10.3760/cma.j.cn371468-20230915-00111]
- 19 余志林, 刘晓丽, 余丹, 杨乐华, 肖雄斌, 詹仲春, 戴伟荣, 李莉. 湖南省农民工尘肺病患者健康相关生存质量分析. 中国职业医学 2023; 50: 301-304, 311 [DOI: 10.20001/j.issn.2095-2619.20230611]
- 20 Romano M, Gravina AG, Eusebi LH, Pellegrino R, Palladino G, Frazzoni L, Dajti E, Gasbarrini A, Di Mario F, Zagari RM; Members of SIGE; Members of SIED National Council. Management of Helicobacter pylori infection: Guidelines of the Italian Society of Gastroenterology (SIGE) and the Italian Society of Digestive Endoscopy (SIED). *Dig Liver Dis* 2022; 54: 1153-1161 [PMID: 35831212 DOI: 10.1016/j.dld.2022.06.019]
- 21 Eftekhari A, Masjedi Arani A, Bakhtiari M, Sadeghi A, Kianimoghdam AS, Zadehparizi R. Efficacy of emotion regulation training on pain intensity and life quality in patients with peptic ulcer disease (PUD). *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2023; 16: 394-400 [PMID: 38313358 DOI: 10.202037/ghfbb.v16i4.2694]
- 22 巩丹丹, 马兴好. 高能量密度肠内营养支持对应激性胃溃疡患者胃粘膜修复的影响. 中国食物与营养 2022; 28: 53-56, 62 [DOI: 10.19870/j.cnki.11-3716/ts.20220713.001]
- 23 肖敏. 双歧杆菌四联活菌联合四联疗法对幽门螺旋杆菌阳性消化性溃疡患者肠道菌群的影响. 山西医药杂志 2024; 53: 612-615 [DOI: 10.3969/j.issn.0253-9926.2024.08.012]

24 李兵, 乔鹏, 肖铮铮. 血清热休克蛋白70, 热休克蛋白90和胃泌素水平对重症颅脑损伤并发应激性溃疡的预测. 实用医学杂志 2023; 39: 48-53 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2023.01.008]

25 高浩, 雍玥, 吴晓晖, 陈文婷. 电针促进应激性溃疡小鼠胃黏膜损伤修复的实验研究. 上海中医药杂志 2023; 57: 85-90 [DOI: 10.16305/j.1007-1334.2023.2201063]

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 © 2025 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

书 讯



本刊讯 由池肇春教授等主编的《腹水诊断、鉴别诊断与治疗学》由天津科学技术出版社出版。

全书分总论和各论两大部分, 总论分别介绍腹膜的临床解剖学、病理生理学; 腹水的病因学、基本发病因素; 腹水的临床诊断、内镜诊断、实验室诊断和影像诊断; 腹水的内科治疗、内镜治疗、恶性腹水的放化疗; 突出介绍了顽固性腹水诊断、鉴别诊断和治疗的现状和进展; 为了阐明我国医学中医特色, 专章介绍腹水的中医诊断、鉴别诊断与治疗; 随着肝移植的逐步开展, 对肝移植引起腹水的发病机制与处理也做了专题介绍. 各论分别对肝脏、胰腺、肿瘤、心脏、肾脏、血液、内分泌与代谢、免疫系统等疾病, 以及药物、中毒、营养等引起腹水的诊断、鉴别诊断与治疗做了详尽论述. 全书96万余字, 图文并茂, 是目前国内最新的有关腹水诊治方面的专著, 内容实用, 面向基层, 可供消化内科、临床相关科室诊治腹水时参考使用. 本书定价128.00元, 可根据购书数量给予优惠, 欢迎选购. 购书联系电话022-23332392; 联系人: 何老师.

血清25(OH)D3、PTX3与NAFLD患者肝脂肪含量的关系及对肝纤维化的诊断价值分析

戴简吉, 邓旂, 王国峰, 林开勤, 何建荣, 胡晓钢

戴简吉, 邓旂, 王国峰, 林开勤, 何建荣, 胡晓钢, 金华市中心医院肿瘤与血管介入科 浙江省金华市 321000

戴简吉, 主治医师, 主要从事肿瘤及门静脉高压相关并发症的介入治疗.

基金项目: 金华市科技计划项目, No. 2024D551107.

作者贡献分布: 戴简吉负责项目的设计实施和文章撰写; 邓旂参与项目的研究和文章资料收集; 王国峰参与项目的研究和文章数据整理; 林开勤负责文献查找; 何建荣负责项目材料准备; 胡晓钢参与项目的研究、文章修改和数据分析等.

通讯作者: 胡晓钢, 主任医师, 321000, 浙江省金华市人民东路365号, 浙江省金华市中心医院肿瘤与血管介入科. zhengh202311@163.com

收稿日期: 2025-01-02

修回日期: 2025-02-15

接受日期: 2025-03-16

在线出版日期: 2025-03-28

Relationship of serum 25(OH)D3 and PTX3 with liver fat content in patients with non-alcoholic fatty liver disease: Diagnostic value for liver fibrosis

Jian-Ji Dai, Yi Deng, Guo-Feng Wang, Kai-Qin Lin, Jian-Rong He, Xiao-Gang Hu

Jian-Ji Dai, Yi Deng, Guo-Feng Wang, Kai-Qin Lin, Jian-Rong He, Xiao-Gang Hu, Department of Oncology and Vascular Intervention, Jinhua Central Hospital, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China

Supported by: Jinhua Science and Technology Plan Project, No. 2024D551107.

Corresponding author: Xiao-Gang Hu, Chief Physician, Department of Oncology and Vascular Intervention, Jinhua Central Hospital, No. 365 Renmin East Road, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China. zhengh202311@163.com

Received: 2025-01-02

Revised: 2025-02-15

Accepted: 2025-03-16

Published online: 2025-03-28

Abstract

BACKGROUND

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common liver disease in China. Vitamin D and pentraxin 3 (PTX3) participate in the occurrence and development of NAFLD by regulating calcium and phosphorus metabolism and inflammation. This study analyzed the relationship of serum 25-hydroxy vitamin D3 [25(OH)D3] and PTX3 levels with liver fat content and liver fibrosis in patients with NAFLD.

AIM

To analyze the relationship of serum 25(OH)D3 and PTX3 with liver fat content in patients with NAFLD, as well as their diagnostic value for liver fibrosis.

METHODS

A total of 120 NAFLD patients in our hospital from June 2022 to September 2023 were selected as a study group, and another 120 healthy individuals in the same period were selected as a control group. General information and serum levels of 25(OH)D3 and PTX3 were compared between and two groups, and the levels of 25(OH)D3 and PTX3 were compared in patients with different liver fat contents in the study group. The correlation between serum levels of 25(OH)D3 and PTX3 and liver fat content in NAFLD patients was analyzed. The levels of serum 25(OH)D3, PTX3, liver fibrosis, and liver function indicators [hyaluronic acid (HA), procollagen type III (PCIII), procollagen type IV (PCIV), alanine aminotransferase (ALT), and aspartate aminotransferase (AST)] were compared among patients with different degrees of liver fibrosis in the study group.

The correlation of serum 25(OH)D3 and PTX3 levels with liver fibrosis and liver function indicators was examined, and their value for diagnosing liver fibrosis was assessed.

RESULTS

Serum 25(OH)D3 level in the study group was lower than that of the control group, while PTX3 level was higher than that of the control group ($P < 0.05$). There was a statistically significant difference in serum 25(OH)D3 and PTX3 levels among patients with different liver fat contents in the study group ($P < 0.05$). As the liver fat content increased, serum 25(OH)D3 levels significantly decreased, while PTX3 levels significantly increased. Serum 25(OH)D3 levels were negatively correlated with liver fat content in NAFLD patients, while PTX3 levels were positively correlated with liver fat content in NAFLD patients ($P < 0.05$). Serum 25(OH)D3 levels in patients at risk of liver fibrosis in the study group were lower than those in patients without liver fibrosis, while the levels of PTX3, HA, PC III, PC IV, ALT, and AST were higher than those of patients without liver fibrosis ($P < 0.05$). Serum 25(OH)D3 levels in NAFLD patients were negatively correlated with HA, PC III, PC IV, ALT, and AST levels, while PTX3 levels were positively correlated with HA, PC III, PC IV, ALT, and AST levels ($P < 0.05$). The area under the curve (AUC) of serum 25(OH)D3 and PTX3 alone for diagnosing liver fibrosis in patients with NAFLD was 0.713 and 0.781, respectively, while the AUC of their combination was 0.908, which was greater than the AUC of either of them alone ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Serum 25(OH)D3 level in NAFLD patients is negatively correlated with liver fat content, while serum PTX3 level is positively correlated with liver fat content. The two have appreciated diagnostic value in liver fibrosis.

© The Author(s) 2025. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Non-alcoholic fatty liver disease; 25-hydroxy vitamin D3; Pentraxin 3; Liver fat content; Liver fibrosis; Diagnosis

Citation: Dai JJ, Deng Y, Wang GF, Lin KQ, He JR, Hu XG. Relationship of serum 25(OH)D3 and PTX3 with liver fat content in patients with non-alcoholic fatty liver disease: Diagnostic value for liver fibrosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2025; 33(3): 192-198
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v33/i3/192.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v33.i3.192>

摘要

背景

非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是我国最常见肝脏疾病, 维生素D、正五聚体蛋白3(pentraxin 3, PTX3)能通过调节钙磷代谢、炎症参与NAFLD发生发展. 本研究分析

NAFLD患者血清25羟维生素D3[25-hydroxy vitamin D3, 25(OH)D3]、PTX3水平与肝脂肪含量及肝纤维化的关系.

目的

分析血清25(OH)D3、PTX3与NAFLD患者肝脂肪含量的关系及诊断肝纤维化的价值.

方法

选取2022-06/2023-09我院120例NAFLD患者作为研究组, 另选同期120例健康体检者作为对照组. 比较两组一般资料、血清25(OH)D3、PTX3水平, 并比较研究组不同肝脂肪含量患者血清25(OH)D3、PTX3水平, 分析血清25(OH)D3、PTX3水平与NAFLD患者肝脂肪含量的相关性, 并比较研究组不同肝纤维化程度患者血清25(OH)D3、PTX3、肝纤维化及肝功能指标[透明质酸(hyaluronic acid, HA)、III型胶原前(procollagen type III, PCIII)、IV型前胶原(procollagen type IV, PCIV)、丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)]水平, 分析血清25(OH)D3、PTX3水平与肝纤维化、肝功能指标的相关性、诊断肝纤维化的价值.

结果

研究组血清25(OH)D3水平低于对照组, PTX3水平高于对照组($P < 0.05$); 研究组不同肝脂肪含量患者血清25(OH)D3、PTX3水平比较差异有统计学意义($P < 0.05$), 随着肝脂肪含量增加, 血清25(OH)D3水平明显降低, PTX3水平明显升高; 血清25(OH)D3与NAFLD患者肝脂肪含量呈负相关, PTX3水平与NAFLD患者肝脂肪含量呈正相关($P < 0.05$); 研究组肝纤维化患者血清25(OH)D3水平低于无肝纤维化患者, PTX3、HA、PCIII、PCIV、ALT、AST水平高于无肝纤维化患者($P < 0.05$); NAFLD患者血清25(OH)D3水平与HA、PCIII、PCIV、ALT、AST水平呈负相关, PTX3水平与HA、PCIII、PCIV、ALT、AST水平呈正相关($P < 0.05$); 血清25(OH)D3、PTX3单独诊断NAFLD患者肝纤维化的曲线下面积(area under the curve, AUC)分别为0.713、0.781, 联合诊断的AUC为0.908, 大于二者单独诊断的AUC($P < 0.05$).

结论

NAFLD患者血清25(OH)D3水平与肝脂肪含量呈负相关, 血清PTX3水平与肝脂肪含量呈正相关, 二者在肝纤维化诊断方面具有一定价值.

© The Author(s) 2025. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 非酒精性脂肪肝; 25羟维生素D3; 正五聚体蛋白3; 肝脂肪含量; 肝纤维化; 诊断

核心提要: 本研究重点探究非酒精性脂肪肝患者血清血清25羟维生素D3、正五聚体蛋白3水平与肝脂肪含量的关系, 并分析其诊断肝纤维化的价值, 以期临床评估病情提供参考依据。

文献来源: 戴简吉, 邓旖, 王国峰, 林开勤, 何建荣, 胡晓钢. 血清25(OH)D3、PTX3与NAFLD患者肝脂肪含量的关系及对肝纤维化的诊断价值分析. 世界华人消化杂志 2025; 33(3): 192-198

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v33/i3/192.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v33.i3.192>

0 引言

非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)全球患病率为25%, 是肝硬化和肝细胞癌的主要原因^[1,2]。在我国, NAFLD已成为最常见的肝脏疾病, 预计其总体疾病负担将大大增加^[3]。NAFLD与代谢综合征及胰岛素抵抗等有关, 近年研究发现, 维生素D在人体内不仅具有调节钙磷代谢的作用, 同时与代谢综合征、内分泌系统疾病的发生密切相关^[4,5]。有证据表明^[6], 维生素D水平越低, NAFLD患者肝损伤、肝纤维化程度越严重。此外, 正五聚体蛋白3(pentraxin 3, PTX3)为新型局部炎症及组织损伤相关因子, 而炎症程度影响NAFLD发生发展^[7,8]。但25羟维生素D3[25-hydroxy vitamin D3, 25(OH)D3]、PTX3与NAFLD患者肝脂肪含量、肝纤维化的关系尚未明确。因此, 本研究重点探究NAFLD患者血清25(OH)D3、PTX3水平与肝脂肪含量的关系, 并分析其诊断肝纤维化的价值, 以期临床评估病情提供参考依据。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2022-06/2023-09我院120例NAFLD患者作为研究组, 另选同期120例健康体检者作为对照组。纳入标准: (1)研究组均符合NAFLD诊断标准^[9]; (2)对照组均为健康体检者; (3)年龄18-75岁; (4)认知功能正常; (5)已签署同意书。排除标准: (1)近期服用维生素D; (2)血液系统疾病; (3)乙型肝炎、肝癌等其他肝脏疾病; (4)严重感染或心肺肾功能障碍; (5)有肝部手术史; (6)恶性肿瘤; (7)伴Graves病、甲状旁腺疾病等影响25(OH)D3水平疾病; (8)伴其他可能引起肝纤维化的疾病; (9)骨折、合并风湿免疫类疾病等影响本研究指标疾病者。

1.2 方法 实验室指标检测: 所有研究对象均于入院或体检当天采集空腹静脉血5 mL, 取3 mL血液标本离心处理(转速3500 r/min, 半径8 cm, 时间5 min)取上层清液, 采用双抗体夹心酶联免疫吸附试验(试剂盒购于珠海森龙生物)测定血清25(OH)D3、PTX3水平, 采用免疫发光法(试剂盒厂家: 美国贝克曼库尔特)检测血清透明质酸(hyaluronic acid, HA)、III型胶原前(procollagen type III,

PCIII)、IV型前胶原(procollagen type IV, PCIV)水平。应用OLYMPUS AU640全自动生化仪(日本奥林巴斯)检测血清丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)及外周血空腹血糖、总胆固醇、三酰甘油水平。

肝脂肪含量评估: 通过肝组织活检评估肝脂肪变性指数, 根据肝脂肪变性指数评估肝脂肪含量, 肝脂肪变性指数5%-33%为轻度, 34%-66%为中度, >66%为重度^[10]。

肝纤维化程度评估: 研究组入院当天通过肝组织活检评估肝纤维化情况, S0判定为无纤维化, ≥S1判定为有肝纤维化^[11]。

1.3 观察指标 (1)两组一般资料、血清25(OH)D3、PTX3水平; (2)研究组不同肝脂肪含量患者血清25(OH)D3、PTX3水平; (3)研究组不同肝纤维化程度患者血清25(OH)D3、PTX3、肝纤维化及肝功能指标(HA、PCIII、PCIV、ALT、AST)水平。

统计学处理 采用SPSS 22.0软件。计数资料以 n 描述、 χ^2 检验。计量资料以mean±SD描述、 t 检验, 多组间比较采用单因素方差分析, 进一步两两比较采用SNK- q 检验。采用Spearman相关系数分析血清25(OH)D3、PTX3水平与NAFLD患者肝脂肪含量、肝纤维化及肝功能指标的相关性。通过受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析血清25(OH)D3、PTX3诊断肝纤维化的价值。血清25(OH)D3、PTX3水平对肝纤维化的交互作用采用交互作用系数 γ 分析, $\gamma>1$ 时呈正向交互作用, 当交互作用OR小于两单独因素OR的乘积时为次相乘模型。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料、血清25(OH)D3、PTX3水平比较 两组一般资料对比差异无统计学意义。研究组血清25(OH)D3水平低于对照组, PTX3水平高于对照组($P<0.05$)。见表1。

2.2 不同肝脂肪含量患者血清25(OH)D3、PTX3水平比较 研究组肝脂肪含量: 61例5%-33%, 37例34%-66%, 22例>66%。不同肝脂肪含量患者血清25(OH)D3、PTX3水平比较差异有统计学意义($P<0.05$)。随着肝脂肪含量增加, 血清25(OH)D3水平明显降低, PTX3水平明显升高。见表2。

2.3 血清25(OH)D3、PTX3水平与NAFLD患者肝脂肪含量的相关性 相关性分析显示, 血清25(OH)D3与NAFLD患者肝脂肪含量呈负相关, PTX3水平与NAFLD患者肝脂肪含量呈正相关($P<0.05$)。见表3。

2.4 不同肝纤维化程度患者血清25(OH)D3、PTX3、肝纤维化及肝功能指标水平比较 研究组78例患者无肝纤

表 1 两组一般资料、血清25(OH)D3、PTX3水平比较(mean ± SD)/n(%)

组别	<i>n</i>	性别 (男/女)	年龄 (岁)	体重指数 (kg/m ²)	吸烟	心率 (次/min)	平均动脉压 (mmHg)	空腹血糖 (mmol/L)	总胆固醇 (mmol/L)	三酰甘油 (mmol/L)	25(OH)D3 (ng/mL)	PTX3 (ng/mL)
研究组	120	70/50	56.12 ± 8.43	23.65 ± 1.84	31(25.83)	78.65 ± 5.27	90.53 ± 8.29	6.61 ± 0.82	5.13 ± 1.40	2.13 ± 0.78	22.58 ± 5.62 ^b	0.61 ± 0.19 ^b
对照组	120	65/55	54.86 ± 8.19	23.29 ± 1.91	25(20.83)	77.82 ± 6.13	88.91 ± 8.54	6.43 ± 0.76	4.82 ± 1.33	1.96 ± 0.65	35.16 ± 7.14	0.27 ± 0.08
χ^2/t		0.423	1.174	1.487	0.839	1.125	1.491	1.764	1.759	1.834	15.166	18.067
<i>P</i> 值		0.515	0.241	0.138	0.360	0.262	0.137	0.079	0.080	0.068	<0.01	<0.01

^b*P*<0.01, 与对照组相比. 25(OH)D3: 25羟维生素D3; PTX3: 正五聚体蛋白3.

表 2 不同肝脂肪含量患者血清25(OH)D3、PTX3水平比较(mean ± SD)

肝脂肪含量	<i>n</i>	25(OH)D3(ng/mL)	PTX3(ng/mL)
5%–33%	61	26.15 ± 5.18	0.48 ± 0.15
34%–66%	37	20.43 ± 4.26 ^b	0.69 ± 0.18 ^b
>66%	22	16.30 ± 3.77 ^{bd}	0.84 ± 0.21 ^{bd}
<i>F</i>		41.473	41.319
<i>P</i> 值		<0.01	<0.01

^b*P*<0.01, 与5%–33%相比; ^d*P*<0.01, 与34%–66%相比. 25(OH)D3: 25羟维生素D3; PTX3: 正五聚体蛋白3.

表 3 血清25(OH)D3、PTX3水平与NAFLD患者肝脂肪含量的相关性

指标		25(OH)D3	PTX3
肝脂肪含量	<i>r</i>	–0.716	0.695
	<i>P</i> 值	<0.01	<0.01

25(OH)D3: 25羟维生素D3; PTX3: 正五聚体蛋白3; NAFLD: 非酒精性脂肪肝.

表 4 不同肝纤维化程度患者血清25(OH)D3、PTX3、肝纤维化及肝功能指标水平比较(mean ± SD)

肝纤维化程度	<i>n</i>	25(OH)D3(ng/mL)	PTX3(ng/mL)	HA(μg/L)	PCIII(μg/L)	PCIV(μg/L)	ALT(U/L)	AST(U/L)
肝纤维化	42	17.49 ± 3.85 ^b	0.79 ± 0.19 ^b	115.26 ± 35.39 ^b	143.75 ± 45.28 ^b	88.61 ± 25.37 ^b	54.61 ± 8.39 ^b	83.24 ± 10.53 ^b
无肝纤维化	78	25.32 ± 4.97	0.51 ± 0.16	76.53 ± 22.86	107.54 ± 31.02	62.96 ± 20.15	37.26 ± 8.71	72.18 ± 8.65
<i>t</i>		8.871	8.554	7.264	5.168	6.063	10.541	6.183
<i>P</i> 值		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

^b*P*<0.01, 与无肝纤维化相比. 25(OH)D3: 25羟维生素D3; PTX3: 正五聚体蛋白3; HA: 透明质酸; PCIII: III型胶原前; PCIV: IV型前胶原; ALT: 丙氨酸转氨酶; AST: 天冬氨酸转氨酶.

维化, 42例患者存在肝纤维化. 肝纤维化患者血清25(OH)D3水平低于无肝纤维化患者, PTX3、HA、PCIII、PCIV、ALT、AST水平高于无肝纤维化患者(*P*<0.05). 见表4.

2.5 血清25(OH)D3、PTX3水平与肝纤维化及肝功能指标的相关性 相关性分析显示, NAFLD患者血清25(OH)D3水平与HA、PCIII、PCIV、ALT、AST水平呈负相关, PTX3水平与HA、PCIII、PCIV、ALT、AST水平呈

正相关(*P*<0.05). 见表5.

2.6 血清25(OH)D3、PTX3及肝纤维化指标诊断肝纤维化的价值 以研究组肝纤维化患者为阳性样本, 无肝纤维化患者为阴性样本, 绘制血清25(OH)D3、PTX3诊断NAFLD患者肝纤维化风险的ROC曲线, 结果显示, 血清25(OH)D3、PTX3单独诊断肝纤维化的曲线下面积(area under the curve, AUC)分别为0.713、0.781, 25(OH)D3联合PTX3诊断的AUC为0.908, 大于二者单独诊断的AUC(2

表 5 血清25(OH)D3、PTX3水平与肝纤维化及肝功能指标的相关性

指标		HA	PCIII	PCIV	ALT	AST
25(OH)D3	<i>r</i>	-0.618	-0.503	-0.577	-0.653	-0.586
	<i>P</i> 值	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
PTX3	<i>r</i>	0.594	0.487	0.541	0.622	0.559
	<i>P</i> 值	<0.01	0.005	0.001	<0.01	<0.01

25(OH)D3: 25羟维生素D3; PTX3: 正五聚体蛋白3; HA: 透明质酸; PCIII: III型胶原前; PCIV: IV型前胶原; ALT: 丙氨酸转氨酶; AST: 天冬氨酸转氨酶.

表 6 血清25(OH)D3、PTX3诊断肝纤维化的价值

指标	AUC	95%CI	截断值	敏感度(%)	特异度(%)	<i>P</i> 值
25(OH)D3	0.713	0.623-0.792	20.15 ng/mL	88.10	48.72	<0.01
PTX3	0.781	0.697-0.852	0.70 ng/mL	83.31	67.95	<0.01
25(OH)D3联合PTX3	0.908	0.842-0.953	-	85.71	83.33	<0.01
肝纤维化指标联合	0.915	0.867-0.971	-	87.12	82.09	<0.01

25(OH)D3: 25羟维生素D3; PTX3: 正五聚体蛋白3; AUC: 曲线下面积.

= 2.315、2.001, *P* = 0.018、0.293), 肝纤维化指标联合的AUC为0.915, 与25(OH)D3联合PTX3诊断的AUC比较差异无统计学意义(*Z* = 0.135, *P* = 0.408). 见表6.

3 讨论

NAFLD病情呈进行性发展, 可伴有明显的并发症, 如肝硬化、肝细胞癌以及肝脏相关死亡率的增加^[12,13]. 因此, 积极探寻NAFLD发生发展相关标志物, 对疾病的诊治具有重要指导价值.

相关研究显示, 维生素D是人体必需的维生素, 具有抗纤维化、调节细胞生长等多种生物学作用, 而肝细胞微粒体能提供25-羟化酶以促进维生素D活化, 因此慢性肝病患者多存在维生素D缺乏或不足^[14]. 本研究结果显示, 与同年龄段健康人群比较, NAFLD患者血清25(OH)D3水平明显降低, 说明NAFLD患者普遍存在维生素D缺乏或不足. Cao等^[15]报道指出, 在NAFLD患者中普遍存在维生素D缺乏, 支持本研究结果. 分析其原因在于, 血清25(OH)D3水平降低可导致患者血糖、血脂代谢紊乱, 引起肝脏脂肪堆积, 促进NAFLD的发生发展^[16]. 孙娜等^[17]研究显示, 维生素D可通过影响胰岛B细胞功能促进胰岛素抵抗, 加重血糖、血脂代谢紊乱, 促进NAFLD病情进展. 本研究结果显示, 血清25(OH)D3与NAFLD患者肝脂肪含量呈负相关. 说明血清25(OH)D3水平降低导致NAFLD患者肝脂肪含量增加, 从而促进NAFLD发生发展.

报道指出^[18,19], 炎症反应也是NAFLD发生发展的重要作用机制, NAFLD早期持续存在炎症反应, 导致

肝细胞炎症坏死, 促进肝纤维化、肝硬化的发生发展. PTX3在炎症中起重要作用, 能通过PI3K/Akt信号通路调节脂多糖诱导的炎症, 刺激局部炎症反应发展, 与NAFLD的炎症反应密切相关^[20,21]. 马芹等^[22]研究显示, 血清PTX3水平升高能促进强直性脊柱炎患者炎症反应加重, 其血清水平与血清白细胞介素-17、肿瘤坏死因子α水平呈正相关. 且有研究指出^[23], PTX3表达增高能通过促进M2巨噬细胞活化增强儿童过敏性哮喘患者气道炎症. 本研究结果显示, NAFLD患者血清PTX3水平明显升高, 且与肝脂肪含量呈正相关. 说明PTX3水平升高与NAFLD的发生有关, 且能通过促进肝脂肪堆积影响NAFLD病情进展. 原因考虑为, PTX3是一种急性期蛋白, 在结构和功能上都与C反应蛋白类似, 可发挥促进炎症损害等生物学效应, 其水平升高能加重肝脏局部炎症, 最终引发NAFLD并促进病情进展^[24,25]. Ye等^[26]报道显示, NAFLD儿童血清PTX3水平明显升高, 且与胰岛素抵抗密切相关, 可作为诊断NAFLD的新型生物学标志物. 与本研究结果结论基本一致.

此外, 本研究还发现, NAFLD患者血清25(OH)D3水平与HA、PCIII、PCIV、ALT、AST水平呈负相关, PTX3水平与HA、PCIII、PCIV、ALT、AST水平呈正相关. 其中HA、PCIII、PCIV均可反映肝纤维化程度, ALT、AST是评估肝功能的常用指标, 说明血清25(OH)D3、PTX3水平变化与肝纤维化及肝功能密切相关, 其原因可能在于25(OH)D3、PTX3能通过影响肝脂肪含量促进肝纤维化形成, 从而影响肝功能. 且有报道指出, 2型糖尿病合并NAFLD患者血清25(OH)D3水平显著下

调, 且与肝纤维化密切相关, 检测其水平有助于评估肝纤维化分期^[27]. 李盼盼等^[7]研究显示血清PTX3在诊断NAFLD患者肝纤维化风险方面具有一定价值. 基于此, 本研究进一步通过ROC曲线分析血清25(OH)D3、PTX3诊断NAFLD患者肝纤维化的价值, 结果显示二者单独诊断NAFLD患者肝纤维化的AUC均在0.7以上, 具有一定诊断效能. 但血清25(OH)D3、PTX3单独应用的诊断价值有限, 而联合诊断的AUC提高至0.908, 明显大于二者单独诊断的AUC, 且25(OH)D3联合PTX3诊断的AUC与肝纤维化指标联合的AUC比较差异无统计学意义, 说明25(OH)D3、PTX3可为临床诊断NAFLD患者肝纤维化情况提供新的可靠依据.

4 结论

综上所述, NAFLD患者血清25(OH)D3水平降低、PTX3水平升高, 且与肝脂肪含量存在密切相关性, 检测血清25(OH)D3、PTX3水平可为临床诊断NAFLD患者肝纤维化提供可靠依据. 但本研究仍存在一定不足, 如未检测炎症因子, 炎症因子对NAFLD患者血清25(OH)D3、PTX3水平的影响尚未明确, 后期工作中会进一步深入探讨.

文章亮点

实验背景

非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是我国最常见肝脏疾病, 维生素D、正五聚体蛋白3(pentraxin 3, PTX3)能通过调节钙磷代谢、炎症参与NAFLD发生发展. 本研究分析NAFLD患者血清25羟维生素D3[25-hydroxy vitamin D3, 25(OH)D3]、PTX3水平与肝脂肪含量及肝纤维化的关系.

实验动机

NAFLD全球患病率为25%, 是肝硬化和肝细胞癌的主要原因. 在我国, NAFLD已成为最常见的肝脏疾病, 预计其总体疾病负担将大大增加.

实验目标

重点探究NAFLD患者血清25(OH)D3、PTX3水平与肝脂肪含量的关系, 并分析其诊断肝纤维化的价值, 以期为临床评估病情提供参考依据.

实验方法

选取2022-06/2023-09我院120例NAFLD患者作为研究组, 另选同期120例健康体检者作为对照组. 比较两组一般资料、血清25(OH)D3、PTX3水平, 并比较研究组不同肝脂肪含量患者血清25(OH)D3、PTX3水平, 分析血清

25(OH)D3、PTX3水平与NAFLD患者肝脂肪含量的相关性, 并比较研究组不同肝纤维化程度患者血清25(OH)D3、PTX3、肝纤维化及肝功能指标(透明质酸、III型胶原前、IV型前胶原、丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶)水平, 分析血清25(OH)D3、PTX3水平与肝纤维化、肝功能指标的相关性、诊断肝纤维化的价值.

实验结果

血清25(OH)D3、PTX3单独诊断NAFLD患者肝纤维化的曲线下面积(area under the curve, AUC)分别为0.713、0.781, 联合诊断的AUC为0.908, 大于二者单独诊断的AUC($P < 0.05$).

实验结论

NAFLD患者血清25(OH)D3水平与肝脂肪含量呈负相关, 血清PTX3水平与肝脂肪含量呈正相关, 二者在肝纤维化诊断方面具有一定价值.

展望前景

NAFLD患者血清25(OH)D3水平降低、PTX3水平升高, 且与肝脂肪含量存在密切相关性, 检测血清25(OH)D3、PTX3水平可为临床诊断NAFLD患者肝纤维化提供可靠依据. 但本研究仍存在一定不足, 如未检测炎症因子, 炎症因子对NAFLD患者血清25(OH)D3、PTX3水平的影响尚未明确, 后期工作中会进一步深入探讨.

5 参考文献

- Guo X, Yin X, Liu Z, Wang J. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) Pathogenesis and Natural Products for Prevention and Treatment. *Int J Mol Sci* 2022; 23 [PMID: 36555127 DOI: 10.3390/ijms232415489]
- Powell EE, Wong VW, Rinella M. Non-alcoholic fatty liver disease. *Lancet* 2021; 397: 2212-2224 [PMID: 33894145 DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32511-3]
- Zhou J, Zhou F, Wang W, Zhang XJ, Ji YX, Zhang P, She ZG, Zhu L, Cai J, Li H. Epidemiological Features of NAFLD From 1999 to 2018 in China. *Hepatology* 2020; 71: 1851-1864 [PMID: 32012320 DOI: 10.1002/hep.31150]
- Pouwels S, Sakran N, Graham Y, Leal A, Pintar T, Yang W, Kassir R, Singhal R, Mahawar K, Ramnarain D. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a review of pathophysiology, clinical management and effects of weight loss. *BMC Endocr Disord* 2022; 22: 63 [PMID: 35287643 DOI: 10.1186/s12902-022-00980-1]
- Barchetta I, Cimini FA, Cavallo MG. Vitamin D and Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease (MAFLD): An Update. *Nutrients* 2020; 12 [PMID: 33126575 DOI: 10.3390/nu12113302]
- 周荃, 李金强, 黎晓武. 维生素D缺乏对非酒精性脂肪性肝病患者FIB-4指数及病情严重程度的影响. *临床肝胆病杂志* 2022; 38: 1293-1298 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.06.015]
- 李盼盼, 符健. 血清CK-18、PTX3、NLRP3在非酒精性脂肪性肝病中的表达及其与肝纤维化的关系. *胃肠病学和肝病杂志* 2021; 30: 676-681 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2021.06.016]
- Waluś-Miarka M, Kapusta M, Miarka P, Kawalec E, Idzior-Waluś B. Serum PCSK9 Correlates with PTX3 and Apolipoproteins

- B, A1, and C3 Concentrations in Patients with Type 2 Diabetes. *Cardiovasc Ther* 2021; 2021: 7956161 [PMID: 35024053 DOI: 10.1155/2021/7956161]
- 9 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组, 中国医师协会脂肪性肝病专家委员会. 非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018 更新版). 中华肝脏病杂志 2018; 26: 195-203 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2018.03.008]
 - 10 刘扬, 何俊峰, 吕运梅, 李爱华, 闫国珍. 2型糖尿病伴脂肪肝患者的胰腺超声特征及相关因素研究. 包头医学院学报 2019; 35: 3-4 [DOI: 10.16833/j.cnki.jbmc.2019.01.002]
 - 11 中华医学会肝病学会分会, 中华医学会消化病学分会, 中华医学会感染病学分会. 肝纤维化诊断及治疗共识(2019 年). 中华肝脏病杂志 2019; 27: 657-667 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.09.001]
 - 12 Gofton C, Upendran Y, Zheng MH, George J. MAFLD: How is it different from NAFLD? *Clin Mol Hepatol* 2023; 29: S17-S31 [PMID: 36443926 DOI: 10.3350/cmh.2022.0367]
 - 13 Mundi MS, Velapati S, Patel J, Kellogg TA, Abu Dayyeh BK, Hurt RT. Evolution of NAFLD and Its Management. *Nutr Clin Pract* 2020; 35: 72-84 [PMID: 31840865 DOI: 10.1002/ncp.10449]
 - 14 付丽坤, 崔红梅, 卢坤玲, 邹春燕, 纪桂贤, 李莉, 李京龙, 盛丽娜, 谢长顺. 血清25(OH)维生素D与非酒精性脂肪肝肝脂肪含量的相关性. 南方医科大学学报 2019; 39: 1118-1121 [DOI: 10.12122/j.issn.1673-4254.2019.09.19]
 - 15 Cao Y, Shu XB, Yao Z, Ji G, Zhang L. Is vitamin D receptor a druggable target for non-alcoholic steatohepatitis? *World J Gastroenterol* 2020; 26: 5812-5821 [PMID: 33132636 DOI: 10.3748/wjg.v26.i38.5812]
 - 16 马小慧, 吉鹏飞, 张新乐, 杨红燕. 2型糖尿病合并非酒精性脂肪肝患者血清维生素D与肝脂肪含量的关系. 川北医学院学报 2023; 38: 59-63 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-3697.2023.01.014]
 - 17 孙娜, 何明海, 杨文翔, 李雪璐. 血清25-羟维生素D3与2型糖尿病合并非酒精性脂肪肝患者糖代谢、肝功能及病情进展的相关性. 实用临床医药杂志 2022; 26: 89-94 [DOI: 10.7619/jcmp.20212823]
 - 18 齐婧姝, 胡旭东, 刘成海. 肝纤维化的逆转机制. 中华肝脏病杂志 2022; 30: 577-582 [DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20220504-00239]
 - 19 李婷, 刘华宝, 胡文艳, 饶春燕. 炎症在肝纤维化中的作用. 临床肝胆病杂志 2022; 38: 2368-2372 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.10.032]
 - 20 Li A, Zhao F, Yang T, Zhao Y, Liu H, Yang S, Zhu X. PTX3/TWIST1 Feedback Loop Modulates Lipopolysaccharide-Induced Inflammation via PI3K/Akt Signaling Pathway. *J Interferon Cytokine Res* 2022; 42: 161-169 [PMID: 35438530 DOI: 10.1089/jir.2021.0183]
 - 21 王丽娟, 关晓燕, 余梦思, 秦文沛, 李蕾. 血清脂联素结合蛋白1、正五聚蛋白3水平与2型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病的关系. 国际检验医学杂志 2021; 42: 3009-3013, 3017 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2021.24.015]
 - 22 马芹, 李晓军, 李静. 强直性脊柱炎患者血清Caspase-1和PTX3的表达水平及其临床意义. 广西医学 2023; 45: 2430-2435 [DOI: 10.11675/j.issn.0253-4304.2023.20.02]
 - 23 Han X, Liu L, Huang S, Xiao W, Gao Y, Zhou W, Zhang C, Zheng H, Yang L, Xie X, Liang Q, Tu Z, Yu H, Fu J, Wang L, Zhang X, Qian L, Zhou Y. RNA m(6)A methylation modulates airway inflammation in allergic asthma via PTX3-dependent macrophage homeostasis. *Nat Commun* 2023; 14: 7328 [PMID: 37957139 DOI: 10.1038/s41467-023-43219-w]
 - 24 Karamfilova V, Assyov Y, Nedeva I, Gateva A, Ivanova I, Cherkezov N, Mateva L, Kamenov Z. Increased Serum Pentraxin 3 Is Associated with Prediabetes and Type 2 Diabetes in Obese Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Metab Syndr Relat Disord* 2022; 20: 132-136 [PMID: 34818080 DOI: 10.1089/met.2021.0086]
 - 25 张海玲, 付岭, 朱国玲, 张艳敏, 张杰, 蒋晓忠. 血清PTX3及GP73水平对酒精性与非酒精性脂肪性肝病的鉴别诊断价值. 国际消化病杂志 2020; 40: 435-438 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2020.06.016]
 - 26 Ye X, Li J, Wang H, Wu J. Pentraxin 3 and the TyG Index as Two Novel Markers to Diagnose NAFLD in Children. *Dis Markers* 2021; 2021: 8833287 [PMID: 35059041 DOI: 10.1155/2021/8833287]
 - 27 徐建浩, 居峰. 2型糖尿病合并非酒精性脂肪肝患者血清25-(OH)D水平与肝纤维化程度的相关性. 医学临床研究 2020; 37: 1529-1531 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-7171.2020.10.027]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



基于机器学习构建肝硬化患者院内感染风险预测模型

顾晓菲, 梁晓洁, 董金玲

顾晓菲, 梁晓洁, 董金玲, 湖州师范学院附属第一医院感染科 浙江省湖州市 313000

顾晓菲, 护师, 研究方向为肝病护理.

作者贡献分布: 此课题由顾晓菲设计; 研究过程由顾晓菲、梁晓洁操作完成; 数据收集由梁晓洁完成; 数据分析由顾晓菲、董金玲完成; 本论文写作由顾晓菲、梁晓洁、董金玲完成.

通讯作者: 顾晓菲, 本科, 护师, 313000, 浙江省湖州市广场后路158号, 湖州师范学院附属第一医院感染科. wangzidaren@126.com

收稿日期: 2025-02-28

修回日期: 2025-03-17

接受日期: 2025-03-25

在线出版日期: 2025-03-28

Construction of risk prediction models for nosocomial infection in patients with liver cirrhosis based on machine learning

Xiao-Fei Gu, Xiao-Jie Liang, Jin-Ling Dong

Xiao-Fei Gu, Xiao-Jie Liang, Jin-Ling Dong, Department of Infectious Diseases, First Affiliated Hospital of Huzhou University, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Xiao-Fei Gu, Bachelor, Nurse Practitioner, Department of Infectious Diseases, First Affiliated Hospital of Huzhou University, No. 158 Guangchang Hou Road, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China, wangzidaren@126.com

Received: 2025-02-28

Revised: 2025-03-17

Accepted: 2025-03-25

Published online: 2025-03-28

Abstract

BACKGROUND

Cirrhotic patients have an increased risk of nosocomial infection due to impaired immune function, which significantly affects patient prognosis and increases medical

burden. This study aimed to explore the relevant influencing factors and establish risk prediction models based on machine learning algorithms to identify high-risk patients for nosocomial infections as early as possible so as to take targeted preventive interventions.

AIM

To identify the risk factors for nosocomial infection in patients with liver cirrhosis and construct prediction models based on machine learning algorithms.

METHODS

Liver cirrhosis patients who visited the Department of Infectious Diseases of First Affiliated Hospital of Huzhou University from January 2022 to December 2024 were included in this study. Clinical data were collected. Univariate and multivariate logistic regression analyses were used to identify significant risk factors. Predictive models were constructed using 10 different machine learning algorithms, including Logistic, SVM, GBM, NeuralNetwork, RandomForest, Xgboost, KNN, Adaboost, LightGBM, and CatBoost. Model performance was evaluated through the receiver operating characteristic (ROC) curve, accuracy, precision, recall, F1-score, and Delong test. The relative importance scores of risk factors were calculated using the feature importance ranking function of the optimal model.

RESULTS

A total of 202 liver cirrhosis patients were included, with a nosocomial infection rate of 31.68%. Among all models, the LightGBM model achieved the best performance, with the highest area under the ROC curve (AUC) (0.948), accuracy (0.876), and F1-score (0.776). Delong test showed that the AUC of the LightGBM model was significantly higher than that of other models (all $P < 0.05$). Based on the LightGBM model, the ranked importance of risk factors for nosocomial infection in patients with liver cirrhosis was: Prophylactic use of antibiotics, Child-Pugh classification, ascites, age, hospital stay duration, and invasive procedures.

CONCLUSION

The risk model for predicting nosocomial infection in patients with liver cirrhosis constructed based on the LightGBM algorithm exhibits strong predictive capability, which could help identify the high-risk population for nosocomial infection at an early stage, allowing timely intervention, thereby improving patients' prognosis.

© The Author(s) 2025. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Machine learning; Liver cirrhosis; Nosocomial infection; Risk factor; Prediction model

Citation: Gu XF, Liang XJ, Dong JL. Construction of risk prediction models for nosocomial infection in patients with liver cirrhosis based on machine learning. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2025; 33(3): 199-206

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v33/i3/199.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v33.i3.199>

摘要

背景

肝硬化患者因免疫功能受损导致院内感染风险增加, 影响患者预后, 加重医疗负担. 本研究拟对相关影响因素进行探讨, 并建立基于机器学习算法的风险预测模型, 以尽早识别院内感染高危患者, 并采取针对性的预防干预措施.

目的

探讨机器学习算法分析肝硬化患者发生院内感染的危险因素及构建风险预测模型.

方法

选择2022-01/2024-12于湖州师范学院附属第一医院感染科就诊的肝硬化患者为研究对象. 收集患者临床资料, 利用单因素分析和多因素Logistic回归分析筛选特征危险因素. 基于逻辑回归、支持向量机、梯度提升机、神经网络、随机森林、极端梯度提升、K近邻算法、自适应提升算法、轻量级梯度提升机(light gradient boosting machine, LightGBM)、类别梯度提升10种机器学习算法构建预测模型. 通过受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线、准确度、精确度、召回率、F1-score和Delong检验评估模型的预测性能并比较其差异. 利用最优模型对危险因素进行重要性排序.

结果

共纳入202例肝硬化患者, 院内感染发生率为31.68%. 综合模型各指标表现, LightGBM模型的ROC曲线下面积(area under the ROC curve, AUC)(0.948)、准确率(0.876)和F1-score(0.776)最高, Delong检验结果显示LightGBM模型的AUC值高于其他模型, 差异均有

统计学意义(P 均 <0.05). LightGBM为最优模型. 基于LightGBM模型计算肝硬化患者发生院内感染危险因素的重要性评分, 得到重要性排序依次为: 预防性使用抗菌药物、Child-Pugh分级、腹水、年龄、住院时间、侵入性操作.

结论

本研究构建的基于LightGBM算法肝硬化患者院内感染风险预测模型具有较高的预测效能, 有助于临床医护人员早期识别感染高危人群, 进行及时干预, 从而改善患者预后.

© The Author(s) 2025. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 机器学习; 肝硬化; 院内感染; 风险因素; 预测模型

核心提要: 肝硬化病人发生医院感染会进一步加重肝脏损伤, 引发全身炎症反应, 甚至出现多器官功能衰竭. 本研究基于机器学习算法构建相关风险预测模型, 以尽早识别院内感染高危患者, 并采取针对性的预防干预措施, 改善患者预后.

文献来源: 顾晓菲, 梁晓洁, 董金玲. 基于机器学习构建肝硬化患者院内感染风险预测模型. *世界华人消化杂志* 2025; 33(3): 199-206

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v33/i3/199.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v33.i3.199>

0 引言

随着肝硬化病程进展, 约60%的患者会出现免疫功能障碍综合征, 表现为免疫缺陷和系统性炎症反应, 继而伴随感染风险的增加^[1]. 院内感染的发生不仅延长了住院时间, 增加疾病病死率, 同时也给患者及其家庭带来沉重的经济负担, 加重社会医疗体系的压力. 统计数据显示^[2], 与未发生感染的肝硬化住院患者相比, 感染者早期死亡风险增加了2-3倍, 30天内死亡率更是高达32%, 人均医疗开支上升了28%. 因此, 建立有效的风险评估机制, 尽早识别院内感染高危患者, 并采取针对性的预防干预措施, 对于改善肝硬化患者的临床预后具有重要意义.

现有的预测模型大多基于传统统计方法, 存在数据量不足、模型复杂度不够、泛化能力差等问题, 难以应对复杂的临床场景. 近年来, 随着大数据技术和人工智能的飞速发展, 机器学习逐渐成为医疗健康领域数据分析和预测的重要工具. 相比于传统统计方法, 机器学习算法在处理高维和非线性数据时具有更强的适应性, 不仅能深入挖掘复杂数据之间的潜在关系, 还能识别多个风险因素间的交互作用, 提高预测结果的准确率和稳定

性^[3]. 目前, 利用各种机器学习算法进行疾病风险预测已成为研究热点^[4,5]. 尽管国外已有部分相关研究^[6], 但国内尚未开展肝硬化患者院内感染的机器学习预测模型研究. 因此, 本研究拟对肝硬化患者发生院内感染的情况及相关影响因素进行探讨, 并建立基于机器学习算法的风险预测模型, 旨在为感染防控及健康管理提供一定的参考依据.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 研究对象: 回顾性收集2022-01/2024-12在本院感染科就诊的202例肝硬化患者为研究对象, 根据《医院感染诊断标准(试行)》^[7]中院内感染的诊断标准分为感染组和未感染组. 纳入标准: (1)年龄>18岁; (2)符合《肝硬化诊治指南》^[8]中肝硬化的诊断标准; (3)临床资料完整. 排除标准: (1)接受肝移植患者; (2)合并原发性肝癌以及其他恶性肿瘤; (3)妊娠期及哺乳期妇女. 本研究经湖州市第一人民医院伦理委员会批准, 患者或家属对研究方案均知情并签署知情同意书.

1.1.2 数据资料: 收集患者: (1)一般资料: 年龄、性别、住院时间、基础病因、肝硬化病程、Child-Pugh分级、白蛋白(albumin, ALB)等; (2)合并症: 糖尿病、心血管疾病、慢性肺部疾病等; (3)并发症: 肝性脑病、腹水、消化道出血等; (4)治疗相关资料: 预防性使用抗菌药物、侵入性操作等. 在研究过程中, 我们严格遵守隐私保护和数据安全的相关规定. 所有数据均以匿名方式, 且基于对现有数据、文件、记录的分析收集和处理, 确保患者的身份信息不会被直接识别或通过与其相关的标识物间接识别.

1.2 方法

1.2.1 数据预处理: 将缺失率超过10%的变量或者研究对象予以删除, 对数据缺失率不足10%的变量进行填补. 连续性变量使用均值方法、分类变量使用随机插补法进行填补. 对分类变量进行独立编码, 并采用线性函数归一化方法对数据集进行归一化处理.

1.2.2 模型开发与验证: 将单因素分析中 $P<0.05$ 的变量纳入多因素Logistic回归分析用以确定肝硬化患者发生院内感染的独立危险因素. 将多因素Logistic回归分析中 $P<0.05$ 的变量纳入10种监督式机器学习算法用于构建预测模型, 包括逻辑回归(Logistic Regression)、支持向量机(support vector machine, SVM)、梯度提升机(gradient boosting machine, GBM)、神经网络(NeuralNetwork)、随机森林(RandomForest)、极端梯度提升(eXtreme gradient boosting, Xgboost)、K近邻算法(K-nearest neighbors, KNN)、自适应提升算

法(adaptive boosting, Adaboost)、轻量级梯度提升机(light gradient boosting machine, LightGBM)、类别梯度提升(categorical boosting, CatBoost). 模型构建过程采用十折交叉验证. 通过网格搜索调整模型参数, 不断对模型进行优化. 采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线、准确率、精确率、召回率、F1-score和Delong检验评估模型的预测性能并比较其差异. 利用最优模型对危险因素进行重要性排序.

统计学处理 采用SPSS 26.0统计软件进行分析. 分类变量以[例(%)]表示, 比较采用 χ^2 检验. 通过单因素分析和多因素Logistic回归分析筛选构建模型的预测因子. 使用R 4.4.2构建10种机器学习模型并评估模型性能. $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 肝硬化患者院内感染发生情况 202例肝硬化患者中, 发生院内感染64例, 发生率为31.68%. 感染部位依次为呼吸道25例(39.06%), 腹腔25例(39.06%), 泌尿道9例(14.06%), 其他部位5例(7.82%). 共分离得到病原菌67株, 其中革兰阴性杆菌39株(58.21%), 革兰阳性球菌21株(31.34%), 真菌7株(10.45%).

2.2 肝硬化患者发生院内感染的单因素分析 感染组与未感染组在年龄、住院时间、Child-Pugh分级、肝性脑病、腹水、ALB、预防性使用抗菌药物、侵入性操作方面比较, 差异有统计学意义(P 均 <0.05), 见表1.

2.3 肝硬化患者发生院内感染的多因素分析 多因素Logistic回归分析结果显示, 年龄、住院时间、Child-Pugh分级、腹水、预防性使用抗菌药物、侵入性操作是影响肝硬化患者发生院内感染的独立危险因素($P<0.05$), 见表2.

2.4 构建肝硬化患者发生院内感染机器学习模型及性能评估 基于以上危险因素, 构建Logistic、SVM、GBM、NeuralNetwork、RandomForest、Xgboost、KNN、Adaboost、LightGBM、CatBoost 10种机器学习模型. 综合模型各指标表现, LightGBM模型的ROC曲线下面积(area under the ROC curve, AUC)(0.948)、准确率(0.876)和F1-score(0.776)最高. Delong检验结果显示LightGBM模型的AUC值高于其他模型, 差异均有统计学意义(P 均 <0.05). LightGBM为最优模型, 见表3和图1.

2.5 肝硬化患者发生院内感染危险因素的重要性排序 基于LightGBM模型计算肝硬化患者发生院内感染危险因素的重要性评分, 得到重要性排序依次为: 预防性使用抗菌药物、Child-Pugh分级、腹水、年龄、住院时间、侵入性操作, 见图2.

表 1 肝硬化患者发生院内感染的单因素分析

	感染组	未感染组	χ^2	P值
年龄				
<60岁	17(26.56)	63(45.65)	6.661	0.010
≥60岁	47(73.44)	75(54.35)		
性别				
男	47(73.44)	89(64.49)	1.590	0.207
女	17(26.56)	49(35.51)		
住院时间				
<14 d	28(43.75)	87(63.04)	6.638	0.010
≥14 d	36(56.25)	51(36.96)		
基础病因				
病毒性肝炎	53(82.81)	103(74.64)	1.661	0.197
其他	11(17.19)	35(25.36)		
肝硬化病程				
<5年	37(57.81)	75(54.35)	0.213	0.645
≥5年	27(42.19)	63(45.65)		
Child-Pugh分级				
A	4(6.25)	37(26.81)	29.678	<0.001
B	23(35.94)	72(52.17)		
C	37(57.81)	29(21.01)		
糖尿病				
无	49(76.56)	112(81.16)	0.571	0.450
有	15(23.44)	26(18.84)		
心血管疾病				
无	48(75.00)	109(78.99)	0.401	0.527
有	16(25.00)	29(21.01)		
慢性肺部疾病				
无	59(92.19)	127(92.03)	0.002	0.969
有	5(7.81)	11(7.97)		
肝性脑病				
无	45(70.31)	122(88.41)	9.992	0.002
有	19(29.69)	16(11.59)		
腹水				
无	6(9.38)	48(34.78)	14.411	<0.001
有	58(90.63)	90(65.22)		
消化道出血				
无	47(73.44)	102(73.91)	0.005	0.943
有	17(26.56)	36(26.09)		
ALB				
<30 g/L	43(67.19)	66(47.83)	6.598	0.010
≥30 g/L	21(32.81)	72(52.17)		
预防性使用抗菌药物				
无	42(65.63)	32(23.19)	33.920	<0.001
有	22(34.38)	106(76.81)		
侵入性操作				
无	14(21.88)	72(52.17)	16.418	<0.001
有	50(78.13)	66(47.83)		

ALB: 白蛋白.

表 2 肝硬化患者发生院内感染的多因素分析

	回归系数	标准误	瓦尔德	P值	OR(95%CI)
年龄					
<60岁	Reference				
≥60岁	1.307	0.451	8.403	0.004	3.696(1.527–8.945)
住院时间					
<14 d	Reference				
≥14 d	1.033	0.424	5.951	0.015	2.811(1.225–6.448)
Child-Pugh分级					
A	Reference				
B	1.254	0.675	3.453	0.063	3.503(0.934–13.144)
C	2.827	0.711	15.800	<0.001	16.894(4.191–68.092)
腹水					
无	Reference				
有	1.914	0.571	11.220	0.001	6.778(2.212–20.768)
预防性使用抗菌药物					
无	Reference				
有	-1.916	0.426	20.222	<0.001	0.147(0.064–0.339)
侵入性操作					
无	Reference				
有	1.476	0.446	10.973	0.001	4.376(1.827–10.482)

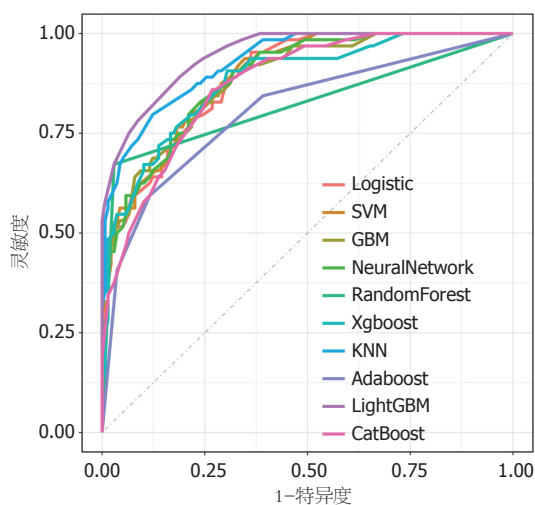


图 1 10种机器学习模型的ROC曲线。ROC曲线: 受试者工作特征曲线; Logistic: 逻辑回归; SVM: 支持向量机; GBM: 梯度提升机; NeuralNetwork: 神经网络; RandomForest: 随机森林; Xgboost: 极端梯度提升; KNN: K近邻算法; Adaboost: 自适应提升算法; LightGBM: 轻量级梯度提升机; CatBoost: 类别梯度提升。

3 讨论

本研究共纳入202例肝硬化患者, 其中64例(31.68%)发生院内感染, 略高于以往报道的15%-30%感染率^[9,10]。这一差异可能与样本量、研究对象的地区分布、病情严重程度、医疗机构等级、操作技术水平有关。肺部感染和自发性腹膜炎是肝硬化患者常见感染部位, 病原菌主要为革兰阴性杆菌, 与张亚武等^[11]研究结果一致。贾新勇等^[12]发现肝硬化住院患者细菌感染耐药率为40%-45%, 其中多重耐药菌的感染率高达34%, 耐药菌的感染与抗

生素治疗失败、脓毒性休克和住院死亡风险增加密切相关。

LightGBM是一种基于直方图算法的分布式高性能算法, 专为梯度提升决策树而设计, 其原理是迭代训练多个决策树, 并根据前一棵树的结果训练下一棵树, 以最小化损失函数, 具有高效率、高速度和高精度的特点^[13]。LightGBM带有深度限制的leaf-wise叶片生长策略, 单侧梯度采样, 以及直接支持类别特征, 不仅可以有效防止过拟合, 还可提高模型稳定性和泛化能力, 应对

表 3 10种机器学习模型构建肝硬化患者发生院内感染的性能评估

	AUC(95%CI)	准确率	精确率	召回率	F1-score
Logistic	0.889(0.845–0.933)	0.738	0.55	0.953	0.697
SVM	0.892(0.848–0.935)	0.743	0.556	0.938	0.698
GBM	0.885(0.838–0.932)	0.752	0.569	0.906	0.699
NeuralNetwork	0.889(0.844–0.933)	0.782	0.616	0.828	0.707
RandomForest	0.821(0.762–0.881)	0.837	0.915	0.672	0.775
Xgboost	0.882(0.832–0.932)	0.762	0.58	0.906	0.707
KNN	0.928(0.894–0.963)	0.851	0.75	0.797	0.773
Adaboost	0.806(0.741–0.871)	0.792	0.704	0.594	0.644
LightGBM	0.948(0.920–0.975)	0.876	0.687	0.891	0.776
CatBoost	0.874(0.826–0.921)	0.772	0.598	0.859	0.705

AUC: 受试者工作特征曲线下面积; Logistic: 逻辑回归; SVM: 支持向量机; GBM: 梯度提升机; NeuralNetwork: 神经网络; RandomForest: 随机森林; Xgboost: 极端梯度提升; KNN: K近邻算法; Adaboost: 自适应提升算法; LightGBM: 轻量级梯度提升机; CatBoost: 类别梯度提升.

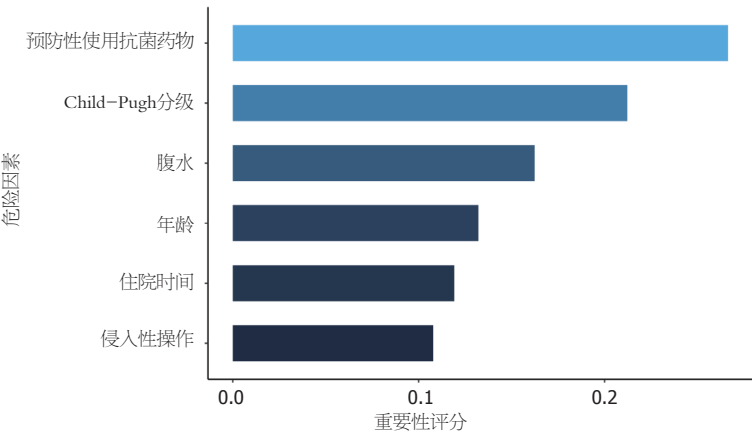


图 2 LightGBM模型的危险因素重要性排序.

各种复杂场景, 提供稳定且可靠的预测结果^[14]. 相比于LightGBM, RandomForest虽然具有较强的泛化能力, 但在处理高维数据时计算复杂度较高, 且难以捕捉特征之间的非线性关系; 而Xgboost虽然性能接近LightGBM, 但其训练速度较慢, 且对超参数调优的要求更高.

本研究首次基于10种机器学习算法分别建立肝硬化患者发生院内感染风险预测模型, 并对模型的预测效能进行了评估. 结果表明, LightGBM模型预测效能最佳, 其AUC为0.948(95%CI: 0.920-0.975), 准确率为0.876, F1-score为0.776, 均显著高于其他机器学习模型, 且明显优于赵栩等^[15]构建的列线图模型, 表明LightGBM模型具有较高的预测准确性, 可以有效识别肝硬化院内感染高风险人群.

本研究利用LightGBM模型对肝硬化患者院内感染的危险因素进行了重要性排序, 重要程度依次为: 预防性使用抗菌药物、Child-Pugh分级、腹水、年龄、住院时间、侵入性操作. (1)研究证实^[16]预防性使用抗菌药物

可以显著降低院内感染发生率. 住院期间预防性使用诺氟沙星能够减少肝硬化伴腹水患者的细菌感染率、自发性细菌性腹膜炎复发率以及6个月死亡率^[17]. 然而, 抗菌药物的长期滥用也可增加多重耐药菌感染风险, 是导致急性失代偿期肝硬化患者死亡的重要原因之一. 因此, 在临床实践中需控制抗菌药物的使用时间与使用剂量, 以平衡其预防作用与潜在风险; (2)Child-Pugh C级患者肝脏储备功能差且肝功能受损最为严重, 合成功能减退导致白蛋白及球蛋白合成减少, 凝血功能障碍, 免疫功能明显降低; (3)终末期肝硬化患者常伴有腹水形成, 导致腹内压升高, 肠道屏障功能受损, 肠壁通透性增加, 促使肠道细菌易位引发感染, 而细菌感染诱发的全身性炎症反应不仅会引起内脏动脉扩张, 导致有效循环血容量减少, 还会刺激肾素-血管紧张素-醛固酮系统和抗利尿激素的过度激活, 促进水钠潴留, 加重腹水形成和肝功能恶化, 形成恶性循环^[18]; (4)此外, 临床对于腹水的诊治不可避免地增加了腹腔穿刺操作的频率, 以及肝硬化病

人在住院期间可能会接受导尿、透析、气管插管、深静脉置管等侵入性操作,破坏了机体生理的防御屏障,为致病菌的侵入和繁殖提供了有利条件,从而增加感染风险.赵丽丽等^[19]研究发现长期留置导管的患者发生导管相关感染,如导尿管相关尿路感染、中心静脉导管相关血流感染、呼吸机相关性肺炎的几率显著增加;(5)老年人由于身体机能衰退、合并基础疾病、免疫力降低和营养不良等因素,使其更容易受到病原菌的侵袭.研究表明^[20],老年人的院内感染发生率是其他年龄段患者的3倍,尤其是85岁以上高龄患者,其院内感染发生率和病死率均为最高;(6)肝硬化患者通常需长期住院治疗,住院时间越长意味着患者暴露于病原菌并发生院内交叉感染的机会越大,导致院内感染的风险上升.特别是在ICU或长期卧床的患者中,耐药菌定植风险显著升高,增加了感染的治疗难度,并可能导致病情进一步恶化,严重影响患者预后.

4 结论

本研究仍存在一些不足,一是本文所构建的模型基于单中心医院数据,模型的泛化性能尚需通过外部验证;二是除本文已纳入的基础临床信息外,模型还需更多数据源(如影像学资料)的支持,以进一步优化,结合多模态数据有望提升模型的预测效果.

综上,预防性使用抗菌药物、Child-Pugh分级、腹水、年龄、住院时间、侵入性操作是影响肝硬化患者发生院内感染的独立危险因素.基于LightGBM算法构建的风险预测模型性能最优,有助于感染高危人群的早期识别,及时采取干预措施,改善患者预后.

文章亮点

实验背景

肝硬化患者因免疫功能受损导致院内感染风险增加,感染会进一步加重肝脏损伤,引发全身炎症反应,严重时会发生肝衰竭,甚至累及多个器官出现功能障碍,不仅延长了住院时间,增加疾病病死率,同时也给患者及其家庭带来沉重的经济负担,加重社会医疗体系的压力.在此背景下,建立有效的风险评估机制,尽早识别院内感染高危患者,并采取针对性的预防干预措施,对于改善肝硬化患者的临床预后具有重要意义.

实验动机

探讨肝硬化患者发生院内感染现状及相关影响因素,并基于机器学习算法构建风险预测模型,为感染防控及健康管理提供一定的参考依据.

实验目标

基于逻辑回归、支持向量机、梯度提升机、神经网络、随机森林、极端梯度提升、K近邻算法、自适应提升算法、轻量级梯度提升机(light gradient boosting machine, LightGBM)、类别梯度提升10种机器学习算法构建肝硬化患者发生院内感染预测模型,以期为临床提供方便、有效的风险评估方案.

实验方法

以湖州师范学院附属第一医院202例肝硬化患者为研究对象,收集患者临床资料,通过单因素分析和多因素Logistic回归分析筛选构建模型的预测因子,使用10种机器学习算法构建模型并评估模型性能.

实验结果

LightGBM模型的受试者工作特征曲线下面积、准确率和F1-score最高,为最优模型.基于LightGBM模型计算肝硬化患者发生院内感染危险因素的重要性评分,得到重要性排序依次为:预防性使用抗菌药物、Child-Pugh分级、腹水、年龄、住院时间、侵入性操作.

实验结论

基于LightGBM算法构建的肝硬化患者院内感染风险预测模型具有较高的预测效能,有助于临床医护人员早期识别感染高危人群,进行及时干预.

展望前景

本研究构建的肝硬化患者院内感染风险预测模型,具有较高的预测效能及临床应用价值.未来可纳入多中心数据验证模型的泛化性能,同时结合多模态数据进一步提升模型的预测能力.

5 参考文献

- 1 陈哲, 张仁霞, 章改林, 陈瑶. 肝硬化病人医院感染现状及影响因素. 循证护理 2024; 10: 1443-1446 [DOI: 10.12102/j.issn.2095-8668.2024.08.023]
- 2 辛金换, 郭亚卿, 刘洋, 范敬静, 明喜梅, 高晶, 陈勇, 常彩芳. 肝硬化患者合并细菌感染的生存率及生活质量分析. 公共卫生与预防医学 2024; 35: 101-105 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-2483.2024.02.023]
- 3 李沐洲. 机器学习模型与传统模型预测原发性肝内胆管癌患者生存期的效果比较. 中国卫生统计 2024; 41: 586-593 [DOI: 10.11783/j.issn.1002-3674.2024.04.023]
- 4 范琴, 耿丽. 心外科手术术后谵妄风险预测模型的研究进展. 护理研究 2025; 39: 510-514 [DOI: 10.12102/j.issn.1009-6493.2025.03.026]
- 5 陈兰, 陈宏, 王华, 张俊. 基于机器学习的心房颤动患者发生急性脑梗死危险因素分析及预测模型构建. 新乡医学院学报 2025; 42: 41-46
- 6 Li S, Zhang Y, Lin Y, Zheng L, Fang K, Wu J. Development and validation of prediction models for nosocomial infection and prognosis in hospitalized patients with cirrhosis. Antimicrob Resist

- Infect Control* 2024; 13: 85 [PMID: 39113159 DOI: 10.1186/s13756-024-01444-y]
- 7 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准(试行). 中华医学杂志 2001; 81: 314-320 [DOI: 10.3760/j.issn.0376-2491.2001.05.027]
- 8 中华医学会肝病学会. 肝硬化诊治指南. 临床肝胆病杂志 2019; 35: 2408-2425 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.11.006]
- 9 徐尧, 冯静云, 郑立明, 陈菲菲. 失代偿期肝硬化合并腹腔感染患者的临床特征及预后影响因素分析. 中国感染与化疗杂志 2023; 23: 313-317 [DOI: 10.16718/j.1009-7708.2023.03.006]
- 10 吴水莲. 某院肝硬化患者并发医院获得性感染的病原菌分布与耐药性分析. 抗感染药学 2022; 19: 1654-1657 [DOI: 10.13493/j.issn.1672-7878.2022.12-008]
- 11 张亚武, 罗燕和, 阮连国, 朱维萍, 魏刚. 乙型病毒性肝炎肝硬化失代偿期合并病原微生物感染的临床分析. 中国病原生物学杂志 2021; 16: 470-473 [DOI: 10.13350/j.cjpb.210420]
- 12 贾新勇, 栗朋辉, 郭改玲, 王晓佳, 申燕. 失代偿期乙型肝炎肝硬化患者碳青霉烯类耐药大肠埃希菌医院感染的危险因素及其耐药基因. 中华医院感染学杂志 2022; 32: 1478-1481 [DOI: 10.11816/cn.ni.2022-211170]
- 13 张渊, 冯聪, 李开源, 张政波, 曹德森, 黎擅实. ICU患者急性肾损伤发生风险的LightGBM预测模型. 解放军医学院学报 2019; 40: 316-320 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-5227.2019.04.004]
- 14 王娟, 张赞, 郝佩, 王秀政, 崔苗苗, 王珍珍, 张美霞, 李侠. 融合LightGBM和SHAP探讨老年脑膜瘤患者睡眠质量影响因素. 陕西医学杂志 2023; 52: 693-696+700 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-7377.2023.06.012]
- 15 赵栩, 李自琼, 欧喻莹, 郭丹. 肝硬化患者医院内感染风险预测列线图模型的构建. 实用肝脏病杂志 2022; 25: 534-537 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2022.04.020]
- 16 李梦圆, 王芳. NICU院内感染原因分析及预防措施研究进展. 当代护士(下旬刊) 2021; 28: 49-53 [DOI: 10.19791/j.cnki.1006-6411.2021.16.015]
- 17 王芷婧, 杨长青. 肝硬化合并细菌感染的治疗策略. 解放军医学杂志 2023; 48: 1-6 [DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.2023.01.0001]
- 18 黎倍伶, 陈金军. 肝硬化腹腔感染的诊疗进展及挑战. 临床肝胆病杂志 2021; 37: 757-760 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.04.003]
- 19 赵丽丽, 王鑫, 崔熾熾. HFMEA在肝移植患者中心静脉导管相关性血流感染控制中的应用. 检验医学与临床 2021; 18: 1467-1470 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2021.10.035]
- 20 张文娟. 青年肝硬化与老年肝硬化的临床特点及其差异因素分析. 安徽医科大学 2024

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 © 2025 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

自我效能对炎症性肠病患者家庭韧性与心理弹性的中介效应分析

赵豫鄂, 何细飞, 朱秀琴, 陈帆, 郭巧珍

赵豫鄂, 何细飞, 朱秀琴, 陈帆, 郭巧珍, 华中科技大学同济医学院附属同济医院护理部 湖北省武汉市 430000

赵豫鄂, 主管护师, 重点关注炎症性肠病患者心理状态、延续性护理、营养等方向, 且关注消化道出血等消化系统急危重症护理及护理管理。

基金项目: 2019年同济医院科研基金, No. 2019D10.

作者贡献分布: 此课题由赵豫鄂、何细飞、朱秀琴、陈帆及郭巧珍设计; 研究过程由赵豫鄂、朱秀琴、陈帆及郭巧珍操作完成; 数据收集由赵豫鄂及陈帆共同完成; 数据分析由赵豫鄂及何细飞完成; 本论文写作由赵豫鄂完成; 文章成稿由郭巧珍审核。

通讯作者: 郭巧珍, 副主任护师, 430000, 湖北省武汉市硚口区解放大道1095号, 华中科技大学同济医学院附属同济医院护理部. nkgqz@126.com

收稿日期: 2024-12-05

修回日期: 2025-01-18

接受日期: 2025-03-16

在线出版日期: 2025-03-28

Mediating effect of self-efficacy between family resilience and psychological resilience in inflammatory bowel disease patients

Yu-E Zhao, Xi-Fei He, Xiu-Qin Zhu, Fan Chen, Qiao-Zhen Guo

Yu-E Zhao, Xi-Fei He, Xiu-Qin Zhu, Fan Chen, Qiao-Zhen Guo, Nursing Department of Tongji Hospital Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430000, Hubei Province, China

Supported by: Tongji Hospital Research Fund in 2019, No. 2019D10.

Corresponding author: Qiao-Zhen Guo, Deputy Chief Nurse, Nursing Department of Tongji Hospital Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, No. 1095 Jiefang Avenue, Qiaokou District, Wuhan 430000, Hubei Province, China. nkgqz@126.com

Received: 2024-12-05

Revised: 2025-01-18

Accepted: 2025-03-16

Published online: 2025-03-28

Abstract

BACKGROUND

Patients with inflammatory bowel disease (IBD) often experience various negative emotions. Psychological resilience, as an individual's ability to recover from adversity or successfully cope, can help him/her to fight against diseases. Under the hypothesis that multiple external factors can promote the growth of psychological resilience, this study used mediation analysis to explore the external factors that enhance psychological resilience in IBD patients.

AIM

To explore the mediating effect of self-efficacy in patients with IBD on family resilience and psychological resilience.

METHODS

One hundred and thirty IBD patients hospitalized in the Department of Gastroenterology, Tongji Hospital, Wuhan City from January 2021 to June 2021 were selected as questionnaire respondents by convenient sampling. The patients were investigated by using the family resilience index (FHI), the IBD self-efficacy scale (IBD-SES), and the Connor Davidson Resilience Scale (CD-RISC). The data were analyzed by correlation and regression analyses, and the mediating effect of self-efficacy was tested by the intermediary effect test program proposed by Wen Zhonglin, etc.

RESULTS

The family resilience of IBD patients was positively correlated with self-efficacy ($r = 0.176, P < 0.05$) and psychological resilience ($r = 0.359, P < 0.01$). There was a

positive correlation between self-efficacy and resilience ($r = 0.693$, $P < 0.01$). Self-efficacy has a certain mediating effect between family resilience and psychological resilience, and the contribution rate of this mediating effect is 42.32%.

CONCLUSION

The resilience of IBD patients is at a low level. Self-efficacy plays an intermediary role between family resilience and psychological resilience. Nursing workers can improve patients' psychological resilience by improving their self-efficacy and family resilience.

© The Author(s) 2025. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Family resilience; Self-efficacy; Psychological resilience; Inflammatory bowel disease; Mediating effect

Citation: Zhao YE, He XF, Zhu XQ, Chen F, Guo QZ. Mediating effect of self-efficacy between family resilience and psychological resilience in inflammatory bowel disease patients. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2025; 33(3): 207-214

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v33/i3/207.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v33.i3.207>

摘要

背景

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)患者由于疾病原因导致诸多负面情绪. 心理弹性作为个体从逆境中恢复或成功应对的能力, 可帮助患者. 在外界多因素可促进心理弹性发成长这一假设下, 本研究借助中介效应分析, 探索提升心理弹性的外界因素.

目的

探讨IBD患者自我效能对家庭韧性与心理弹性中的中介作用.

方法

采用便利抽样的方法选取于2021-01/2021-06在武汉市同济医院消化内科住院的130例IBD患者为研究对象, 采用家庭韧性量表、炎症性肠病自我效能量表、心理弹性量表对患者进行调查, 并对数据进行相关和回归分析, 采用温忠麟等提出的检验中介效应程序进行中介效应检验.

结果

IBD患者家庭韧性水平与自我效能($r = 0.176$, $P < 0.05$)、心理弹性($r = 0.359$, $P < 0.01$)呈正相关; 自我效能与心理弹性呈正相关($r = 0.693$, $P < 0.01$). 自我效能对家庭韧性和心理弹性之间存在部分中介作用, 中介效应贡献率为42.32%.

结论

IBD患者心理弹性水平处于偏低水平; 自我效能在家

庭韧性水平和心理弹性之间起部分中介作用, 护理工作者可通过提升家庭韧性以及患者自我效能, 从而改善其心理弹性.

© The Author(s) 2025. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 家庭韧性; 自我效能; 心理弹性; 炎症性肠病; IBD; 中介效应分析

核心提要: 炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)带给患者沉重身心负担, 心理弹性可帮助IBD患者积极应对. 本研究通过中介效应分析, 发现家庭韧性及自我效能可直接或间接提升IBD患者心理弹性, 为后期构建心理弹性水平提升策略提供参考.

文献来源: 赵豫鄂, 何细飞, 朱秀琴, 陈帆, 郭巧珍. 自我效能对炎症性肠病患者家庭韧性与心理弹性的中介效应分析. *世界华人消化杂志* 2025; 33(3): 207-214

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v33/i3/207.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v33.i3.207>

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)一种慢性非特异性的肠道炎性疾病, 包括克罗恩病(Crohn's disease, CD)和溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)两种类型, 青壮年多见^[1,2]. 调查显示, 2017年每10万人IBD的发病率为84.3^[3], 且发病率仍在快速增加^[4]. 目前, 我国IBD发病率已高居亚洲首位, 预计到2025年我国患病人数将超过150万人^[5,6]. IBD难以根治, 迁延难愈的慢性腹泻、粘液血便、腹痛等导致患者乏力、贫血、营养不良等全身症状^[7], 激素、鼻饲营养等治疗手段造成的身体形象改变以及高额的治疗费用给患者带来沉重的身体、心理、家庭负担. 心理弹性也被称为心理韧性、心理复原力等, 是指个体从逆境中恢复和成功应对的过程或能力^[8]. 有研究证实, 心理弹性水平越高, IBD患者的焦虑、抑郁水平越低^[9], 高水平的心理弹性与炎症性肠病患者较强的疾病适应性、较少的疾病复发、更好的生活质量和较少的手术有关^[10,11]. 心理韧性是个体的固有潜能^[12], 家庭、社会等资源可促进其发展、成长^[13], 故有必要且有机会提高IBD患者心理弹性水平, 然而如何促进其发展仍然需要进一步研究探索. 本研究初步探索自我效能对IBD患者家庭韧性与心理韧性中的中介效应, 为提升患者的心理韧性, 促进患者生活质量提高提供参考.

1 材料和方法

1.1 材料 采用便利抽样法于2021-01/2021-06就诊于武汉市同济医院的IBD患者进行问卷调查. 纳入标准: (1)根

据2012年中华医学会消化病学分会炎症性肠病协作组制定的诊断标准已被确诊为IBD的患者; (2)年龄 ≥ 18 岁; (3)小学以上文化程度, 具有基本的读写以及理解能力; (4)语言表达流畅. 排除标准: (1)拒绝参加访谈、调查或干预; (2)未完成完整访谈、问卷调查或干预的患者; (3)严重语言沟通障碍; (4)合并其它系统严重疾病或伴有其他肠道或肛肠疾病; (5)伴有除IBD外严重影响患者心理状态的疾病, 如恶性肿瘤等. 共调查152位患者, 实际回收有效问卷130份, 4例因规律性作答被排除, 11位患者因无沟通, 家属完全代替作答被剔除, 7位患者因治疗原因中途退出, 有效回收率85.53%.

1.2 方法

1.2.1 调查工具: (1)一般资料调查表: 采用自行设计的一般资料调查表, 收集一般人口学资料(包括年龄、性别、文化程度、工作状态、职业、医保类型等), 以及有关IBD的疾病资料(确诊年限、其他慢病性、是否发生并发症、手术史等); (2)心理韧性量表: 心理韧性量表(Connor-Davidson resilience scale, CD-RISC)由Connor和Davidson编制, Yu等^[14]翻译并修订CD-RISC中文版, 共25个条目, 包含坚韧性(13个条目)、力量性(8个条目)和乐观性(4个条目)3个维度, 量表采用从0(从来不)到4(一直如此)5级评分法, 得分越高, 则表明个体的心理韧性水平越高, 既往的研究证实该量表信效度均较好. 该量表的信效度较好, Cronbach's α 系数为0.91, 本研究中该量表的Cronbach's α 系数为0.945; (3)IBD自我效能量表(IBD self-efficacy scale, IBD-SES): IBD-SES由Keefer教授等^[15]于2011年编制, 采用Likert 10级评分法, 共29个条目, 得分越高自我效能越高. 2014年徒文静等^[16]将该量表进行汉化, 量表各维度的Cronbach's α 系数为0.899-0.973, 具有较好结构效度; (4)家庭韧性量表(family hardiness index, FHI): 采用FHI评估家庭韧性程度, 该量表由McCubbin等编制, 包含20个条目, 分为控制(条目1-3、10、19、20)、责任(条目4-9、11、13、18)、挑战(条目12、14-17)3个方面; 采用Likert4级评分法, 其中条目1-3、8、10、14、16、19、20为反向计分, 其余条目为正向计分, 评分越高则家庭韧性水平越高. 中文版FHI Cronbach's α 为0.80, 已被证实具有较好的内部一致性^[17].

1.2.2 调查方法: 采用便利抽样法, 选取在同济医院消化内科病房住院, 且满足纳入与排除标准的IBD患者为调查对象, 在与患者沟通并征得患者同意后, 指导患者问卷填写的方法, 而后邀请患者扫描调查问卷二维码自行完成问卷调查, 若问卷未完整提交或在没有交流沟通的前提下完全由他人代填则自动排除. 本调查研究通过华中科技大学同济医学院附属同济医院伦理委员会审核批准, 审核证号: TJ-IRB20210341.

表 1 一般资料

项目	频次/平均值
性别	
男	88
女	42
年龄	33.18 $\pm$ 12.15
文化水平	
小学	7
初中	29
高中或中专	36
大专及以上	58
收入	
<5000	73
5000-10000	37
10000-15000	14
15000-20000	3
>20000	3
婚姻状况	
未婚	61
已婚	68
离异	1
病种	
溃疡性结肠炎	40
克罗恩病	90

统计学处理 采用SPSS 24.0和AMOS 23.0软件包进行统计分析. 采用mean $\pm$ SD、频数、构成比等进行统计描述, 采用Pearson相关分析、回归分析及bootstrap法进行中介效应分析, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 调查对象的一般资料 共调查152位患者, 实际回收有效问卷130份, 4例因规律性作答被排除, 11位患者因无沟通家属完全代替作答被剔除, 7位患者因治疗原因中途退出. 有效回收率85.53%. 调查对象年龄18-63岁, 平均年龄33.18 $\pm$ 12.15, 男性88人, 女性42人. CD: 90人, UC: 40人. 具体见表1.

2.2 IBD患者家庭韧性、自我效能与心理弹性的现状 IBD患者家庭韧性得分为55.46 $\pm$ 6.13, 自我效能得分为193.79 $\pm$ 52.47, 心理弹性得分为59.21 $\pm$ 16.36, 心理弹性得分处于较低水平. 具体见表2.

2.3 IBD患者家庭韧性、自我效能与心理弹性相关性分析 IBD患者家庭韧性水平与自我效能水平的相关系数为0.176($P < 0.05$), 家庭韧性与心理弹性相关系数为0.359($P < 0.01$), 自我效能与心理弹性的相关系数为0.693($P < 0.01$). 可进行中介效应分析. 具体见表3. 家庭韧性、自我效能与心理弹性两两相关, 且三者各维度间存在一定的相关性, 具体见表4.

表 2 IBD患者家庭韧性、自我效能与心理弹性评分情况($n = 130$)

项目	最小值	最大值	mean $\pm$ SD
心理弹性总分	25.00	100.00	59.21 $\pm$ 16.36
力量维度评分	8.00	32.00	20.48 $\pm$ 5.44
坚韧维度评分	12.00	53.00	30.97 $\pm$ 9.15
乐观维度评分	0.00	16.00	8.75 $\pm$ 3.09
自我效能总分	47.00	280.00	193.79 $\pm$ 52.47
家庭韧性总分	36.00	79.00	55.46 $\pm$ 6.13
责任维度评分	12.00	36.00	28.54 $\pm$ 4.27
控制维度评分	7.00	23.00	13.48 $\pm$ 3.00
挑战维度评分	9.00	20.00	13.44 $\pm$ 1.85

IBD: 炎症性肠病.

表 3 IBD患者家庭韧性、自我效能与心理弹性相关性($n = 130$, r 值)

	家庭韧性	自我效能	心理弹性
家庭韧性	1.000		
自我效能	0.176 ^a	1.000	
心理弹性	0.359 ^b	0.693 ^b	1.000

^a: $P < 0.05$; ^b: $P < 0.01$. IBD: 炎症性肠病.

2.4 IBD患者自我效能在家庭韧性与心理弹性之间的中介效应分析 按照温忠麟等提出的中介效应分析程序, 参照Preacher和Hazers提出的bootstrap方法进行中介效应检验^[18]. 建立以家庭韧性各维度为自变量, 心理弹性为因变量, 自我效能为中介变量的假设模型, 并采用结构方程模型对该模型进行检验及修正. 经修正, 各项拟合指标良好: 卡方自由度比 $\chi^2/df = 3.693$, 拟合优度指数为0.917, 标准化拟合指数为0.908, 增值适配指数为0.931, 比较拟合指数为0.930, 模型拟合度较好, 模型较为合理. 具体见表5.

以家庭韧性为自变量, 自我效能为中介变量, 心理弹性为因变量进行路径系数检验, 检验结果见表6, 中介效应路径分析见图1, 家庭韧性对自我效能的标准化路径系数为0.463, 家庭韧性对心理弹性的标准化路径系数为0.353, 自我效能对心理弹性的标准化路径系数为0.560, 说明家庭韧性对自我效能, 家庭韧性对心理弹性, 自我效能对心理弹性均呈现出显著的正向影响关系, 假设成立.

经过中介效应分析发现, 家庭韧性作为自变量, 自我效能作为中介变量, 心理弹性作为因变量, 采用Bootstrap置信区间估计法进行区间估计, 95%置信区间未包括0, 说明中介效应成立. 中介效应对总效应的贡献率为42.32%, 具体见表7.

3 讨论

3.1 IBD患者心理弹性水平及影响因素 本次调查分析显示IBD患者的心理弹性水平得分为(59.21 $\pm$ 16.36)分, 坚韧维度平均分为(30.97 $\pm$ 9.15)分, 力量维度得分为(20.48 $\pm$ 5.44)分, 乐观维度得分为(8.75 $\pm$ 3.09)分. 2015年, 李莎等使用CD-RISC评估量表开展对IBD患者心理弹性水平的调查^[9], 调查结果显示, IBD患者心理弹性水平得分为(64.87 $\pm$ 14.84)分, 其中坚韧性维度、力量维度、乐观维度平均分分别为(32.45 $\pm$ 8.63)分, (22.50 $\pm$ 4.96)分, (9.93 $\pm$ 2.78)分. 2019年, 国内有学者同样使用CD-RISC评估量表调查了2019-02/2020-02在江苏省人民医院消化科就诊的135位IBD患者心理弹性水平, 调查结果显示^[20]: IBD患者心理弹性平均分为(58.37 $\pm$ 19.32)分, 其中坚韧、力量、乐观三个维度的得分分别为(28.89 $\pm$ 10.25)分, (20.77 $\pm$ 8.39)分, (8.71 $\pm$ 3.10)分. 可见, 不同地区及时间段的调查分析均显示IBD患者的心理弹性水平较低, 且显著低于普通人群均分(80.4分)^[21], 本次调查结果与前述调查结果基本一致. 有研究证实IBD患者心理弹性水平越高, 则焦虑、抑郁水平越低^[9], 且疾病的活动度、手术率随之降低, 生活质量有所提高^[10], 因此有必要加强对IBD患者心理弹性影响因素的探索, 为提升心理弹性提供基础. 有文献综述提示^[22], IBD患者心理弹性水平与较多影响因素相关, 如婚姻状况、宗教信

表 4 IBD患者家庭韧性各维度、自我效能与心理弹性各维度相关性($n = 130$, r 值)

	责任	控制	挑战	自我效能	坚韧	力量	乐观
责任	1.000	—	—	—	—	—	—
控制	-0.148	1.000	—	—	—	—	—
挑战	0.585 ^b	0.136	1.000	—	—	—	—
自我效能	0.463 ^b	-0.410 ^b	0.178 ^a	1.000	—	—	—
坚韧	0.569 ^b	-0.313 ^b	0.348 ^b	0.618 ^b	1.000	—	—
力量	0.557 ^b	-0.333 ^b	0.341 ^b	0.631 ^b	0.789 ^b	1.000	—
乐观	0.445 ^b	-1.92 ^b	0.250 ^b	0.539 ^b	0.756 ^b	0.695 ^b	1.000

^a: $P < 0.05$; ^b: $P < 0.01$. IBD: 炎症性肠病.

表 5 模型拟合指标

常用指标	卡方自由度比 χ^2/df	GFI	NFI	IFI	CFI
判断标准	<5	>0.9	>0.9	>0.9	>0.9
数值	3.693	0.917	0.908	0.931	0.93

GFI: 拟合优度指数; NFI: 标准化拟合指数; IFI: 增值适配指数; CFI: 比较拟合指数.

表 6 家庭韧性-自我效能-心理弹性中介路径系数检验

因变量	自变量	非标准系数	标准误	标准化系数	标准化残差	P 值
自我效能	家庭韧性	0.463	4.668	22.442	4.808	0.000
心理弹性	家庭韧性	0.353	0.362	1.518	4.199	0.000
心理弹性	自我效能	0.560	0.007	0.050	6.913	0.000

表 7 家庭韧性-自我效能-心理弹性中介效应分析

假设路径	效应类型	标准化系数	95%置信区间		效应占比(%)
			Boot-CI下限	Boot-CI上限	
家庭韧性-自我效能-心理弹性	总效应	0.612	0.337	0.800	
	直接效应	0.353	0.130	0.592	57.68
	中介效应	0.259	0.181	0.373	42.32

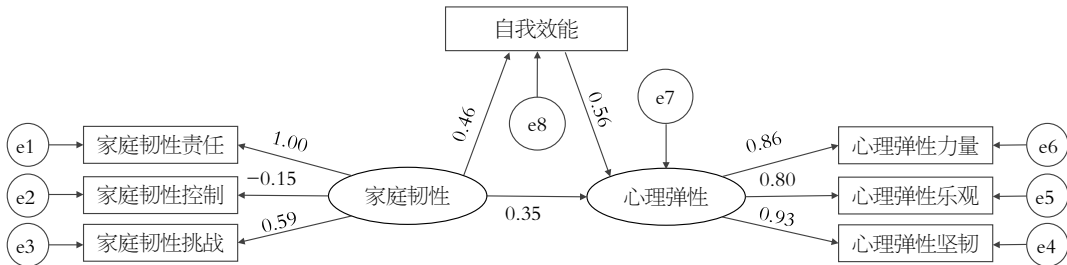


图 1 IBD患者自我效能在家庭韧性与心理弹性间的中介路径分析. IBD: 炎症性肠病.

仰、居住地、文化水平、收入水平等社会人口学因素, 疾病的发病年龄、严重程度等; 其次, 患者的家庭韧性水平、正念水平、社会支持水平等均与心理弹性水平

呈正相关; 此外, 患者的性格特质对其心理弹性水平存在不同程度影响. 本次研究结果显示患者家庭韧性水平以及自我效能水平与其心理弹性呈正相关, 数据显示,

除上述影响因素之外, 自我效能水平也是心理弹性的独立影响因素之一。

3.2 自我效能对家庭韧性、心理弹性的中介效应分析
在IBD患者家庭韧性、自我效能、心理弹性三者间两两呈正相关的中介效应检验前提下, 中介效应分析显示, 家庭韧性可直接影响IBD患者心理弹性, 也可通过自我效能间接影响患者心理弹性。有相关分析研究显示^[23], 患者心理弹性总分及其各维度得分均与家庭坚韧性水平正相关($P<0.05$), 多因素分析显示家庭韧性中的责任和挑战两个维度是IBD患者心理弹性的显著预测因子($P<0.05$)。本研究结果显示, 自我效能对家庭韧性对心理弹性的影响中起到部分中介效应, 中介效应在总效应中的占比为42.32%, 表明自我效能是家庭韧性与心理弹性的重要中介变量, 家庭韧性可通过提升患者的自我效能水平进一步提升心理弹性, 也反映出家庭韧性影响心理弹性的部分机制。上述分析结果提示, 对患者的心理弹性的提升可从提升家庭韧性方面进行, 有必要以家庭为整体帮助患者面对IBD。

3.3 提升IBD患者自我效能, 促进心理弹性提升
自我效能由美国心理学家Bandura于1977年提出, 原指患者为顺利达到某个目标或面对困难情境而采取措施的能力和信念^[24], 现今多被理解为个体对完成某项工作能力的主观评估。多项心理学研究显示^[25-27], 自我效能与心理弹性高度正相关。一项对223位艾滋病病毒感染者的横断面调查证实^[28], 提高自我效能本身即可增强心理韧性水平。此次研究结果也显示自我效能与心理弹性呈正相关, 且在家庭韧性与心理弹性之间发挥较大中介作用。此外, 一项胃癌患者的中介分析显示^[29], 自我效能在积极应对和心理弹性之间也存在部分中介作用, 效应占比39.2%。数据结果显示通过提升患者自我效能可对心理弹性水平提升产生促进作用。A·班杜拉^[30]认为, 自我效能的形成和变化与自我的直接经验、他人的间接经验、语言的劝说以及情绪状态4种信息源有关, 其中自我的直接经验对自我效能的形成影响最大。护理人员在IBD确诊初期这一关键阶段, 可通过与患者共同管理活动期症状, 帮助患者共同对抗疾病, 形成积极正面的直接经验, 提升患者面对疾病的理论水平与实践技能, 增强患者战胜疾病信心; 此外, 也可引导其与自我效能水平较高患者的经验交流等, 借助他人经验或语言的引导, 提升其自我效能水平, 进而提高患者心理弹性及疾病应对能力。韧性水平较高的家庭成员通过语言劝说以及患者本人心理状态的积极调整, 对促进患者心理弹性水平的提高也可起到辅助作用。也可将自我效能理论联合其他健康促进模式应用与临床患者, 改变患者结局^[31,32]。

4 结论

医护人员可通过提升患者家庭韧性水平、自我效能水平两方面着手, 促进患者心理弹性水平提升。

文章亮点

实验背景

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)患者负性情绪负担重, 心理弹性作为一种能够帮助患者应对负性事件的内在潜能, 目前关于心理弹性的影响因素研究较多, 但关于积极影响因素对心理弹性提升的作用机制、影响程度等尚不清楚。

实验动机

本研究试图寻找能够直接或间接影响IBD患者心理弹性水平的积极影响因素, 并探索影响因素间的直接或间接作用机制及作用强度。

实验目标

验证性探索积极影响因素, 如患者应对模式、家庭韧性水平、IBD患者自我效能、社会支持水平等对IBD患者心理弹性的影响。

实验方法

本研究主要通过问卷调查的方式开展: (1)文献检索: 整理影响IBD患者心理弹性的积极影响因素; (2)筛选应对模式、家庭韧性水平、IBD患者自我效能、社会支持水平、心理弹性等维度可靠评估量表, 结合一般资料部分, 拟定调查问卷; (3)开展预调查, 验证直至问卷的信效度达标; (4)结合纳排标准, 开展由研究者广泛调查; (5)进行中介效应分析。

实验结果

回收130份有效问卷。问卷结果显示, IBD患者的心理弹性水平得分为 59.21 ± 16.36 , 坚韧维度平均分为 30.97 ± 9.15 , 力量维度得分为 20.48 ± 5.44 , 乐观维度得分为 8.75 ± 3.09 , 显著低于常模水平。IBD患者应对模式、家庭韧性水平、IBD患者自我效能、社会支持水平、心理弹性之间均存在不同程度的相关性, 满足中介效应分析的先决条件。后采用bootstrap方法进行中介效应检验。以心理弹性为因变量, 应对模式、家庭韧性水平、IBD患者自我效能、社会支持水平为自变量或中介变量, 分别进行假设模型构建, 并检验模型拟合度。经计算发现, 仅以家庭韧性各维度为自变量, 心理弹性为因变量, 自我效能为中介变量的假设模型拟合度较好, 假设模型合

理。各项拟合指标: 卡方自由度比 $\chi^2/df = 3.693$, 拟合优度指数为0.917, 标准化拟合指数为0.908, 增值适配指数为0.931, 比较拟合指数为0.930。进行中介效应分析, 获得家庭韧性水平与心理弹性之间呈正相关, 且自我效能水平在家庭韧性对心理弹性的影响中起到部分中介效应, 中介效应在总效应中的占比为42.32%。

实验结论

IBD患者心理弹性水平处于偏低水平; 患者家庭韧性水平提升可促进其心理弹性水平的提升, 自我效能是家庭韧性与心理弹性的重要中介变量, 反映出家庭韧性影响心理弹性的部分机制。研究分析结果提示, 面对IBD患者较低的心理弹性水平, 提升家庭整体韧性水平, 可直接提升患者心理弹性水平同时提升患者自我效能水平, 自我效能水平提升进一步对心理弹性产生积极影响。

展望前景

此次调查过程中, 尽管样本量达标, 模型拟合较好, 但局限于某三甲医院, 样本量较小, 存在一定局限。尽管结论明确, 但对于提升患者家庭韧性及自我效能具体措施仍需摸索, 后期可尝试联合社区开展提升家庭韧性及自我效能的干预性探索。此外, 部分心理干预的措施需要心理专业人员开展, 难以在临床或社区落实, 心理专业人员是否可借助互联网或AI人工智能的进行干预需要进一步探索。

5 参考文献

- Dolinger M, Torres J, Vermeire S. Crohn's disease. *Lancet* 2024; 403: 1177-1191 [PMID: 38437854 DOI: 10.1016/S0140-6736(23)02586-2]
- Le Berre C, Honap S, Peyrin-Biroulet L. Ulcerative colitis. *Lancet* 2023; 402: 571-584 [PMID: 37573077 DOI: 10.1016/S0140-6736(23)00966-2]
- GBD 2017 Inflammatory Bowel Disease Collaborators. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5: 17-30 [PMID: 31648971 DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30333-4]
- Mak WY, Zhao M, Ng SC, Burisch J. The epidemiology of inflammatory bowel disease: East meets west. *J Gastroenterol Hepatol* 2020; 35: 380-389 [PMID: 31596960 DOI: 10.1111/jgh.14872]
- Coward S, Clement F, Benchimol EI, Bernstein CN, Avina-Zubieta JA, Bitton A, Carroll MW, Hazlewood G, Jacobson K, Jelinski S, Deardon R, Jones JL, Kuenzig ME, Leddin D, McBrien KA, Murthy SK, Nguyen GC, Otley AR, Panaccione R, Rezaie A, Rosenfeld G, Peña-Sánchez JN, Singh H, Targownik LE, Kaplan GG. Past and Future Burden of Inflammatory Bowel Diseases Based on Modeling of Population-Based Data. *Gastroenterology* 2019; 156: 1345-1353.e4 [PMID: 30639677 DOI: 10.1053/j.gastro.2019.01.002]
- Kaplan GG. The global burden of IBD: from 2015 to 2025. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12: 720-727 [PMID: 26323879 DOI: 10.1038/nrgastro.2015.150]
- Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet* 2007; 369: 1641-1657 [PMID: 17499606 DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60751-X]
- Iacoviello BM, Charney DS. Psychosocial facets of resilience: implications for preventing posttrauma psychopathology, treating trauma survivors, and enhancing community resilience. *Eur J Psychotraumatol* 2014; 5 [PMID: 25317258 DOI: 10.3402/ejpt.v5.23970]
- Philippou A, Sehgal P, Ungaro RC, Wang K, Bagiella E, Dubinsky MC, Keefer L. High Levels of Psychological Resilience Are Associated With Decreased Anxiety in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2022; 28: 888-894 [PMID: 34448855 DOI: 10.1093/ibd/izab200]
- Sehgal P, Ungaro RC, Foltz C, Iacoviello B, Dubinsky MC, Keefer L. High Levels of Psychological Resilience Associated With Less Disease Activity, Better Quality of Life, and Fewer Surgeries in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2021; 27: 791-796 [PMID: 32696966 DOI: 10.1093/ibd/izaa196]
- Jordan C, Sin J, Fear NT, Chalder T. A systematic review of the psychological correlates of adjustment outcomes in adults with inflammatory bowel disease. *Clin Psychol Rev* 2016; 47: 28-40 [PMID: 27318795 DOI: 10.1016/j.cpr.2016.06.001]
- Haase JE. The adolescent resilience model as a guide to interventions. *J Pediatr Oncol Nurs* 2004; 21: 289-99; discussion 300-4 [PMID: 15381798 DOI: 10.1177/1043454204267922]
- 张爱华. 意外创伤者的心理弹性及其发展模型的研究. 上海: 第二军医大学 2012: 16
- Yu XN, Lau JT, Mak WW, Zhang J, Lui WW, Zhang J. Factor structure and psychometric properties of the Connor-Davidson Resilience Scale among Chinese adolescents. *Compr Psychiatry* 2011; 52: 218-224 [PMID: 21295229 DOI: 10.1016/j.comppsych.2010.05.010]
- Keefer L, Kiebles JL, Taft TH. The role of self-efficacy in inflammatory bowel disease management: preliminary validation of a disease-specific measure. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 614-620 [PMID: 20848516 DOI: 10.1002/ibd.21314]
- 徒文静, 徐桂华. 中文版炎症性肠病自我效能量表的信效度研究. 中国实用护理杂志 2014; 30: 18-21 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1672-7088.2014.22.006]
- 刘洋, 杨金秋, 叶本兰, 沈曲, 朱杰敏, 陈美琴. 中文版家庭坚韧性量表的信度和效度研究. 护理管理杂志 2014; 14: 770-772
- 温忠麟, 叶宝娟. 中介效应分析: 方法和模型发展. 心理科学进展 2014; 22: 731-745 [DOI: 10.3724/SP.J.1042.2014.00731]
- 李莎. 炎症性肠病患者心理弹性及影响因素研究. 南京医科大学 2017
- Wang M, Lu X, Liu M. The mediating effect of psychological resilience on the level of mindfulness and general well-being in patients with inflammatory bowel disease. *Ann Palliat Med* 2021; 10: 9215-9222 [PMID: 34488407 DOI: 10.21037/apm-21-2053]
- Connor KM, Davidson JR. Development of a new resilience scale: the Connor-Davidson Resilience Scale (CD-RISC). *Depress Anxiety* 2003; 18: 76-82 [PMID: 12964174 DOI: 10.1002/da.10113]
- 赵豫鄂, 何细飞, 朱秀琴. 炎症性肠病患者心理弹性水平及影响因素的研究进展. 世界华人消化杂志 2022; 30: 823-828 [DOI: 10.11569/wcjd.v30.i18.823]
- 李莎, 林征, 卞秋桂, 王美峰, 林琳, 张红杰. 炎症性肠病患者生活质量与心理韧性的相关性研究. 中华行为医学与脑科学杂志 2017; 26: 271-275 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-6554.2017.03.016]
- Bandura A. Self-efficacy: toward a unifying theory of behavioral change. *Psychol Rev* 1977; 84: 191-215 [PMID: 847061 DOI: 10.1037//0033-295x.84.2.191]
- Stewart DE, Yuen T. A systematic review of resilience in the physically ill. *Psychosomatics* 2011; 52: 199-209 [PMID: 21565591 DOI: 10.1016/j.psych.2011.01.036]
- Brace AW, George K, Lovell GP. Mental toughness and self-

- efficacy of elite ultra-marathon runners. *PLoS One* 2020; 15: e0241284 [PMID: 33147236 DOI: 10.1371/journal.pone.0241284]
- 27 Kornhaber R, Mclean L, Betihavas V, Cleary M. Resilience and the rehabilitation of adult spinal cord injury survivors: A qualitative systematic review. *J Adv Nurs* 2018; 74: 23-33 [PMID: 28726274 DOI: 10.1111/jan.13396]
- 28 Wen J, Yeh TP, Xie H, Yu X, Tang J, Chen Y. Resilience, self-esteem, self-efficacy, social support, depression and ART adherence among people living with HIV in Sichuan, China. *AIDS Care* 2021; 33: 1414-1421 [PMID: 33025792 DOI: 10.1080/09540121.2020.1828800]
- 29 Wu X, Xu H, Zhang X, Han S, Ge L, Li X, Zhang X. Self-efficacy, Hope as Mediators Between Positive Coping and Resilience Among Patients With Gastric Cancer Before the First Chemotherapy. *Cancer Nurs* 2021; 44: 79-85 [PMID: 31743154 DOI: 10.1097/NCC.0000000000000753]
- 30 A·班杜拉. 思想和行动的社会基础: 社会认知. 上海: 华东师范大学出版社 2001: 121-156
- 31 张丹, 于颖, 李文涛. 基于Cox健康行为互动模式的护理干预对肝移植患者健康结局的影响. *中华现代护理杂志* 2020; 26: 1344-1349 [DOI: 10.3760/cma.j.cn115682-20190802-02764]
- 32 赵晓佩, 贾海琼, 李飒飒, 王莹, 王莉莉. 以格林模式为指导的健康宣教对病毒性肝炎患者自我效能及应对方式的影响. *国际护理学杂志* 2022; 41: 438-442 [DOI: 10.3760/cma.j.cn221370-20200605-00114]

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 © 2025 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

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

1 修回稿件件

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

2 稿件修改

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

3 版权

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

二甲双胍通过上调miR-34a抑制乳腺癌细胞增殖及肝转移作用的研究

王 旨, 徐锡枫, 徐杰伟, 孔来法

王旨, 孔来法, 金华市中心医院急诊医学中心 浙江省金华市 321000

徐锡枫, 金华中心医院肿瘤内科 浙江省金华市 321000

徐杰伟, 湖州市中心医院甲状腺乳腺外科 浙江省湖州市 313099

王旨, 主治医师, 研究方向为急危重症.

作者贡献分布: 王旨负责项目设计实施文章撰写; 徐锡枫、徐杰伟负责提供资料文章修改; 孔来法负责文献收集, 数据统计.

通讯作者: 孔来法, 主任医师, 浙江省金华市婺城区人民东路365号, 金华中心医院. lin6002762510@163.com

收稿日期: 2024-08-21

修回日期: 2025-01-06

接受日期: 2025-03-16

在线出版日期: 2025-03-28

Metformin suppresses breast cancer cell proliferation and liver metastasis by up-regulating miR-34a

Zhi Wang, Xi-Feng Xu, Jie-Wei Xu, Lai-Fa Kong

Zhi Wang, Lai-Fa Kong, Department of Emergency Medicine Center, Jinhua Central Hospital, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China

Xi-Feng Xu, Department of Oncology, Jinhua Central Hospital, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China

Jie-Wei Xu, Department of Thyroid Breast Surgery, Huzhou Central Hospital, Huzhou 313099, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Lai-Fa Kong, Chief Physician, Department of Oncology, Jinhua Central Hospital, No. 365 Renmin East Road, Wucheng District, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China. lin6002762510@163.com

Received: 2024-08-21

Revised: 2025-01-06

Accepted: 2025-03-16

Published online: 2025-03-28

Abstract BACKGROUND

The incidence of breast cancer is on the rise, and metastasis remains a major challenge. Metformin has demonstrated anti-cancer effects, yet its mechanism remains unclear. miR-34a is a tumor-suppressing microRNA. This study explored the relationship between metformin and miR-34a in breast cancer, aiming to clarify the anti-cancer mechanism of metformin.

AIM

To study the effect of metformin on breast cancer cell proliferation and liver metastasis and to explore the possible mechanism involved.

METHODS

Breast cancer cells were transfected with pre-miR-34a or empty virus vector (negative control [NC] group) using the liposome transfection method. Real-time PCR was used to detect the expression of miR-34a in MDA-MB-231 and T-47-D cell lines, and the stably transfected cell lines were determined. Metformin (0, 5, 10, and 20 mM) was then administered. Breast cancer cell proliferation was detected by MTT assay. Apoptosis assay was used to determine the apoptosis in breast cancer cells. The invasive ability of cells was detected by scratch test and Transwell cell assay. Meanwhile, TA2 breast cancer cells were inoculated into the inguinal region of mice. On day 4 after tumor cell inoculation, mice were given metformin at 5 mM, 10 mM, and 20 mM by intragastric administration. The growth of tumors and liver and spleen metastases were observed at 18 and 30 days after tumor cell inoculation. Western blotting was used to detect the expression of miR-34a and the expression of E-cadherin and Vimentin in cell lines and tumor tissues.

RESULTS

Metformin significantly inhibited the proliferation, migration,

and invasion of MDA-MB-231 and T-47-D cells ($P < 0.05$), and significantly promoted the expression of E-cadherin protein and inhibited the expression of Vimentin protein ($P < 0.05$). With the increase of metformin concentration, the expression of miR-34a increased ($P < 0.05$). Compared with the NC group, the expression of miR-34a was increased after transfection with pre-miR-34a ($P < 0.05$), and decreased after transfection with miR-34a inhibitor ($P < 0.05$). Compared with untreated breast cancer cells with low expression of miR-34a, the content of miR-34a was significantly increased after treatment with metformin at a concentration of 10 mM ($P < 0.05$). Compared with the NC group, cells with high expression of miR-34a grew slowest, while those with low expression of miR-34a grew fastest; the difference began to exhibit a statistically significant difference from day 3 ($P < 0.05$). The number of cells migrating and invading into the lower compartment in the high expression group was significantly decreased ($P < 0.05$), while that of the low expression group was significantly increased ($P < 0.05$). The number of cells migrating and invading into the lower compartment in the low expression group after metformin treatment was in the middle and significantly lower than that in the low expression group ($P < 0.05$). The expression of E-cadherin increased and Vimentin decreased in cells with high expression of miR-34a, but showed opposite trends in cells with low expression of miR-34a. After treatment with metformin at 10 mM, the expression of E-cadherin increased and Vimentin decreased in cells with low expression of miR-34a ($P < 0.05$). The tumor volume in the experimental group was significantly smaller than that in the control group ($P < 0.05$). There was a significant difference in the liver metastasis rate between the experimental group and the control group ($P < 0.05$), but there was no significant difference in the spleen metastasis rate ($P > 0.05$). The expression of miR-34a in tumor tissues of experimental mice was higher than that of the control group ($P < 0.05$). The expression of E-cadherin protein was increased and Vimentin protein was decreased in tumor tissues ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Metformin may down-regulate the expression of miR-34a to inhibit the proliferation, invasion, and migration of breast cancer cells, as well as the liver and spleen metastasis of breast cancer in mice.

© The Author(s) 2025. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Metformin; miR-34a; Breast cancer; Cell proliferation; Liver metastasis

Citation: Wang Z, Xu XF, Xu JW, Kong LF. Metformin suppresses breast cancer cell proliferation and liver metastasis by up-regulating miR-34a. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2025; 33(3): 215-224

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v33/i3/215.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v33.i3.215>

摘要

背景

乳腺癌发病率呈上升趋势, 转移仍是主要难题. 二甲双胍展现出抗癌作用, 但其机制尚不明确. miR-34a是一种抑癌微小核糖核酸. 本研究探究二甲双胍与miR-34a在乳腺癌中的关联, 旨在阐明二甲双胍的抗癌机制.

目的

研究二甲双胍通过下调miR-34a的表达对乳腺癌细胞增殖及肝转移的影响.

方法

通过脂质体转染的方法构建miR-34a过表达和阴性对照(negative control, NC)组, 转染空病毒载体. 通过实时定量聚合酶链式反应检测MDA-MB-231和T-47-D细胞株中miR-34a的表达, 确定稳定转染的细胞株. 给予二甲双胍(0、5、10和20) mM进行处理. 噻唑蓝法检测乳腺癌细胞增殖. 凋亡实验测定乳腺癌细胞的凋亡情况的影响. 划痕实验及Transwell法检测细胞的迁移侵袭能力. 同时给予小鼠鼠蹊部接种TA2乳腺癌细胞. 接种肿瘤后第4天给予小鼠5 mM、10 mM和20 mM二甲双胍灌胃, 分别接种后18 d和30 d观察小鼠移植瘤的生长情况及肝和脾转移情况. 蛋白质印记技术检测细胞株和瘤组织中miR-34a的表达及E-钙粘蛋白(E-cadherin)、波形蛋白(Vimentin)的表达.

结果

二甲双胍对MDA-MB-231和T-47-D细胞的增殖、迁移和侵袭均有明显的抑制作用($P < 0.05$); 且二甲双胍能够明显促进E-cadherin蛋白表达, 抑制Vimentin蛋白表达($P < 0.05$), 并随着二甲双胍作用浓度的增加, miR-34a的表达量随之升高($P < 0.05$); 相较于NC, 转染Pre-miR-34a后, 细胞中miR-34a表达增加($P < 0.05$), 转染质粒miR-34a inhibitor后, 细胞中miR-34a表达下降($P < 0.05$). 相较于未加药低表达株, 将浓度为10 mM的二甲双胍作用于miR-34a低表达的细胞株后, 细胞株中miR-34a的含量明显升高($P < 0.05$), 相较于NC组, 高表达miR-34a组细胞生长最慢, 低表达miR-34a组生长最快, 从第3 d开始差异存在统计学意义($P < 0.05$); 高表达组迁移和侵袭至下室的细胞数明显减少($P < 0.05$), 低表达组则明显增加($P < 0.05$), 而经二甲双胍处理后的低表达组迁移侵袭至下室的细胞数介于两者之间, 且明显低于低表达组($P < 0.05$); 高表达miR-34a细胞株中E-cadherin蛋白表达量增多、Vimentin蛋白表达量下降, 低表达miR-34a细胞株中E-cadherin蛋白表达量降低、Vimentin蛋白表达量增加, 而经二甲双胍10 mM作用于低表达细胞之后, E-cadherin蛋白表达量在低表达细胞基础上有所增加, Vimentin蛋白表达量则有所降低($P < 0.05$); 实验组小鼠肿瘤体积明显小

于对照组($P<0.05$)实验组与对照组肝脏转移率差异有统计学意义($P<0.05$), 而脾脏转移率差异无统计学意义; 实验组小鼠肿瘤组织中miR-34a的表达高于对照组($P<0.05$). 肿瘤组织中E-cadherin蛋白表达量增多、Vimentin蛋白表达量下降($P<0.05$).

结论

二甲双胍可能下调miR-34a的表达抑制乳腺癌细胞的增殖、侵袭和迁移能力, 并能抑制小鼠乳腺癌肝脾的转移.

© The Author(s) 2025. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 二甲双胍; miR-34a; 乳腺癌; 细胞增殖; 肝转移

核心提要: 研究发现二甲双胍或可抗癌, 但其机制不明. 本文通过细胞和动物实验, 证实二甲双胍可能通过上调miR-34a水平, 影响E-cadherin和Vimentin表达, 抑制乳腺癌细胞增殖、侵袭和迁移, 以及小鼠乳腺癌肝脾转移.

文献来源: 王旨, 徐锡枫, 徐杰伟, 孔来法. 二甲双胍通过上调miR-34a抑制乳腺癌细胞增殖及肝转移作用的研究. 世界华人消化杂志. 2025; 33(3): 215-224

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v33/i3/215.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v33.i3.215>

0 引言

随着社会的发展及女性社会压力的增大, 乳腺癌的发病率具有明显增长趋势, 已成为中国女性发病率第一的恶性肿瘤, 其死亡率在过去30年上升了90%, 且发病高峰年龄已由50岁-60岁下降至40岁-50岁, 即具有年轻化的趋势, 严重威胁女性生命健康安全^[1]. 当前, 虽然以手术为主, 辅以放化疗和生物治疗的综合性疗法已使乳腺癌的五年生存率提高至70%, 但仍然有超过30%晚期患者死于复发和转移, 其中远处转移以及肝转移是导致乳腺癌治疗失败的主要原因, 严重影响患者预后^[2]. 因而阐明乳腺癌的侵袭转移机制并探寻有效药物意义重大.

二甲双胍作为一种经典的口服降糖药物, 可有效降低血糖含量. 研究发现, 糖尿病患者接受二甲双胍治疗后, 胰腺癌、乳腺癌、肝癌、结直肠癌等癌症发病率及癌症死亡率显著降低, 意味着二甲双胍具有一定的抗肿瘤作用, 利于减少糖尿病患者罹患恶性肿瘤的风险^[3]. 另有研究显示^[4], 乳腺癌患者在采取二甲双胍辅助化疗后, 病理完全缓解率显著提升, 且对化疗药物的敏感性亦显著增加, 预示着二甲双胍可以改善乳腺癌患者的预后. 此外, 还有研究发现^[5], 二甲双胍能够抑制宫颈癌、胃癌及卵巢癌等多种癌细胞的生长. 当前关于二甲双胍抗癌

作用的确切机制尚未完全阐明, 但普遍认为与调控微小核糖核酸(micro ribonucleic acid, miRNA)的表达有关.

miRNA是一类非编码小RNA, 亦是许多生物过程的关键调控因子, 可通过靶向结合多个信使核糖核酸的3' UTR位点影响细胞的功能, 如细胞增殖、分化、凋亡. 研究发现, miRNA在多种肿瘤中表达异常, 并参与肿瘤的形成、发展、生长和转移. 汤轶等^[6]的研究显示, 二甲双胍可通过阻断Janus激酶/转录激活蛋白信号通路抑制宫颈癌细胞的上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transitions, EMT). EMT是肿瘤转移的关键环节, 该过程可减少细胞间的黏附性, 可抑制上皮钙黏蛋白(E-cadherin)的表达和强化波形蛋白(Vimentin)表达, 导致细胞获得更强的运动、侵袭迁移能力. miR-34基因族的成员在多种类型癌症中被证实是抑制EMT的关键基因. miR-34a作为miR-34家族的重要成员之一, 参与了肿瘤生长和转移的调控^[7]. 据此, 本研究重点探讨二甲双胍与miR-34a抗癌作用之间的关系, 旨在为二甲双胍的抑瘤作用提供实验依据.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 细胞株: 人乳腺癌MDA-MB-231、T-47-D体外细胞系均购自上海肃攀生物科技有限公司.

1.1.2 主要试剂及仪器设备: 达尔伯克氏基础培养基(dulbecco's modified eagle medium, DMEM)培养液购自Gibco; 双抗(青霉素-链霉素溶液)购自上海铭博生物科技有限公司; 二甲双胍粉末购自美国Sigma公司; 胎牛血清购自上海吉泰依科赛生物科技有限公司; 二甲基亚砷购自Sigma公司; miR-34a质粒购自美国Dharmacon公司; SYBR Prefect Ex Taq II TM(Perfect Real Time)购自宝生物工程大连有限公司; β -肌动蛋白(β -actin)鼠多克隆抗体、山羊抗兔二抗购自北京百奥莱博科技有限公司; E-cadherin、Vimentin单克隆抗体购自武汉博士德生物工程有限公司; 蛋白质印记(Western blotting, WB)一抗/二抗稀释液购自上海如吉生物科技发展有限公司; BCA蛋白浓度测定试剂盒购自上海索宝生物科技有限公司; Western Bright Quantum增强型化学发光底物购自环亚生物科技有限公司; 细胞计数套件-8(cell counting kit-8, CCK-8)试剂盒购自武汉默沙克生物科技有限公司; 细胞凋亡检测试剂盒购自日本MBL公司; Transwell小室购自北京明阳科华生物科技有限公司; Trizol Reagent购自上海玉博生物科技有限公司. 聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)扩增仪购自杭州朗基科学仪器有限公司; 荧光定量PCR仪购自ABI西安天隆科技有限

公司.

1.2 方法

1.2.1 细胞培养: 将乳腺癌MDA-MB-231、T-47-D细胞培养在37℃、5%二氧化碳全湿度培养箱中, DMEM培养基为10%FBS+青霉素100 U/mL+链霉素100 mg/mL.

1.2.2 CCK-8实验: 制备MDA-MB-231、T-47-D细胞悬液, 计数分别以8000个/孔、1.5万个/孔铺入96孔板中. 在48 h取出96孔板, 加入CCK-8检测试剂, 培养1 h后采用酶标仪测450 nm波长处的吸光度(optical density, OD)值, 取OD值在1左右的细胞数. 取消化对数生长期的细胞, 弃培养皿中原培养液, 磷酸盐缓冲液(phosphate buffer saline, PBS)洗两遍, 吸弃, 用胰酶消化液处理后, 吸弃, 加入培养液终止消化. 吹下贴壁细胞收集细胞悬液, 以二甲双胍6个作用浓度(0、2.5、5、10、15、20) mM, 每个浓度4个副孔, 与所需的细胞悬液和培养液混匀, 加入96孔板中. 在二甲双胍分别作用4个作用时间(12、24、36、48) h后, 加入CCK-8, 每孔100 μL, 并加入一个不含细胞的空白对照组. 放入培养箱1 h后, 检测450 nm波长处的OD值. 细胞相对增值率按照公式: (加药孔-空白孔)/(对照组-空白孔)×100%计算, 确定药物作用的最佳浓度与时间. 采用CCK-8检测转染后的MDA-MB-231细胞的增殖能力. 转染细胞分为MOCK组、NC组、高表达组和低表达组, 每组5个副孔, 分别检测[0(细胞贴壁时间)、1、2、3、4、5] d的各组孔内的吸光度. 根据检测出来的吸光度减去空白孔的结果, 绘制生长曲线.

1.2.3 Transwell小室迁移实验: 取六孔板中不同浓度二甲双胍(0、5、20) mM作用48 h的细胞, 使细胞分散成单个细胞. 冲池计数, 用基础培养基配制每组含有 2.5×10^4 个MDA-MB-231细胞的细胞悬液200 μL. 将细胞悬液加入上室, 标记好日期和分组, 在培养箱中培养24 h后, 取出小室, 放入含有4%多聚甲醛的孔中固定15 min后, 转移至含结晶紫染色液的孔中固定15 min, 切下小室基底膜, 拍照计数. 相对迁移率计算公式为: (二甲双胍处理组细胞数/空白对照组细胞数)×100%.

1.2.4 划痕实验: 取消化对数生长期的细胞, 收集细胞悬液, 按T-47-D细胞 5×10^5 个/孔, 铺入12孔板中, 并放入培养箱中待其贴壁. 镜下观察已贴壁的细胞, 待其分布均匀后划痕. 将培养基换成含浓度为(0、5、10、20) mM二甲双胍的2% FBS培养基, 作用48 h后, 换成不含二甲双胍的2% FBS培养基. 因T-47-D细胞迁移能力弱, 在加药作用后的(0、24、48、72、96) h拍照记录. 按照公式迁移闭合率 = (迁移距离/划痕距离)×100%, 以此反应细胞迁移能力.

1.2.5 凋亡实验: 收集二甲双胍不同浓度(0、5、10、20) mM作用48 h的细胞和相同条件下未被二甲双胍作用的细胞. 收集培养皿中原培养液, PBS洗两遍, 吸弃, 用胰酶消化液处理后, 吸弃, 加入收集的原培养液终止消化. 吹下贴壁细胞收集细胞悬液, 离心弃掉培养液, 加入PBS 1重悬细胞, 离心, 重复用PBS洗一遍. 转染后的细胞凋亡实验收集细胞步骤同上. 按照Buffer:APC:PI = 100:1:1比例配制处理组细胞所需的染料, 每管细胞50 μL, 对照组只需加入50 μL的Buffer. 重悬细胞, 轻轻吹打使其成单个, 4℃, 染色15 min. 每管加入150 μL的Buffer终止染色, 1 h内采取流式细胞检测, 统计分析凋亡率.

1.2.6 WB检测: 取对数生长期细胞(MDA-MB-231、T-47-D), 收集细胞悬液, 取一六孔板每孔加入2 mL培养液, 将细胞悬液加入孔内, MDA-MB-231细胞80 μL/孔, T-47-D细胞100 μL/孔, 放入培养箱内培养. 待六孔板细胞贴壁后, 给予二甲双胍处理48h, 分组为(0、5、10、20) mmol四个浓度组. 药物作用48h后收集细胞, 加入(40-60) μL裂解液, 混匀后加入细胞沉淀中, 重悬细胞. 置于冰上裂解15 min, 提取总蛋白备用. 4℃, 12500 rpm条件下离心处理15 min, 使用容量瓶转移上清液, 使用Bio-Rad蛋白分析试剂盒测定蛋白浓度. 使用聚丙烯酰胺凝胶(10%分离, 4%积层)电泳总蛋白, 再将其转移至聚偏二氟乙烯膜, 加封闭液稀释后室温摇床孵育1 h. 4℃冰箱过夜, 添加一抗、洗脱, 添加二抗(1:2000)孵育1 h. 使用化学发光法显影成像, 获得蛋白条带, 以GAPDH为内参照, 使用软件进行处理, 获得目标条带与参照条带的密度的比值.

1.2.7 实时定量PCR(real-time quantitative PCR, RT-PCR)检测细胞内miR-34a的表达量: Trizol法提取细胞总RNA、合成cDNA, 进行RT-PCR检测. miR-34a引物序列: 上游5'-CCCACATTCCTTCTTATCAACAG-3', 下游5'-TGGCAGTGTCTTAGCTGGTTGTG-3', 退火温度60℃. 内参照为U6. miR-34a相对表达量采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算, 其中 $\Delta\Delta Ct = \Delta Ct(\text{样本}) - \Delta Ct(\text{内参})$. 实验重复3次.

1.2.8 MDA-MB-231细胞的转染并建立稳定细胞株: 取消化对数生长期的MDA-MB-231细胞, PBS洗两遍, 吸弃, 经胰酶消化液处理后, 吸弃, 加入培养液终止消化. 吹下贴壁细胞收集细胞悬液, 均匀铺入6孔板中, 镜下观察贴壁后的密度, 达70%-80%, 且细胞分布均匀后开始转染. 取6个EP管, 每管加入100 μL DMED基础培养基, 再取其中3管加入4 μL lipofectamin 2000试剂, 另外3管分别加入pre-miR-34a, anti-miR-34a和NC质粒, 各4 μL, 混匀后, 静置5 min. 将静置后的lipofectamin 2000

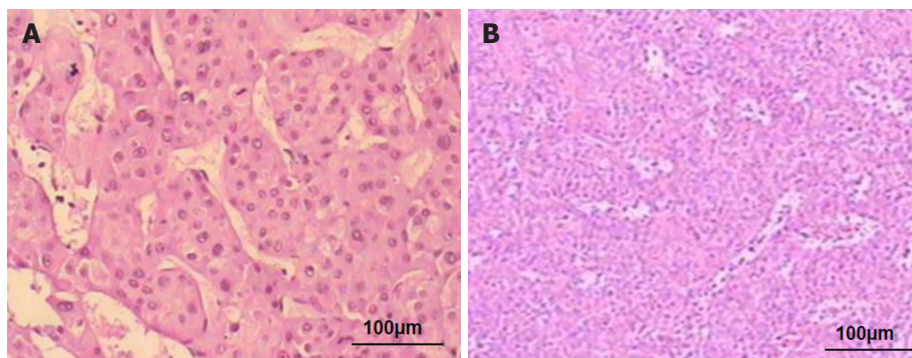


图1 肝脏、脾脏转移HE染色. A: 肝脏染色(100×); B: 脾脏染色(100×).

试剂与质粒混合, 室温静置20 min, 使其成为DNA/lipofectamin 2000复合物. 将6孔板内培养基换成无血清DMEM基础培养基, 每孔1 mL, 将上述混合液加入对应孔中, 混合均匀后放入培养箱中. 6 h后弃掉六孔板中培养基, 换成含10% FBS完全培养基, 继续培养. 转染后24 h, 荧光显微镜下拍照, 观察转染效率. 通过脂质体转染的方式在乳腺癌MDA-MB-231细胞中构建过表达和低表达miR-34a的细胞株, 分为4组: 过表达miR-34a组(Pre-miR-34a)、低表达miR-34a组(miR-34a inhibitor)、无义序列组(NC)和未处理组(MOCK).

1.3 动物实验

1.3.1 实验动物来源: 6-8周龄正常成年TA2雌鼠60只, 体重(22-25) g, 清洁级, 购自购自重庆医科大学实验动物中心.

1.3.2 TA2小鼠肝脾高转移乳腺癌移植瘤模型的制备: 在无菌环境下, 剪碎高肝脾转移的TA2小鼠乳腺癌组织, 钼网中研磨, 加入生理盐水将瘤细胞浓度稀释至 $1 \times 10^5/\text{mL}$ 时接种于小鼠的鼠蹊部, 0.2 mL/只.

1.3.3 动物分组、给药及标本的收集: 将小鼠随机分为实验组与对照组, 每组各20只. 接种肿瘤后第4 d开始给药, 根据药物处理浓度不同依次分为对照组(0.9%生理盐水)、低剂量组(二甲双胍处理浓度为125 mg/kg)、高剂量组(二甲双胍处理浓度为250 mg/kg), 两天一次, 腹腔注射给药, 分笼饲养, 确保饲养环境一致, 经过人与动物药量换算, 其中低剂量为二甲双胍正常使用剂, 每6 d测一次瘤体积, 用游标卡测量肿瘤的长径(a)与短径(b), 根据公式: $V = (a \times b^2)/2$ 计算瘤体体积, 并绘制呈瘤生长曲线. 接种肿瘤后18 d、30 d, 用颈椎脱臼法各处死10只小鼠, 收集小鼠移植瘤、肝和脾组织, 新鲜组织用于提取RNA, 剩余组织采用10%福尔马林固定, 石蜡包埋, 常规切片, 用于苏木素-伊红(HE)染色, 见图1. 实验后期部分小鼠因肝脾转移而死亡, 最终收集到的标本为MET250组18例、MET125组17例、对照组16例.

1.3.4 HE染色法检测肝脾转移: HE染色, 显微镜下观察肿瘤组织坏死、转移情况, 统计小鼠肝、脾转移例数.

1.3.5 RT-PCR探针法检测瘤组织中miR-34a的表达量: 将解冻好的肿瘤组织用匀浆机破碎, 每管加入Trizol 1 mL, 剩余步骤与上述提取细胞总RNA中步骤相同.

1.3.6 Western bolt法检测肿瘤组织中E-cadherin、Vimentin蛋白的表达量: 将肿瘤组织用匀浆机破碎, 其余步骤同上述提取细胞总蛋白步骤相同.

统计学处理 本次研究所得数据使用SPSS 19.0统计学软件分析, 计量资料用(mean±SD)表示, 采用独立样本t检验, 计数资料用[n(%)]表示, 采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 表示有统计学意义.

2 结果

2.1 二甲双胍对MDA-MB-231和T-47-D细胞增殖、迁移及侵袭的影响 根据二甲双胍的药代动力学设定作用浓度和作用时间. 二甲双胍(2.5、5、10、15、20) mM对MDA-MB-231和T-47-D细胞的增殖均有明显的抑制作用, 且具有浓度与时间的依赖性(见图2A). 最后选择二甲双胍作用时间为48 h, 作用浓度为(5、10和20) mM作为后续实验的时间及剂量. 因MDA-MB-231细胞易贴壁, 迁移侵袭能力强, 故采取Transwell小室实验检测其迁移侵袭能力. 而T-47-D细胞难贴壁且迁移能力弱, 因而采取划痕实验检测其迁移能力. 在浓度为(5、10和20) mM的二甲双胍作用48 h后, MDA-MB-231细胞的迁移和侵袭能力得以明显抑制, 且抑制作用呈浓度依赖性($P < 0.05$, 见图2B). 随着二甲双胍作用浓度的增加, T-47-D细胞的迁移能力逐渐减弱($P < 0.05$, 见图2C).

2.2 二甲双胍对乳腺癌细胞中E-cadherin、Vimentin蛋白及miR-34a表达量的影响 二甲双胍能够明显促进E-cadherin蛋白表达, 抑制Vimentin蛋白表达($P < 0.05$). 且在作用浓度为20 mM时对MDA-MB-231细胞的蛋白调控作用最明显($P < 0.05$, 见图3A). 且随着二甲双胍作用浓度的增加, MDA-MB-231细胞和T-47-D细胞内miR-34a的表

表 1 实验组与对照组小鼠肝、脾转移情况[n(%)]

组别	例数	肝脏		χ^2	P值	脾脏		χ^2	P值
		Transfer	Not transfer			Transfer	Not transfer		
MET250 group	18	5(27.78)	13(72.22)	15.190	0.001	14(77.78)	4(22.22)	2.941	0.230
MET125 group	17	9(47.06)	8(52.94)			15(88.24)	2(11.76)		
Control group	16	15(93.75)	1(6.25)			15(93.75)	1(6.25)		

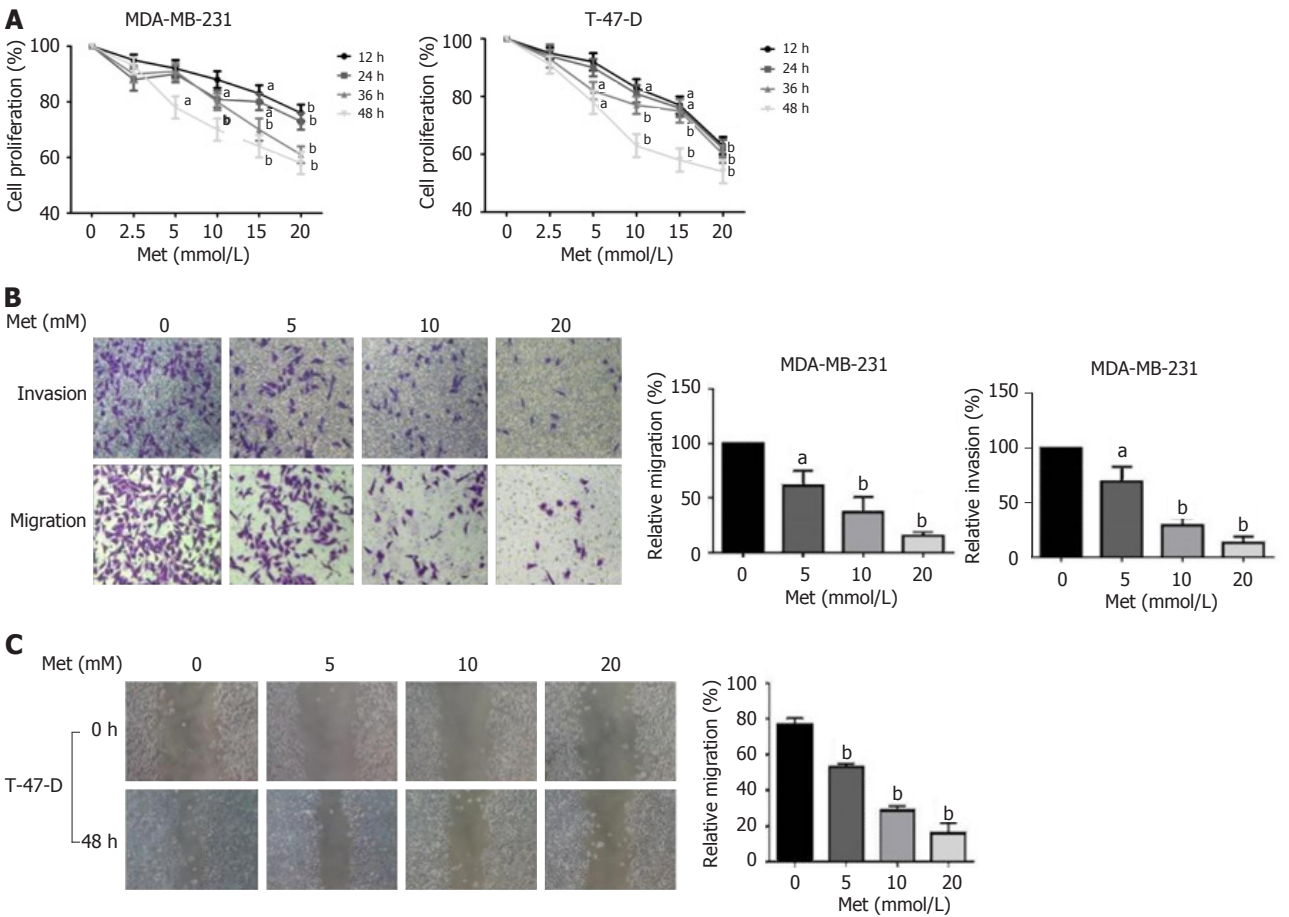


图 2 二甲双胍对MDA-MB-231和T-47-D细胞的增殖、迁移及侵袭的影响。A: 细胞增殖图; B: 细胞迁移情况图; C: 细胞划痕情况图。与0 mM组比较, ^a $P<0.01$, ^b $P<0.001$ 。

达量随之升高($P<0.05$, 见图3B)。

2.3 miR-34a对MDA-MB-231细胞增殖、迁移及侵袭的影响及二甲双胍对其干预作用 通过脂质体转染的方式在乳腺癌MDA-MB-231细胞中构建低表达miR-34a的细胞株,在质粒转染24 h后,在荧光显微镜下检测细胞的转染效率(图4A)后,观察其对乳腺癌细胞增殖、迁移及侵袭的影响。相较于NC,转染Pre-miR-34a后,细胞中miR-34a表达增加($P<0.05$),转染质粒miR-34a inhibitor后,细胞中miR-34a表达下降($P<0.05$, 见图4B)。相较于NC组,高表达miR-34a组细胞生长最慢,低表达miR-34a组生长最快,从第3 d开始差异存在统计学意义($P<0.05$, 见图4C)。而高表达组迁移和侵袭至下室的细胞数明显减少($P<0.05$),

低表达组则明显增加($P<0.05$)(见图4D和E)。

相较于未加药低表达株,将浓度为10 mM的二甲双胍作用于miR-34a低表达的细胞株48 h后,miR-34a低表达的细胞株中miR-34a的含量明显升高($P<0.05$, 见图4B)。而经二甲双胍处理后的低表达组细胞增殖率及迁移侵袭至下室的细胞数介于两者之间($P<0.05$, 见图4D和E)。

2.4 miR-34a对MDA-MB-231细胞中E-cadherin、Vimentin蛋白表达的变化及二甲双胍对其干预作用 高表达miR-34a细胞株中E-cadherin蛋白表达量增多、Vimentin蛋白表达量下降,低表达miR-34a细胞株中E-cadherin蛋白表达量降低、Vimentin蛋白表达量增加,而经二甲双胍10 mM作用于低表达细胞之后,E-cadherin

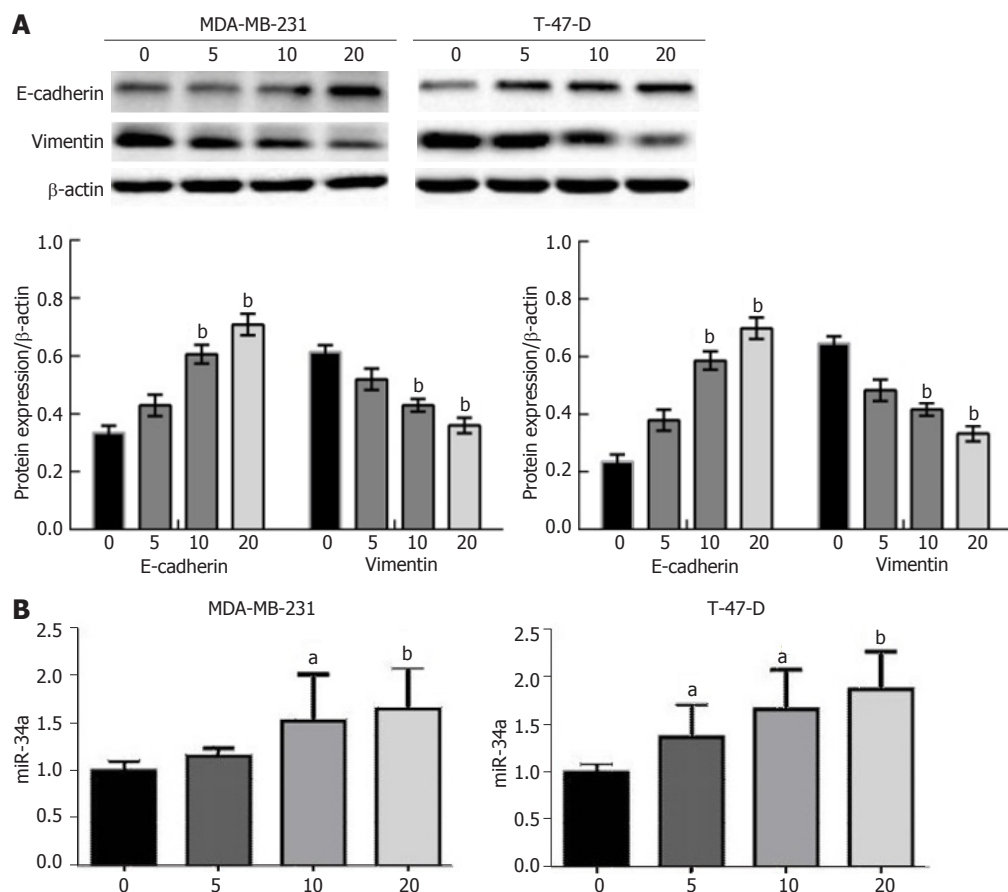


图3 二甲双胍对乳腺癌细胞中E-钙粘蛋白、波形蛋白及miR-34a表达量的影响。A: E-cadherin、Vimentin蛋白的表达; B: miR-34a的表达。与0 mM组比较, $^aP<0.05$, $^bP<0.01$ 。

蛋白表达量在低表达细胞基础上有所增加, Vimentin蛋白表达量则有所降低($P<0.05$, 见图5)。

2.5 二甲双胍对TA2小鼠乳腺肿瘤的生长及肝脾转移的抑制作用 在给予二甲双胍处理后, 处死小鼠, 剥离瘤组织, 并称量瘤体肿瘤, 二甲双胍治疗组瘤体肿瘤明显低于对照组($P<0.05$, 见图6A)。HE染色后显微镜下观察发现, 实验组肿瘤细胞变性坏死面积为10%-30%, 明显高于对照组。对照组小鼠肝、脾转移率均为93.75%(见图6B)。MET125组小鼠肝转移率为47.06%、脾转移率为88.24%。MET250组小鼠肝转移率为27.78%、脾转移率为77.78%。实验组与对照组肝转移率差异有统计学意义($P<0.05$), 而脾转移率差异无统计学意义(见表1)。同时, 在实验组肿瘤组织中miR-34a的表达高于对照组($P<0.05$, 见图6C)。肿瘤组织中E-cadherin蛋白表达量增多($P<0.05$)、Vimentin蛋白表达量下降($P<0.05$, 见图6D), 与体外细胞水平检测结果一致。

3 讨论

90%左右的乳腺癌导致的死亡伴随复发和转移, 其中远处转移以及肝转移最常见^[8,9]。研究发现, 二甲双胍在多种癌症中被证实有抑癌作用。李仁锋等^[10]发现, 二甲双

胍可通过抑制缺氧诱导因子-1 α /血管内皮生长因子途径抑制低氧诱导胆囊癌GBC-SD细胞转移。徐萍等^[11]的研究表明, 二甲双胍可通过激活PTEN的表达, 抑制磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白通路, 而抑制人胰腺癌Panc-1细胞的增殖能力, 引起G2/M细胞周期阻滞, 同时诱导胰腺癌细胞的凋亡。本研究结果显示, 二甲双胍可以抑制乳腺癌MDA-MB-231与T-47-D细胞的增殖、迁移侵袭能力, 说明二甲双胍具有抗癌作用, 与上述结论相符合。但二甲双胍的抗癌作用机制目前尚未清楚。既往研究认为二甲双胍抗癌作用是通过激活磷酸腺苷活化的蛋白激酶/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白通路, 抑制抗炎通路核因子激活的B细胞 κ -轻链增强复合物、影响细胞周期和凋亡以及阻碍肿瘤内血管生成等多个通路来实现的^[12]。而随着临床的深入研究, 越来越多证据表明miRNA的表达在其中发挥了重要作用^[13]。

miR-34a是一类广泛存在于肺以外组织中, 且高度保守的miRNA。研究显示, miR-34a在子宫内膜癌、乳腺癌、肝癌、结直肠癌等多种恶性肿瘤组织中呈低表达^[14]。李颖等^[15]证实, 微小miR-34a与肝癌组织临床分期及恶性程度存在密切关联。王传卓等^[16]证实, miR-34a可对人结肠癌SW480细胞的增殖、迁移产生明显抑制作

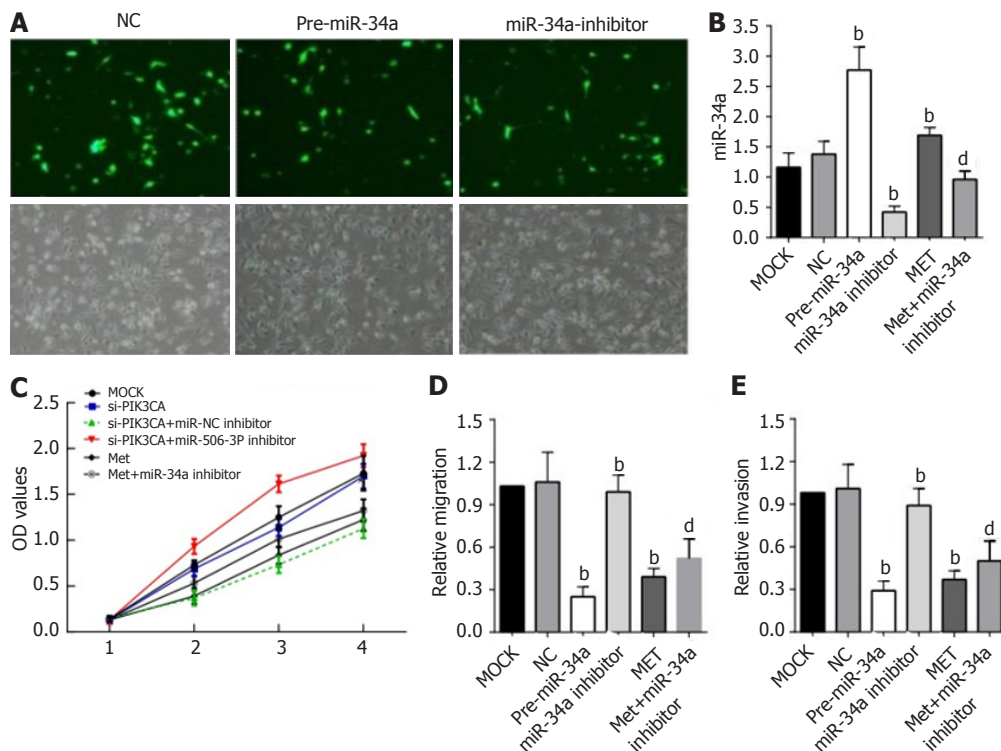


图 4 miR-34a对MDA-MB-231细胞增殖、迁移及侵袭的影响及二甲双胍对其干预作用. A: 采取荧光显微镜观察绿色荧光蛋白的表达判断质粒在细胞中转染效率(100×); B: 脂质体转染后细胞中miR-34a的表达; C: miR-34a抑制MDA-MB-231细胞的增殖能力, 二甲双胍可逆转miR-34a低表达对细胞增殖能力的影响; D和E: miR-34a抑制MDA-MB-231细胞的迁移和侵袭能力, 二甲双胍可逆转miR-34a低表达对细胞迁移和侵袭能力的影响. 与MOCK及NC组比较, ^b $P<0.01$; 与miR-34a inhibitor组及Met组相比, ^d $P<0.01$.

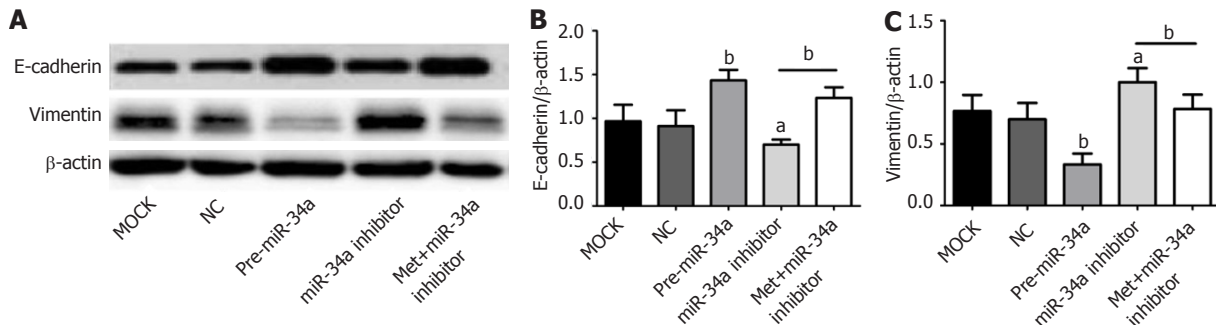


图 5 miR-34a对MDA-MB-231细胞中E-cadherin、Vimentin蛋白表达的变化及二甲双胍对其干预作用. A: 蛋白免疫印迹法检测E-cadherin、Vimentin蛋白表达; B: E-cadherin蛋白表达的变化比较; C: Vimentin蛋白表达的变化比较. ^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$.

用, 且可诱导细胞凋亡, 抑制裸鼠皮下移植瘤生长. 李梅等^[17]研究证实, 过表达miR-34a可对食管癌细胞的增殖发挥抑制作用, 且可促进其凋亡. 上述研究均证明, miR-34a发挥着抑癌基因的作用. 本研究中通过体外生物学功能实验, 应用CCK8法、划痕实验及Transwell侵袭实验证实, miR-34a对MDA-MB-231细胞的增殖、迁移和侵袭具有显著的抑制作用, 通过干扰MDA-MB-231细胞中miR-34a的表达可以促进以上生物学功能. 而对miR-34a低表达的细胞株给予二甲双胍作用后, 相较于未加药的细胞株, 细胞中miR-34a的含量有所增加, 生物学功能被抑制. 证明了miR-34a对乳腺癌细胞生物学功能的抑

制作用, 且二甲双胍能够增加乳腺癌细胞和肿瘤组织中miR-34a的表达, 并验证了miR-34a参与二甲双胍的抗癌作用. 本研究通过建立TA2小鼠肝脾高转移乳腺癌移植瘤模型发现, 实验组肿瘤体积明显小于对照组, 实验组的肝脏转移率显著低于对照组, 且镜下实验组脾脏转移灶面积小, 而对照组脾脏转移灶呈片状分布, 说明二甲双胍可以抑制乳腺癌模型小鼠肿瘤的生长, 且能够明显抑制TA2小鼠乳腺癌肝脾转移.

EMT主要是指具有极性的上皮细胞在特定环境下丧失上皮特性, 转化为移动、侵袭、抗凋亡能力更强的间质细胞特性的生物学现象, 是肿瘤细胞发生侵袭和转

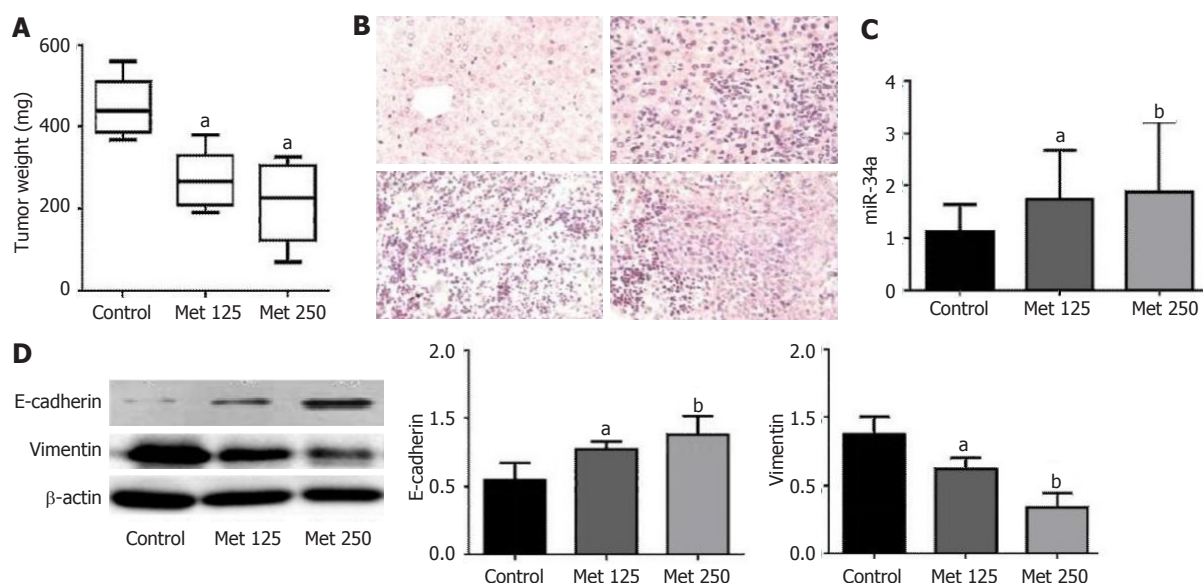


图 6 二甲双胍对 TA2小鼠乳腺癌生长的抑制作用. A: 小鼠乳腺癌肿瘤体积比较; B: 实验组与对照组小鼠肝、脾转移情况(HE×100); C: 肿瘤组织中miR-34a的表达量; D: 肿瘤组织中E-cadherin和Vimentin蛋白的表达量. 其中Control组16只, Met125组17只, MET250组18只. ^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$.

移过程的重要的生物学行为^[18,19]. Vimentin是一种III型中间丝蛋白, EMT期间, Vimentin的表达上调. 癌细胞在转移过程中常出现EMT等特征, 而Vimentin蛋白会通过改变细胞形状和运动来促成EMT. 从分子生物学角度出发, miR-34a能够通过抑制Vimentin表达, 影响肿瘤的EMT, 主要表现为上皮细胞标志物E-cadherin表达下调, 间质细胞标志物Vimentin表达上调. 最新研究发现^[20], miR-34a参与调控乳腺癌、膀胱癌、卵巢癌等EMT过程从而影响肿瘤的侵袭转移. 本研究利用生物学软件进行miR-34a的靶基因预测发现, E-cadherin与Vimentin是miR-34a直接的作用靶点, 进一步经Western Blot实验证明, miR-34a可以促进MDA-MB-231细胞中E-cadherin蛋白表达、抑制Vimentin蛋白表达.

4 结论

本研究存在一定的不足, 因在细胞实验中已进行了相应的通路调节的演绎, 在动物实验中更多的关注了在二甲双胍不同剂量中对相关基因蛋白表达的影响, 未对上调miR-34a是Met的作用机制这一考量进行进一步的论证, 我们拟在下一步的研究中开展进一步的观察. 综上所述, 二甲双胍可能通过miR-34a抑制乳腺癌MDA-MB-231细胞的增殖、侵袭和迁移能力, 并能抑制小鼠乳腺癌肝脾的转移, 其机制可能通过上调肿瘤组织中miR-34a的水平, 影响E-cadherin和Vimentin的表达来实现的. 二甲双胍是临床成熟用药, 且不良反应少, 此研究为二甲双胍抑瘤作用提供了实验依据.

文章亮点

实验背景

乳腺癌发病率攀升且趋于年轻化, 远处转移尤其是肝转移严重影响患者预后, 成为治疗难题. 二甲双胍虽展现抗癌潜力, 但机制不明, 而miR-34a作为抑癌微小核糖核酸, 与肿瘤生长和转移调控相关, 在此背景下开展本研究.

实验动机

鉴于乳腺癌的严峻现状及二甲双胍抗癌机制的未知, 为探寻有效治疗乳腺癌的方法, 深入研究二甲双胍与miR-34a在乳腺癌中的关联, 为二甲双胍的抑瘤作用提供关键实验依据, 极具紧迫性和必要性.

实验目标

本研究的主要目标是探讨二甲双胍通过调控miR-34a对乳腺癌细胞增殖、迁移和侵袭能力的影响, 并进一步研究其对乳腺癌肝转移的抑制作用. 通过细胞实验和动物模型实验, 验证二甲双胍是否通过上调miR-34a的表达来抑制乳腺癌细胞的生物学功能, 并探讨其潜在的分子机制.

实验方法

本研究采用体外细胞实验和体内动物模型实验相结合的方法. 首先, 通过脂质体转染技术构建miR-34a过表达和阴性对照(NC)细胞株, 利用实时定量PCR检测miR-34a

的表达水平. 随后, 使用不同浓度的二甲双胍处理乳腺癌MDA-MB-231和T-47-D细胞, 通过细胞计数套件-8实验、划痕实验和Transwell小室实验分别评估细胞的增殖、迁移和侵袭能力. 此外, 通过Western Blot检测上皮钙黏蛋白(E-cadherin)和强化波形蛋白(Vimentin)的表达变化. 在动物实验中, 建立TA2小鼠乳腺癌肝脾转移模型, 观察二甲双胍对肿瘤生长和转移的影响.

实验结果

二甲双胍抑制乳腺癌细胞增殖、迁移和侵袭, 促进E-cadherin蛋白表达, 抑制Vimentin蛋白表达, 提升miR-34a表达量; 转染影响miR-34a表达进而改变细胞生长和转移能力, 二甲双胍能干预低表达株中miR-34a含量及细胞生物学行为; 动物实验中, 二甲双胍抑制小鼠乳腺癌肿瘤生长和肝转移, 改变相关基因和蛋白表达.

实验结论

二甲双胍可能通过上调miR-34a水平, 影响E-cadherin和Vimentin表达, 抑制乳腺癌MDA-MB-231细胞的增殖、侵袭和迁移能力, 以及小鼠乳腺癌肝脾的转移, 为二甲双胍用于乳腺癌治疗提供了有力实验依据.

展望前景

本研究为二甲双胍在乳腺癌治疗中的应用提供了新的视角. 未来的研究可以进一步探索二甲双胍与miR-34a之间的相互作用机制, 并评估其在临床治疗中的潜在应用价值. 此外, 结合其他抗癌药物的联合治疗方案, 有望进一步提高乳腺癌的治疗效果, 改善患者的预后.

5 参考文献

- 1 Katsura C, Ogunmwoyi I, Kankam HK, Saha S. Breast cancer: presentation, investigation and management. *Br J Hosp Med (Lond)* 2022; 83: 1-7 [PMID: 35243878 DOI: 10.12968/hmed.2021.0459.Epub]
- 2 Wilkinson L, Gathani T. Understanding breast cancer as a global health concern. *Br J Radiol* 2022; 95: 20211033 [PMID: 34905391 DOI: 10.1259/bjr.20211033]
- 3 LaMoia TE, Shulman GI. Cellular and Molecular Mechanisms of Metformin Action. *Endocr Rev* 2021; 42: 77-96 [PMID: 32897388 DOI: 10.1210/edrv/bnaa023]
- 4 Bashraheel SS, Kheraldine H, Khalaf S, Moustafa AA. Metformin and HER2-positive breast cancer: Mechanisms and therapeutic implications. *Biomed Pharmacother* 2023; 162: 114676 [PMID: 37037091 DOI: 10.1016/j.biopha.2023.114676]
- 5 Pernicova I, Korbonsits M. Metformin—mode of action and clinical implications for diabetes and cancer. *Nat Rev Endocrinol* 2014; 10: 143-156 [PMID: 24393785 DOI: 10.1038/nrendo.2013.256]

- 6 汤轶, 孙晓红. 二甲双胍对宫颈癌Hela细胞Twist及E-cadherin表达的影响及机制. *山东医药* 2016; 56: 31-33 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2016.09.011]
- 7 Li S, Wei X, He J, Cao Q, Du D, Zhan X, Zeng Y, Yuan S, Sun L. The comprehensive landscape of miR-34a in cancer research. *Cancer Metastasis Rev* 2021; 40: 925-948 [PMID: 33959850 DOI: 10.1007/s10555-021-09973-3]
- 8 Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 87-108 [PMID: 25651787 DOI: 10.3322/caac.21262]
- 9 Reynolds IS, Cromwell PM, Walshe JM, Crown J, Maguire D, Geoghegan J, Swan N, Hoti E. Hepatic resection for breast cancer related liver metastases: A single institution experience. *Scand J Surg* 2022; 111: 14574969221088685 [PMID: 35322733 DOI: 10.1177/14574969221088685]
- 10 李仁锋, 叶健文, 齐蕾, 陆旭, 周闯, 赵龙栓, 翟文龙. 低氧诱导因子-1 α 在胆囊癌组织中的表达及其在二甲双胍抑制胆囊癌转移中的作用. *中华肝胆外科杂志* 2017; 23: 383-388 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2017.06.007]
- 11 徐萍, 蒋小猛, 葛璐, 黄红梅, 周朦, 张允历, 徐岷. 二甲双胍对人胰腺癌细胞增殖、细胞周期和凋亡的影响及机制. *中国现代医学杂志* 2018; 28: 1-5 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.01.001]
- 12 Chomanicova N, Gazova A, Adamickova A, Valaskova S, Kyselovic J. The role of AMPK/mTOR signaling pathway in anticancer activity of metformin. *Physiol Res* 2021; 70: 501-508 [PMID: 34062070 DOI: 10.33549/physiolres.934618]
- 13 Zhang S, Zhang R, Qiao P, Ma X, Lu R, Wang F, Li C, E L, Liu H. Metformin-Induced MicroRNA-34a-3p Downregulation Alleviates Senescence in Human Dental Pulp Stem Cells by Targeting CAB39 through the AMPK/mTOR Signaling Pathway. *Stem Cells Int* 2021; 2021: 6616240 [PMID: 33505470 DOI: 10.1155/2021/6616240]
- 14 Liu C, Rokavec M, Huang Z, Hermeking H. Curcumin activates a ROS/KEAP1/NRF2/miR-34a/b/c cascade to suppress colorectal cancer metastasis. *Cell Death Differ* 2023; 30: 1771-1785 [PMID: 37210578 DOI: 10.1038/s41418-023-01178-1]
- 15 李颖, 卢忠心, 刘水逸, 孔晓宇, 汤贝贝, 魏礼清. 微小RNA-34a在肝癌组织的表达及其临床意义. *中华实验外科杂志* 2016; 33: 2759-2760 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-9030.2016.12.042]
- 16 王传卓, 辛鹤, 刘波, 刘兆玉. miR-34a对人结肠癌SW480细胞增殖、凋亡、细胞周期及皮下移植瘤生长的影响. *实用医学杂志* 2018; 34: 2648-2652 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2018.16.005]
- 17 李梅, 朱建波, 姬玉, 吴菲, 杨兰, 李锋. microRNA-34a对食管鳞癌细胞增殖、凋亡的影响. *现代临床医学* 2018; 44: 89-92 [DOI: 10.11851/j.issn.1673-1557.2018.02.003]
- 18 Gundamaraju R, Lu W, Paul MK, Jha NK, Gupta PK, Ojha S, Chattopadhyay I, Rao PV, Ghavami S. Autophagy and EMT in cancer and metastasis: Who controls whom? *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2022; 1868: 166431 [PMID: 35533903 DOI: 10.1016/j.bbdis.2022.166431]
- 19 Lampropoulou DI, Papadimitriou M, Papadimitriou C, Filippou D, Kourlaba G, Aravantinos G, Gazouli M. The Role of EMT-Related lncRNAs in Ovarian Cancer. *Int J Mol Sci* 2023; 24 [PMID: 37373222 DOI: 10.3390/ijms241210079]
- 20 Rhim AD, Mirek ET, Aiello NM, Maitra A, Bailey JM, McAllister F, Reichert M, Beatty GL, Rustgi AK, Vonderheide RH, Leach SD, Stanger BZ. EMT and dissemination precede pancreatic tumor formation. *Cell* 2012; 148: 349-361 [PMID: 22265420 DOI: 10.1016/j.cell.2011.11.025]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



胃复春治疗结直肠癌作用机制的网络药理学研究及分子对接

杨 依, 赵婷婷, 刘志红

杨依, 赵婷婷, 刘志红, 德清县人民医院 浙江省湖州市 313299

赵婷婷, 硕士在读, 主治医师, 研究方向为消化系统疾病及药物临床试验.

基金项目: 浙江省医学会临床医学科专项基金项目, No. 2023ZYC-B30.

作者贡献分布: 杨依与赵婷婷对此文所作贡献两均等; 此课题由杨依、赵婷婷、刘志红设计; 研究过程由杨依、赵婷婷、刘志红操作完成; 数据库挖掘由杨依提供; 数据分析由赵婷婷完成; 本论文写作由杨依、赵婷婷及刘志红完成.

通讯作者: 赵婷婷, 本科, 主治医师, 313200, 湖州市德清县武康镇英溪北路120号, 德清县人民医院消化内科. 280807266@qq.com

收稿日期: 2025-02-25

修回日期: 2025-03-19

接受日期: 2025-03-25

在线出版日期: 2025-03-28

Network pharmacology and molecular docking analysis of mechanism of action of Weifuchun in treatment of colorectal cancer

Yi Yang, Ting-Ting Zhao, Zhi-Hong Liu

Yi Yang, Ting-Ting Zhao, Zhi-Hong Liu, Department of Gastroenterology, Deqing County People's Hospital, Huzhou 313299, Zhejiang Province, China

Supported by: Clinical Medical Research Special Fund Project of Zhejiang Medical Association, No. 2023ZYC-B30.

Corresponding author: Ting-Ting Zhao, Bachelor's Degree, Attending Physician, Department of Gastroenterology, Deqing County People's Hospital, No. 120 Yingxi North Road, Wukang Town, Deqing County, Huzhou 313299, Zhejiang Province, China. 280807266@qq.com

Received: 2025-02-25

Revised: 2025-03-19

Accepted: 2025-03-25

Published online: 2025-03-28

Abstract BACKGROUND

This study employed network pharmacology and molecular docking to explore the mechanism of Weifuchun capsules in treating colorectal cancer. We hypothesized that active components in Weifuchun (chrysosplenol D, oleanolic acid, and nobletin) regulate core targets like SRC, AKT1, and TP53, affecting pathways such as lipid metabolism and neuroactive ligand-receptor interactions, thereby exerting anti-tumor effects.

AIM

To analyze the mechanisms of Weifuchun capsules in the treatment of colorectal cancer.

METHODS

To identify the key components and their potential targets of Weifuchun capsule, the Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database (TCMSP) and Swiss Target Prediction database were utilized, along with the existing academic literature. Targets related to colorectal cancer were collected from databases including GeneCards, DisGeNET, DrugBank, TTD, and PharmGKB. The component-target-disease interaction network was constructed using Cytoscape software. The study also involved the establishment and analysis of protein-protein interaction networks (PPI), as well as Gene Ontology (GO) functional and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analyses conducted *via* Metascape. Molecular docking of active components and targets was performed using Pymol 2.4.0, and the results were visualized.

RESULTS

A total of 38 active components and 647 potential targets were identified, with 545 shared targets between the active components and the disease. PPI networks were constructed

at primary, secondary, and tertiary levels, as well as for core targets, identifying key targets such as SRC, AKT1, and TP53. GO functional enrichment analysis covered multiple categories, while KEGG pathway enrichment analysis primarily involved lipid metabolism and atherosclerosis, as well as neuroactive ligand-receptor interactions. Molecular docking results demonstrated high binding affinity between the active components and the core targets.

CONCLUSION

Weifuchun capsules exert potential therapeutic effects on colorectal cancer through active components such as chrysosplenol D, oleanolic acid, nobiletin, and ursolic acid. These components target key proteins including SRC, AKT1, and TP53, and modulate processes such as lipid metabolism and atherosclerosis, as well as neuroactive ligand-receptor interactions.

© The Author(s) 2025. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Weifuchun; Colorectal cancer; Network pharmacology

Citation: Yang Y, Zhao TT, Liu ZH. Network pharmacology and molecular docking analysis of mechanism of Weifuchun in treatment of colorectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2025; 33(3): 225-234

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v33/i3/225.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v33.i3.225>

摘要

背景

本研究基于网络药理学和分子对接技术, 探讨胃复春胶囊治疗结直肠癌的作用机制. 研究假设胃复春中的活性成分(如猫眼草酚D、齐墩果酸、川陈皮素等)通过调控SRC、AKT1、TP53等核心靶点, 影响脂质代谢、神经活性配体与受体的相互作用等通路, 从而发挥抗肿瘤作用.

目的

本研究旨在分析胃复春胶囊对结直肠癌的治疗机制.

方法

利用中药系统药理学数据库(TCMSP)、Swiss Target Prediction数据库等工具, 以及参考现有学术成果, 选取胃复春胶囊中的关键成分及其潜在作用目标. 利用Gene Cards、DisGeNET、Drug Bank、TTD及PharmGkb等数据库搜集与结直肠癌相关的目标信息, 并运用Cytoscape软件建立成分-靶点-疾病的交互网络. 研究还包括建立和分析蛋白质间相互作用网络(protein-protein interaction networks, PPI), 以及通过Metascape进行基因本体分析(Gene Ontology, GO)及京都基因与基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of

Genes and Genomes, KEGG)通路富集分析. 使用Pymol 2.4.0对有效活性成分和靶点进行分子对接, 并将其可视化.

结果

识别出38种活性成分和647个潜在靶点, 其中活性成分与疾病靶点共有545个. 构建了一至三级及核心目标的PPI网络, 识别核心靶点包括SRC、AKT1、TP53等. GO功能富集分析涵盖了多个条目, KEGG通路富集分析主要涉及血脂与动脉粥样硬化、神经活性配体与受体的相互作用等. 分子对接结果显示, 这些活性成分与核心靶点之间存在高亲和力.

结论

胃复春胶囊通过猫眼草酚D(chrysosplenol D)、齐墩果酸(oleanolic acid)、川陈皮素(nobiletin)、熊果酸(ursolic acid)等活性成分, 针对SRC, AKT1, TP53等靶点, 通过调控血脂与动脉粥样硬化、神经活性配体与受体的相互作用等机制, 对结直肠癌具有潜在治疗作用.

© The Author(s) 2025. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胃复春; 结直肠癌; 网络药理学

核心提要: 本研究通过网络药理学和分子对接技术, 揭示了胃复春胶囊治疗结直肠癌的多靶点、多通路作用机制. 研究发现, 胃复春中的猫眼草酚D、齐墩果酸、川陈皮素等活性成分, 通过调控SRC、AKT1、TP53等核心靶点, 影响脂质代谢、神经活性配体-受体相互作用等关键通路, 发挥抗肿瘤作用. 分子对接证实了活性成分与靶点的高亲和力, 为胃复春在结直肠癌治疗中的应用提供了理论依据.

文献来源: 杨依, 赵婷婷, 刘志红. 胃复春治疗结直肠癌作用机制的网络药理学研究及分子对接. *世界华人消化杂志* 2025; 33(3): 225-234

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v33/i3/225.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v33.i3.225>

0 引言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是全球范围内最常见的消化道恶性肿瘤之一, 其发病率和死亡率在近年来持续上升^[1]. 流行病学研究显示, 结直肠癌的发生与遗传因素、饮食习惯、生活方式以及环境因素密切相关. 随着人口老龄化和生活方式的变化, 结直肠癌的患病人数预计将进一步增加. 在传统中医药领域, 胃复春作为一种中药复方, 已被广泛用于治疗多种胃部疾病, 如胃溃疡、慢性胃炎、抗幽门螺杆菌等^[2]. 近年来, 科研人员开始关注胃复春在抗胃肠道肿瘤领域的潜在应用, 结直肠

癌作为下消化道肿瘤与胃癌的治疗具有多种重叠治疗的靶点. 胃复春含有多种生物活性成分, 如猫眼草酚D和槲皮素, 这些成分被认为可以通过影响细胞周期、抑制炎症反应、调节免疫系统等多种机制, 对消化道肿瘤细胞产生抑制作用^[3]. 目前, 关于胃复春治疗结直肠癌的研究还处于初步阶段, 研究主要集中在其活性成分的筛选、作用机制的探索以及临床应用的可能性. 通过现代药理学方法, 结合传统中医理论, 并评估其作为辅助治疗手段的有效性和安全性. 从现有研究结果看, 胃复春有望成为结直肠癌综合治疗策略中的一个重要组成部分. 为此, 本研究采用网络药理学和分子对接技术预测胃复春胶囊治疗结直肠癌的活性靶点、信号通路及分子基础, 探讨其治疗结直肠癌的作用机制, 为其临床使用和深入开发提供理论支持.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 胃复春活性成分及其作用靶点的获得: 通过访问中药系统药理学数据库及分析平台(TCMSP, <http://tcmsp.com/tcmssp.php/>), 对人参和枳壳这两种传统中药中的化学成分进行了详细查询. 选取标准为口服生物利用度(OB)不低于30%, 以及类药性(DL)不低于0.18, 以此标准筛选出了有效的化合物及其相应的作用目标. 此外, 参考香茶菜相关文献进行活性成分补充^[3-5]. 接下来, 利用Swiss Target Prediction数据库(<http://www.swisstargetprediction.ch/>)进一步预测了这些文献中提及的活性化合物可能的作用目标, 并排除了重复的目标. 最后, 通过Uniprot数据库(<http://www.Uniprot.org/>)完成了对这些作用目标的基因名称的转换.

1.1.2 结直肠癌相关靶点的获得: 通过Gene Cards数据库(<https://www.genecards.org/>), DisGeNET数据库(<https://www.disgenet.org/>), Drug Bank数据库(<https://go.drugbank.com/>), TTD数据库(<https://db.idrblab.net/ttd/>)和PharmGkb数据库(<https://www.pharmgkb.org/>)检索结直肠癌的相关靶点, 以关键词“colorectal cancer”进行检索, 获得结直肠癌的潜在作用靶点, 合并检索结果后删除重复值, 即结直肠癌相关靶点.

1.2 方法

1.2.1 胃复春-结直肠癌交集靶点获取: 将胃复春中活性成分的靶点和结直肠癌的靶点取交集共靶点, 导入R 4.3.1软件制作Venn图, 得到胃复春-结直肠癌的交集靶点.

1.2.2 药物-成分-疾病-靶点网络图: 导入药物的关键活性分子、潜在作用靶点、相关疾病名称以及药物与疾病交叉作用的目标到Cytoscape 3.10.1软件, 以此建立

一个复杂的“药物-成分-疾病-作用目标”关联图谱. 通过选用“Tools-Analyze Network”功能对图谱进行深入的功能性探析, 图中的节点象征着胃复春药物及其有效成分、涉及的结肠癌及作用靶点, 而连线则描绘了胃复春与其成分、成分与CRC、CRC与作用靶点间的互动关系.

1.2.3 PPI网络图构建及核心靶点筛选: 将胃复春治疗结直肠癌的交集靶点导入至String(<http://string-db.org>)在线平台, 将物种限定为“Homo sapiens”, 取最高置信度0.900, 获得靶蛋白之间的互作关系, 得到蛋白质间相互作用网络图(protein-protein interaction networks, PPI). 利用Cytoscape 3.10.1软件绘制PPI网络图. 使用CytoNCA推算拓扑参数分析, 根据Betweenness Centrality(中心度值)、Closeness Centrality(紧密中心度值)、Degree centrality(节点连接度值)、Eigenvector Centrality(特征向量中心性)、LAC、Network来筛选核心靶蛋白.

1.2.3 胃复春-结直肠癌交集靶点的富集分析: 导入胃复春与结直肠癌共有的靶点到R 4.3.1软件, 以创建基因功能(Gene Ontology, GO)、京都基因与基因组数据库(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)富集分析. 通过在R环境中安装并运行来自Bioconductor(<http://www.bioconductor.org/>)的开源生物信息学软件包, 如clusterProfiler、Stringi和Pathview, 执行GO和KEGG的功能富集分析, 随后借助微生信平台展示这些分析的可视化结果. GO分析涵盖三个维度: 生物过程(biological process, BP)、分子功能(molecular function, MF)以及细胞组分(cellular component, CC)对药物针对疾病目标蛋白的基因功能角色进行细致解读; 而KEGG分析侧重于揭示药物干预疾病的关键生物通路.

1.2.4 胃复春-结直肠癌交集靶点分子对接: 对拓扑学参数得分较高的大型和小型分子实施分子对接操作. 蛋白质的三维结构资料来源于RCSB数据库(<https://www.rcsb.org/>). 小分子的信息则由pubchem数据库提供. 初始步骤包括利用AutodockTools1,2进行蛋白质的去水和加氢处理, 以及为受体结构的对接做准备. 同时, 应用Open Babel和Autodock软件对小分子库执行分割和其他预处理操作. 利用Autodock软件完成分子对接后, 最终将对接成果通过pymol软件展现, 实现对接效果的直观呈现.

2 结果

2.1 成分分析及成分-靶点 网络共收集活性成分38个, 其中人参15个, 香茶菜17个, 枳壳6个. 汇总得活

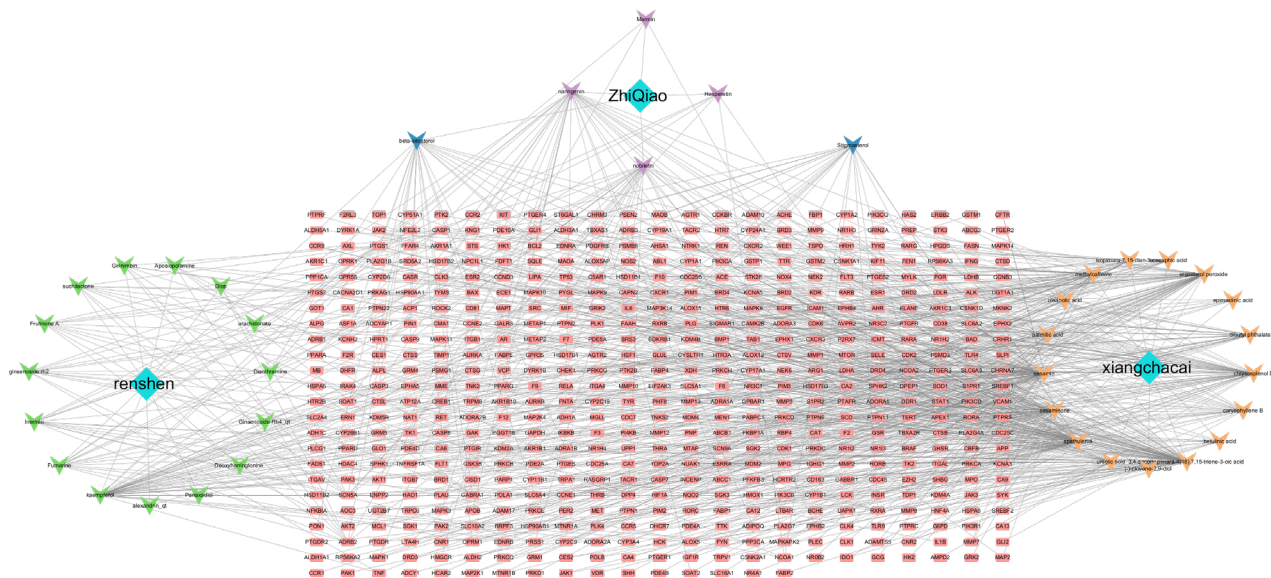


图 1 中药成分-疾病-靶点网络.

性成分潜在靶点647个. 成分-靶点-疾病网络图有586个节点和906条线(见图1). 节点度较大的5个活性成分分别为3,4-secoisopimara-4(18),7,15-triene-3-oic acid, 芝麻素(sesamin), 桉油烯醇(spathulenol), 猫眼草酚D(chrysosplenol D), 过氧化麦角固醇(ergosterol peroxide), 面积越大的成分参与的生物功能越多, 在结直肠癌的治疗中发挥的作用越大.

2.2 靶点收集 通过Gene Cards、DisGeNET、Drug Bank数据库、TTD数据库和PharmGkb数据库检索结直肠癌的相关靶点, 以关键词“colorectal cancer”进行检索, 共获得结直肠癌活性靶点12992个(见图2). 韦恩图发现545个共有靶点(见图3).

2.3 胃复春胶囊治疗结直肠癌PPI网络 依次可得含433个节点、1578条线的一级PPI网络, 含86个节点、503条线的二级PPI网络, 含30个节点、184条线的三级PPI网络, 含30个节点、184条线的核心靶点PPI网络. 筛选流程见图4, 节点度加权优化后核心靶点PPI网络见图5. 其中SRC, AKT1, TP53, MAPK3, EGFR, ESR1, MAPK1, PRKCD, MAPK8, AKT2在PPI中发挥的作用较大.

2.4 GO功能富集分析和KEGG通路富集分析 在GO功能富集分析方面, GO-BP类别覆盖了2216种不同的项目, 这些项目包括响应异种生物刺激、脂多糖反应、细菌性分子反应、对营养状态的反应和节律性过程等(见图6); GO-CC分类涵盖了67种项目, 包括细胞膜的特定区域如膜筏和膜微区, 以及神经元细胞体(见图6); 而GO-MF类别则包含了157种项目, 涉及的功能活性包括蛋白质丝氨酸/苏氨酸激酶活性、蛋白质丝氨酸激酶活性、核受体活性和蛋白质酪氨酸激酶活化剂的活性(见图6). 在

KEGG路径富集分析中, 共有192条路径被识别为包含潜在作用靶点, 这些路径涉及到脂质代谢与动脉粥样硬化、神经活性配体与受体间的相互作用、前列腺癌、乙型肝炎以及化学致癌—受体激活等过程(见图7), 这揭示了这些路径与多种癌症及细胞的异常增殖和表达异常相关联.

2.5 分子对接 最终确定了SRC, AKT1, TP53, MAPK3, EGFR这五个关键作用目标作为蛋白质接收体, 并选择了与之相匹配的12种小分子化合物作为配体进行分子对接实验. 在对接过程中, 配体与受体之间的氢键关系通过黄色的虚线进行了示意, 并且标明了相连接的蛋白质残基的名称. 分子对接实验中表现最佳的九组配体-受体相互作用效果列在了表1中, 具体的对接效果展示于图8.

3 讨论

本研究中借助网络药理学联合分子对接的方法, 建立成分-靶点-疾病网络, 探究胃复春胶囊治疗结直肠癌的靶点通路关系, 并通过分子对接技术, 进一步在分子-蛋白互作层面模拟其结合活性. 本研究中经数据库筛选和靶点预测, 最终得到活性成分38个, 与结直肠癌相关靶点545个, 主要核心活性成分为胃复春胶囊中的3,4-secoisopimara-4(18),7,15-triene-3-oic acid、猫眼草酚D(chrysosplenol D)、齐墩果酸(oleanolic acid)、川陈皮素(nobiletin)和熊果酸(ursolic acid). 这些化合物具备多方面的生物活性, 包括抗菌和消炎作用、促进组织愈合、阻止血小板凝集、保护血管内皮细胞、缓解微血管内皮的功能障碍及其损害, 并助于损伤组织的黏膜修复和再

表 1 分子对接配体受体相互作用

核心靶点	受体PDB编号	成分	小分子配体	结合能
SRC	1a07	XCC	chrysosplenol D	-6.69
	1a07	XCC	sesaminone	-8.1
AKT1	1h10	RS	kaempferol	-6.71
	1h10	ZQ	naringenin	-6.73
	1h10	XCC	chrysosplenol D	-6.35
TP53	2g3r	ZQ	nobiletin	-8.79
	2g3r	XCC	3,4-secoisopimara-4(18),7,15-triene-3-oic acid	-8.6
MAPK3	7nrb	ZQ	naringenin	-6.4
	7nrb	XCC	3,4-secoisopimara-4(18),7,15-triene-3-oic acid	-6.73
	7nrb	XCC	Ursolic acid	-8.53
	7nrb	XCC	Oleanolic acid	-8.46
	7nrb	XCC	Epimaslinic acid	-8.15
	7nrb	XCC	(-)-clovane-2,9-diol	-6.39
EGFR	1m14	XCC	sesamin	-5.8
	1m14	XCC	Chrysosplenol D	-4.34
	1m14	XCC	methylcaffeate	-3.16
	1m14	XCC	(-)-clovane-2,9-diol	-4.53

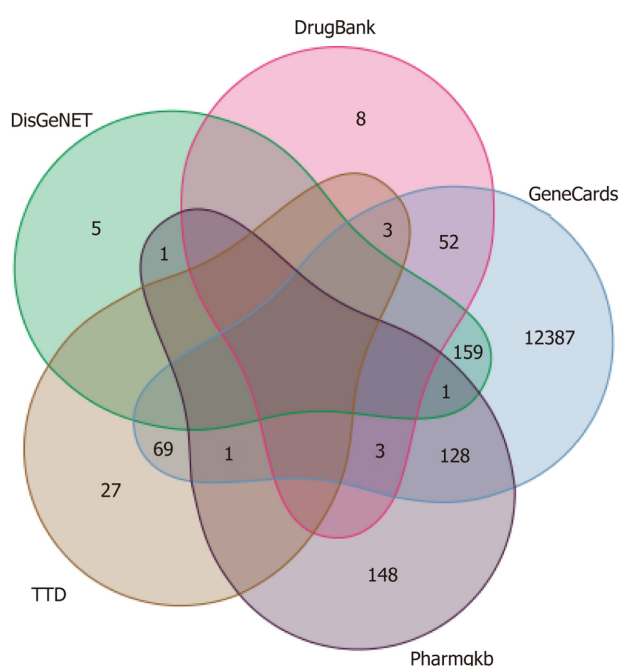


图 2 结直肠癌疾病靶点.

生^[6]. 特别是, 如川陈皮素等成分, 被发现有助于胃肠道的动力、抑制癌细胞的扩散、具有抗炎和抗菌效果^[7]. 这些发现证实了胃复春中关键活性成分在抗CRC方面的潜在效用.

经GO功能和KEGG通路富集分析, 胃复春胶囊治疗结直肠癌时活性成分与膜筏、膜微区、神经细胞体等作用, 经异生物刺激的反应、对脂多糖的反应、对细菌性分子的反应、对营养水平的反应、律动过程等与蛋

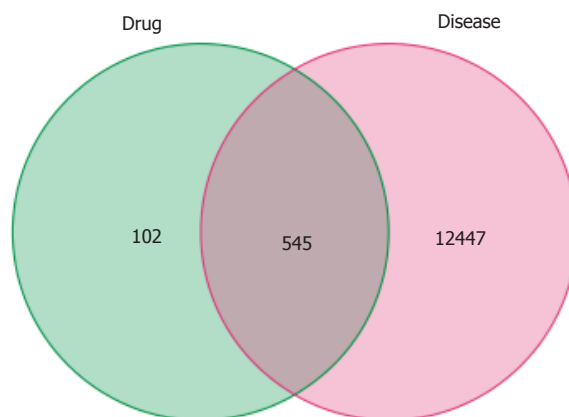


图 3 活性成分-疾病靶点韦恩图.

白丝氨酸/苏氨酸激酶活化、蛋白丝氨酸激酶活化、核受体活化、蛋白酪氨酸激酶激活剂结合, 通过脂类与动脉粥样硬化、神经活性配体与受体的相互作用以及前列腺癌、乙型肝炎、化学致癌—受体激活等通路发挥疗效. SRC是一种非受体型酪氨酸激酶, 通过多种激酶通路[包括丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)、磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B/雷帕霉素机制靶点、Janus激酶/信号转导和转录激活因子3、伪足富集非典型激酶1以及Ras同源家族成员/Rho相关卷曲螺旋蛋白激酶等]参与调控胚胎发展与细胞增长, 并在下游信号传递中起到关键作用, 影响癌细胞的增殖、新血管形成、移动、侵入及扩散^[8]. 在结直肠癌患者体内, SRC的表达显著增加, 与肿瘤的扩散及患者的生存预期紧密关联^[9]. 胃复春中的有效成分能够通过阻断

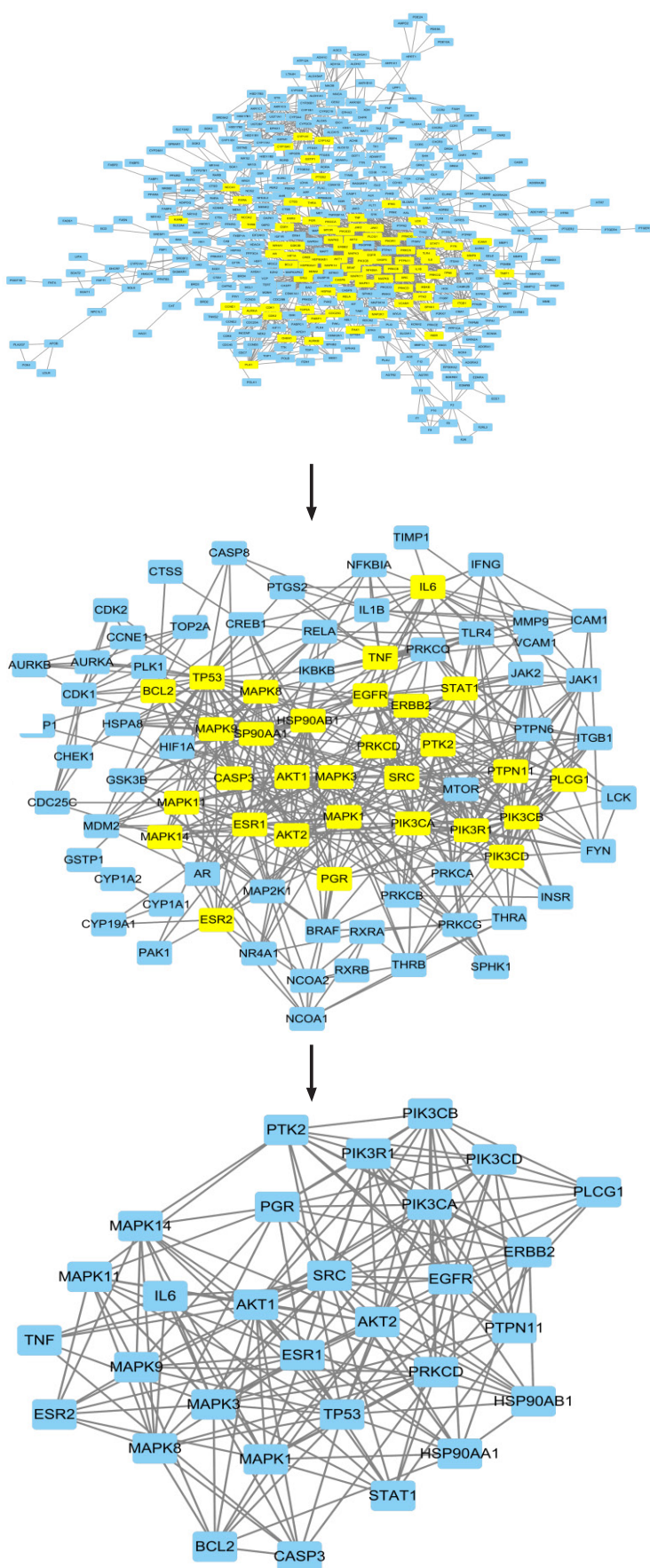


图 4 核心PPI网络筛选流程. PPI: 蛋白质相互作用网络.

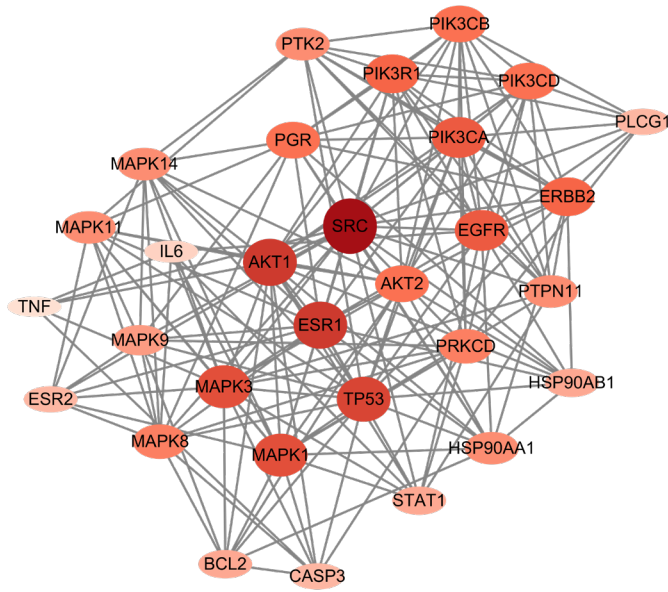


图 5 核心靶点PPI网络. PPI: 蛋白质相互作用网络.

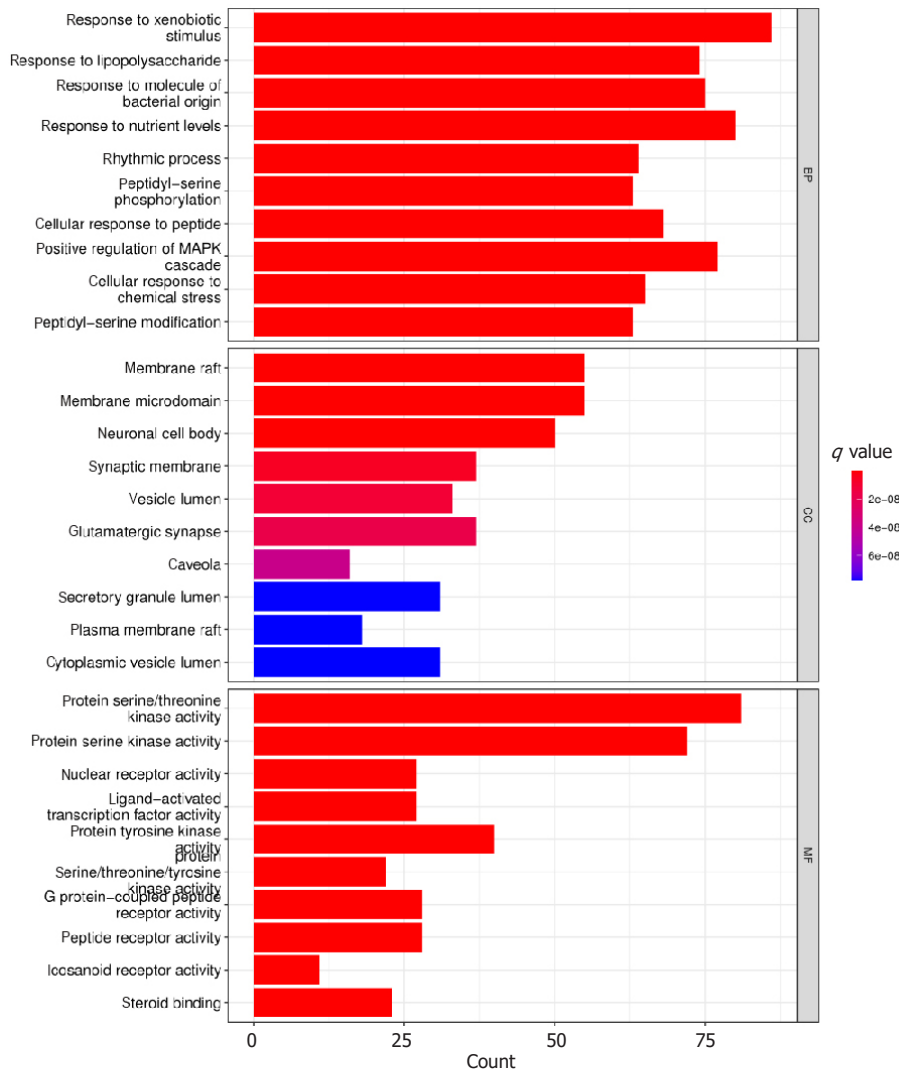


图 6 GO功能富集分析图. GO: 基因功能.

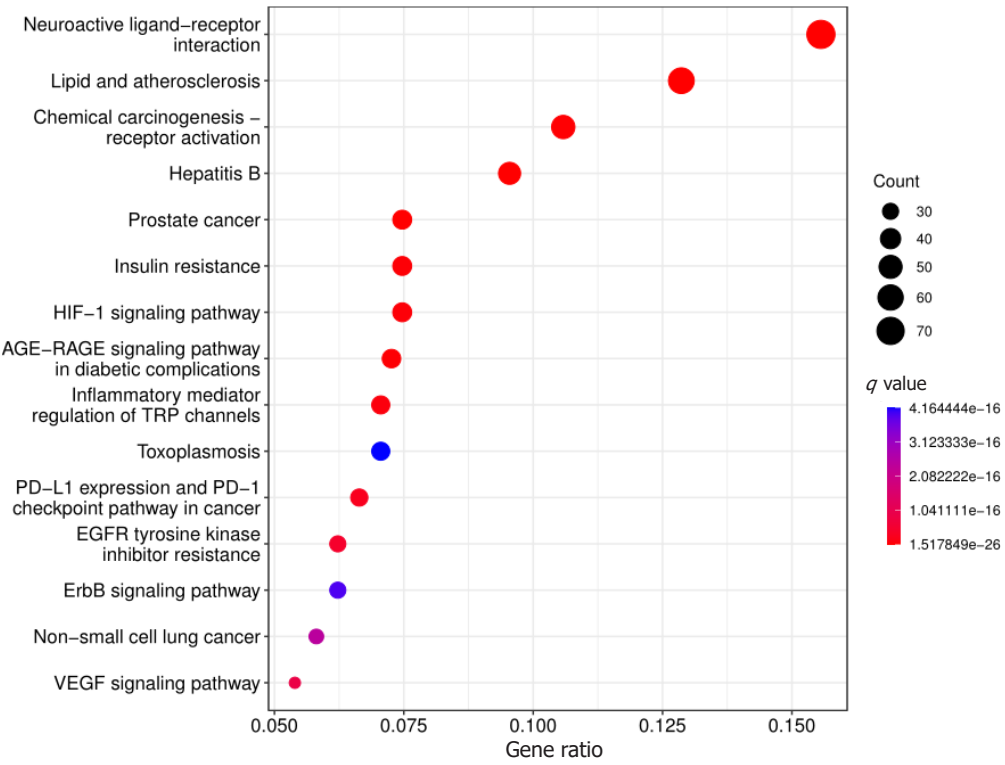


图 7 KEEG预测靶点信号通路富集图. KEGG: 京都基因与基因组数据库.

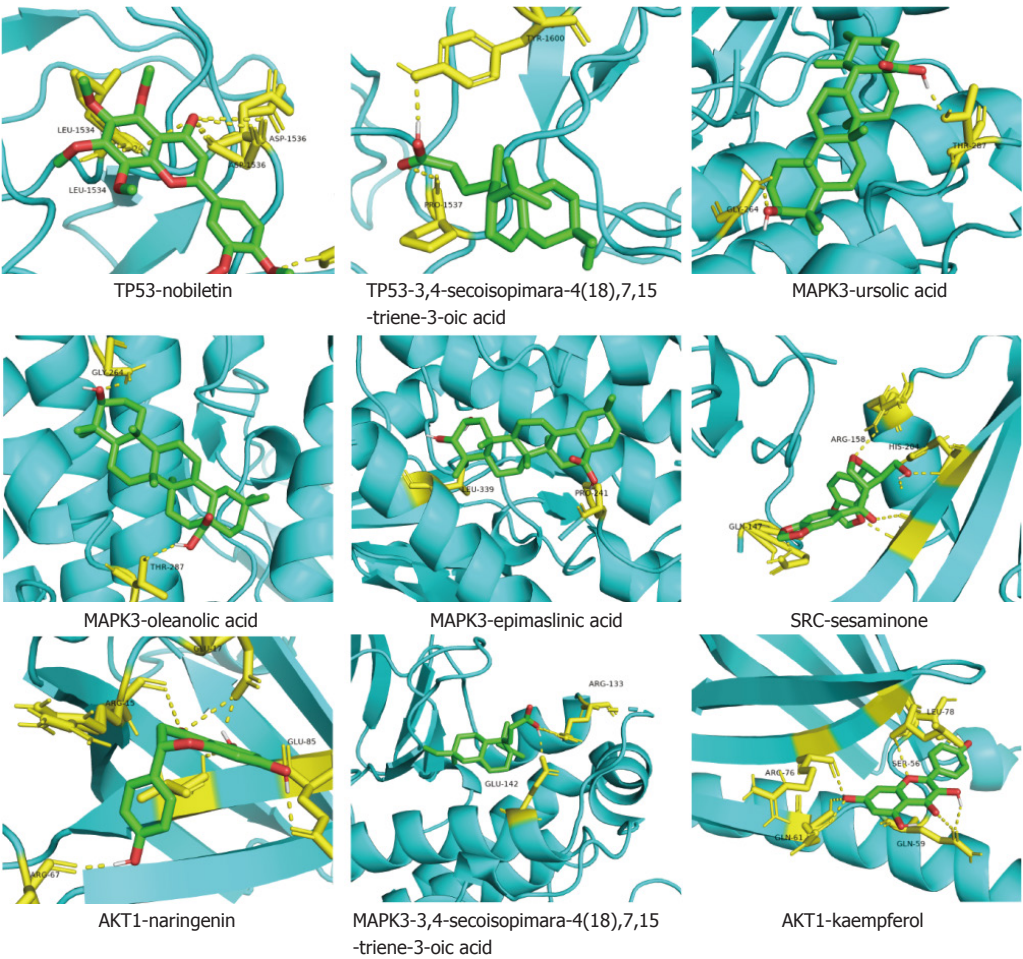


图 8 分子对接.

GF-RTK及TGF-TGFR途径^[10], 抑制MAPK信号通道的激活, 降低HRAS、SRC等关键通路靶点的表达, 从而抑制由甘草脱氧胆酸引发的癌前细胞和腺癌细胞的增殖^[11]. TP53基因在结直肠癌的发生中是最频繁遭遇突变的基因之一. 该基因扮演着关键的抗癌角色, 负责编码p53这一肿瘤抑制蛋白. 当细胞遭受DNA损伤、缺氧状态、营养不足或是癌症相关信号的挑战时, p53蛋白能够激活, 导致细胞周期停滞、细胞进入衰老状态或发生程序性死亡. TP53基因的突变被视为判断II/III期结直肠癌手术后是否会发生复发或转移的重要指标^[12]. 胃复春中的活性化合物通过降低p53蛋白的表达来抑制或逆转细胞的癌变过程, 阻止细胞异常增长, 并促进其向成熟状态的分化, 从而保持细胞增殖与死亡之间的平衡^[13].

因为网络药理学的途径依赖于系统生物学的大规模数据分析以推测其潜在的作用机制, 各种算法和模型的差异可能会影响这种预测的精确度. 因此, 本研究还存在局限性, 未来的工作需要通过动物实验进一步验证.

4 结论

综上所述, 本研究结果可预测, 胃复春胶囊在结直肠癌的治疗中, 以3,4-secoisopimar-4(18),7,15-triene-3-oic acid、猫眼草酚D(chrysosplenol D)、齐墩果酸(oleanolic acid)、川陈皮素(nobiletin)和熊果酸(ursolic acid)等多种活性成分, 针对SRC, AKT1, TP53等目标, 通过调控血脂与动脉粥样硬化、神经活性配体与受体的相互作用等机制, 对结直肠癌具有潜在治疗作用.

文章亮点

实验背景

结直肠癌是全球高发的消化道恶性肿瘤, 传统中药胃复春在胃肠道疾病治疗中广泛应用. 近年来, 其抗肿瘤潜力备受关注. 本研究结合网络药理学和分子对接技术, 系统探索胃复春治疗结直肠癌的多成分、多靶点作用机制, 为其临床应用提供科学依据.

实验动机

结直肠癌的治疗手段有限, 且传统化疗副作用较大. 胃复春作为中药复方, 具有多成分、多靶点的特点, 可能为结直肠癌提供新的治疗策略. 本研究旨在揭示其活性成分及作用机制, 为开发安全有效的抗肿瘤药物奠定基础.

实验目标

本研究旨在通过网络药理学和分子对接技术, 系统分析

胃复春胶囊中的活性成分及其作用靶点, 揭示其治疗结直肠癌的潜在分子机制, 为胃复春的临床应用和进一步开发提供理论支持.

实验方法

利用TCMSP和Swiss Target Prediction数据库筛选胃复春的活性成分及潜在靶点. 通过GeneCards、DisGeNET等数据库获取结直肠癌相关靶点, 构建成分-靶点-疾病网络. 使用Cytoscape构建蛋白质相互作用网络(protein-protein interaction networks, PPI), 筛选核心靶点. 通过Metascape进行基因功能(Gene Ontology, GO)和京都基因与基因组数据库(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)通路富集分析, 揭示关键生物学过程和信号通路. 运用Pymol 2.4.0进行分子对接, 验证活性成分与靶点的结合能力.

实验结果

筛选出38种活性成分和647个潜在靶点, 其中545个为胃复春与结直肠癌共有靶点. 构建了PPI网络, 识别出SRC、AKT1、TP53等核心靶点. GO功能富集分析揭示了脂质代谢、细胞增殖等关键生物过程; KEGG通路分析表明胃复春通过调控神经活性配体-受体相互作用等通路发挥作用. 分子对接结果显示, 猫眼草酚D、齐墩果酸等活性成分与核心靶点具有高亲和力, 验证了其潜在治疗作用.

实验结论

胃复春胶囊通过猫眼草酚D、齐墩果酸、川陈皮素等活性成分, 靶向SRC、AKT1、TP53等核心蛋白, 调控脂质代谢、神经活性配体-受体相互作用等关键通路, 发挥抗结直肠癌作用. 分子对接验证了活性成分与靶点的高亲和力, 为胃复春的临床应用提供了理论依据.

展望前景

本研究为胃复春治疗结直肠癌提供了多靶点、多通路的机制解释, 未来可通过体外实验和动物模型进一步验证其抗肿瘤效果及安全性. 此外, 基于网络药理学的发现, 可优化胃复春的配方, 开发新型抗结直肠癌药物, 推动中医药现代化和国际化发展.

5 参考文献

- 1 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 7-30 [PMID: 29313949 DOI: 10.3322/caac.21442]
- 2 Wang H, Wu R, Xie D, Ding L, Lv X, Bian Y, Chen X, Nisma Lena BA, Wang S, Li K, Chen W, Ye G, Sun M. A Combined Phytochemistry and Network Pharmacology Approach to Reveal the Effective Substances and Mechanisms of Wei-Fu-Chun Tablet in the Treatment of Precancerous Lesions of Gastric

- Cancer. *Front Pharmacol* 2020; 11: 558471 [PMID: 33381024 DOI: 10.3389/fphar.2020.558471]
- 3 朱秀芳, 邱颂程, 杨兰, 何竹涵, 王建欣, 李超, 杨继章. 胃复春胶囊治疗胃癌前病变作用机制的网络药理学研究. *中国药业* 2022; 31: 64-71 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-4931.2022.14.015]
- 4 潘海春, 陈琳慧, 汪玲羽. 基于GEO芯片联合网络药理学探讨胃复春治疗胃低级别上皮内瘤变机制. *中国中医药图书情报杂志* 2023; 47: 32-39 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-5707.202209093]
- 5 杨恒, 杨家越, 代耀, 赵艳玲, 马晓, 曾进浩. 基于Meta分析桥接网络药理学的胃复春治疗消化性溃疡疗效评价及潜在作用机制研究. *中草药* 2021; 52: 6625-6636 [DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.20.020]
- 6 费洪荣, 王凤泽, 赵雪梅, 王桂玲. 唇形科香茶菜属植物中主要二萜类成分的抗肿瘤活性研究进展. *中国药房* 2010; 21: 661-663
- 7 Wang Y, Chen Y, Zhang H, Chen J, Cao J, Chen Q, Li X, Sun C. Polymethoxyflavones from citrus inhibited gastric cancer cell proliferation through inducing apoptosis by upregulating RAR β , both in vitro and in vivo. *Food Chem Toxicol* 2020; 146: 111811 [PMID: 33058988 DOI: 10.1016/j.fct.2020.111811]
- 8 Teli G, Pal R, Maji L, Sengupta S, Raghavendra NM, Matada GSP. Medicinal Chemistry Perspectives on Recent Advances in Src Kinase Inhibitors as a Potential Target for the Development of Anticancer Agents: Biological Profile, Selectivity, Structure-Activity Relationship. *Chem Biodivers* 2023; 20: e202300515 [PMID: 37563848 DOI: 10.1002/cbdv.202300515]
- 9 Jin W. Regulation of Src Family Kinases during Colorectal Cancer Development and Its Clinical Implications. *Cancers (Basel)* 2020; 12 [PMID: 32456226 DOI: 10.3390/cancers12051339]
- 10 Jaiswal K, Lopez-Guzman C, Souza RF, Spechler SJ, Sarosi GA Jr. Bile salt exposure increases proliferation through p38 and ERK MAPK pathways in a non-neoplastic Barrett's cell line. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 290: G335-G342 [PMID: 16239404 DOI: 10.1152/ajpgi.00167.2005]
- 11 Sankoda N, Tanabe W, Tanaka A, Shibata H, Woltjen K, Chiba T, Haga H, Sakai Y, Mandai M, Yamamoto T, Yamada Y, Uemoto S, Kawaguchi Y. Epithelial expression of Gata4 and Sox2 regulates specification of the squamous-columnar junction via MAPK/ERK signaling in mice. *Nat Commun* 2021; 12: 560 [PMID: 33495473 DOI: 10.1038/s41467-021-20906-0]
- 12 黄莉锋, 黄健, 范玉芳, 陈月苗, 姜威, 包迎红, 蔡小平. TP53及相关临床病理特征与II/III期结直肠癌的生存预后分析. *结直肠肛门外科* 2023; 29: 227-233 [DOI: 10.19668/j.cnki.issn1674-0491.2023.03.006]
- 13 Unger Z, Molnár B, Prónai L, Szaleczky E, Zágoni T, Tulassay Z. Mutant p53 expression and apoptotic activity of *Helicobacter pylori* positive and negative gastritis in correlation with the presence of intestinal metaplasia. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 389-393 [PMID: 12655259 DOI: 10.1097/00042737-200304000-00009]

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 © 2025 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

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

腹部手术患者围术期进行膳食纤维补充对术后胃肠道不良反应的系统评价及Meta分析

王思思, 王婷文, 黄著瑛, 浦东, 胡婧文, 顿文亮

王思思, 胡婧文, 顿文亮, 南京中医药大学附属南京中医院药学部 江苏省南京市 210003

王思思, 王婷文, 浦东, 中国药科大学基础医学与临床药学院 江苏省南京市 211198

黄著瑛, 广西特色生物医药重点实验室, 广西大学医学院, 广西壮族自治区南宁市 530004

王思思和王婷文, 中国药科大学研究生, 研究方向为临床药学.

基金项目: 江苏省药品监管科学科研项目, No. 202384; 第六批南京市老中医药专家学术经验传承项目, No. 2024NJLPSC-DWL.

作者贡献分布: 王思思和王婷文对本研究贡献均等; 本研究由王思思、王婷文、黄著瑛、浦东和顿文亮共同构思并设计; 数据收集与整理由王思思、王婷文和黄著瑛完成; 数据分析与解释由王思思、王婷文和浦东执行; 结果由王思思、王婷文和顿文亮解读; 论文撰写由王思思、王婷文、浦东和黄著瑛完成; 最终校对与修改由王思思、王婷文和顿文亮完成; 胡婧文参与论文修改.

通讯作者: 顿文亮, 教授, 210003, 江苏省南京市大明路157号, 江苏省南京市南京中医药大学附属南京中医院药学部. sfy051@njucm.edu.cn

收稿日期: 2025-02-25

修回日期: 2025-03-19

接受日期: 2025-03-25

在线出版日期: 2025-03-28

Impact of perioperative dietary fiber intake on gastrointestinal adverse events in adults undergoing abdominal surgery: A systematic review and meta-analysis

Si-Si Wang, Ting-Wen Wang, Zhu-Ying Huang, Dong Pu, Jing-Wen Hu, Wen-Liang Dun

Si-Si Wang, Jing-Wen Hu, Wen-Liang Dun, Department of Pharmacy, Nanjing Hospital of Chinese Medicine Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210003, Jiangsu Province, China

Si-Si Wang, Ting-Wen Wang, Dong Pu, School of Basic

Medicine and Clinical Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, Jiangsu Province, China

Zhu-Ying Huang, Guangxi Key Laboratory of Special Biomedicine; School of Medicine, Guangxi University, Nanning 530004, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: Jiangsu Province Drug Regulatory Scientific Research Project, No. 202384; The Sixth Batch of Academic Experience Inheritance Project of Nanjing Old Traditional Chinese Medicine Experts, No. 2024NJLPSC-DWL.

Corresponding author: Wen-Liang Dun, Professor, Department of Pharmacy, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine Affiliated Nanjing Hospital of Traditional Chinese Medicine, No. 157 Daming Road, Nanjing 210003, Jiangsu Province, China. sfy051@njucm.edu.cn

Received: 2025-02-25

Revised: 2025-03-19

Accepted: 2025-03-25

Published online: 2025-03-28

Abstract

BACKGROUND

Patients undergoing abdominal surgery often experience gastrointestinal adverse reactions, which can hinder postoperative recovery. Dietary fiber has potential benefits in regulating gastrointestinal function, but its effectiveness during the perioperative period remains unclear. Therefore, a systematic evaluation of the impact of dietary fiber on postoperative gastrointestinal function in abdominal surgery patients is of significant importance.

AIM

To assess the effects of perioperative dietary fiber-enriched enteral nutrition on postoperative gastrointestinal adverse events in patients undergoing abdominal surgery.

METHODS

Articles published between January 2000 and May 2023 were searched. The occurrence of postoperative gastrointestinal

adverse reactions (abdominal infection, intestinal obstruction, diarrhea, nausea and vomiting, anastomotic leak, and time to first flatus) were used as outcomes for systematic review.

RESULTS

A total of 9 randomized controlled trials reporting 833 participants were included. Using meta-analysis, the results showed that perioperative dietary fiber supplement was associated with a lower abdominal infection incidence [risk ratio (RR) = 0.46; 95% confidence interval (CI): 0.26-0.80, $P = 0.006$] and lower diarrhea incidence (RR = 0.48; 95%CI: 0.32-0.71, $P < 0.001$), promoted postoperative gastrointestinal function recovery, and shortened the time to first flatus [mean difference (MD) = -0.16; 95%CI: -0.24 to -0.09, $P < 0.001$]. However, dietary fiber supplementation did not reduce the risk of postoperative intestinal obstruction, nausea and vomiting, or anastomotic leak ($P > 0.05$).

CONCLUSION

Dietary fiber-rich enteral nutrition can reduce the risk of postoperative abdominal infections and diarrhea, and promote recovery of gastrointestinal function in patients undergoing abdominal surgery, without increasing feeding intolerance such as nausea and vomiting.

© The Author(s) 2025. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Dietary fiber; Abdominal surgery; Abdominal infection; Gastrointestinal adverse events

Citation: Wang SS, Wang TW, Huang ZY, Pu D, Hu JW, Dun WL. Impact of perioperative dietary fiber intake on gastrointestinal adverse events in adults undergoing abdominal surgery: A systematic review and meta-analysis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2025; 33(3): 235-244
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v33/i3/235.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v33.i3.235>

摘要

背景

腹部手术后患者常出现胃肠道不良反应, 影响术后恢复。膳食纤维在调节胃肠功能方面具有潜在作用, 但在围术期的应用效果尚不明确。因此, 系统评价膳食纤维对腹部手术患者术后胃肠道功能的影响具有重要意义。

目的

本研究旨在评估围术期使用含膳食纤维的肠内营养对腹部手术患者术后胃肠道不良事件的效果。

方法

检索PubMed、The Cochrane Library、Embase数据库, 时限为从2000-01/2023-05, 根据纳排标准筛选文献后提取数据, 用Cochrane偏倚风险评价工具进行文献质量评价, 使用RevMan5.4和Stata 12.0进行统计分析。

结果

共纳入9项随机对照试验(randomized controlled trial, RCT), 涉及833例患者。其中6项RCT用于膳食纤维补充对术后腹腔感染的Meta分析, 有5项RCT用于术后腹泻的Meta分析, 5项RCT用于术后首次排气时间的Meta分析, 结果显示膳食纤维补充能减少腹腔感染[危险度比(risk ratio, RR) = 0.46; 95%置信区间(confidence interval, CI): 0.26-0.80; $P = 0.006$], 腹泻(RR = 0.48; 95%CI: 0.32-0.71; $P = 0.0003$)的发生风险, 并且促进术后胃肠道功能恢复, 缩短排气排便时间(MD = -0.16; 95%CI: -0.24至-0.09; $P < 0.001$)。而对于腹部手术患者而言, 膳食纤维补充没有减少术后肠梗阻, 吻合口瘘及恶心呕吐的发生风险($P > 0.05$)。

结论

腹部手术患者可使用富含膳食纤维的肠内营养, 降低术后腹腔感染及腹泻的发生风险, 促进胃肠道功能恢复, 并且不会增加恶心、呕吐等喂养不耐受的情况。

© The Author(s) 2025. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 膳食纤维; 腹部手术; 腹腔感染; 胃肠道不良反应

核心提要: 本研究通过Meta分析9项随机对照试验(833例患者)发现, 围手术期使用含膳食纤维的肠内营养可显著降低腹部手术患者术后腹腔感染和腹泻的发生风险, 并促进胃肠道功能恢复, 缩短术后排气时间。此外, 富含膳食纤维的肠内营养不会增加术后恶心呕吐的发生。研究支持在腹部手术患者中使用富含可溶性膳食纤维的肠内营养以改善术后恢复, 且不增加喂养不耐的风险。

文献来源: 王思思, 王婷文, 黄著瑛, 浦东, 胡婧文, 顿文亮. 腹部手术患者围术期进行膳食纤维补充对术后胃肠道不良反应的系统评价及Meta分析. *世界华人消化杂志* 2025; 33(3): 235-244

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v33/i3/235.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v33.i3.235>

0 引言

膳食纤维(Dietary fiber)是指一类不能被人体小肠消化吸收, 而能部分或完全在大肠中发酵的可食用植物性成分、碳水化合物及其类似物质的总称, 其具有三个及以上的聚合度^[1]。膳食纤维与各种疾病的发展、管理以及死亡率有重要联系。一项英国的流行病学调查^[2]结果显示, 随着食物中膳食纤维补充量的增加, 心血管疾病、结直肠癌、糖尿病的发生风险降低。此外, 摄入膳食纤维还有益于老年人认知功能改善^[3]。当食物中膳食纤维摄入量为(25-29) g/d时全因死亡率降低幅度最大^[4]。根据年龄和性别不同, 成人推荐每日膳食纤维摄入量为(25-34) g^[5]。

膳食纤维具有能改变肠道环境、影响肠道微生物群、肠道屏障和调节胃肠道免疫等作用, 从而可以改善机体的排便及对营养素的吸收情况^[6]; 由于膳食纤维溶解度、粘度和发酵性的不同, 对胃肠道的影响也不同^[7]. 根据溶解度将纤维分为两类: (1)可溶性纤维(例如如菊粉、低聚果糖和小麦糊精)能在肠道内形成胶状物质, 减缓营养物质的消化和吸收, 从而延长饱腹感并降低食欲, 有助于减肥及控制血糖, 同时其对大便起到双向调节的作用, 能改善便秘与腹泻^[8]; (2)不可溶性纤维(例如麦麸)通过刺激肠粘膜分泌水和粘液, 增加粪便的体积, 使大便易于排出^[8].

腹部手术后消化系统会受到一定程度影响, 常见的并发症有: 腹腔感染、吻合口瘘、肠梗阻等^[9]. 加速康复外科(enhanced recovery after surgery, ERAS)的理念及应用对上消化道手术节约医疗资源及促进患者康复做出突出贡献^[10], 营养治疗特别是术后早期肠内营养(enteral nutrition, EN)是ERAS的关键组成部分. EN能够维持肠道粘膜的完整性、减少细菌从肠腔向血流的转移从而预防感染^[11], EN虽然能够使患者获益, 但也可能导致腹胀、呕吐、反流等胃肠道问题, 影响患者的术后恢复和机体健康, 膳食纤维的应用理论上能减少术后胃肠道相关并发症的出现. 有学者进行了相关的研究, 结果显示, 膳食纤维补充能减少住院患者腹泻^[12]及肾移植患者胃肠道症状发生率^[13].

近年来, 围术期膳食纤维补充因其潜在益处备受关注, 但临床应用仍存在争议. 2023年中国成人肠内肠外营养指南^[14]推荐一般患者可使用含膳食纤维的肠内营养, 有助于促进肠道蠕动及改善粪便性状, 但在严重胃肠道动力障碍的患者中, 纤维发酵可能增加腹胀或肠梗阻风险. 也可能加重危重患者肠道缺血风险, 应谨慎应用. 目前, 对于腹部手术患者缺乏膳食纤维摄入标准的临床应用指南, 亟需重点关注适用人群筛选、补充时机及剂量标准化等问题. 本研究对随机对照试验进行了系统回顾和荟萃分析, 评估腹部手术患者围术期补充膳食纤维能否减少术后胃肠道不良事件的发生, 为临床实践应用提供循证医学证据.

1 材料和方法

1.1 材料 纳入标准: (1)研究对象: 18-80岁行腹部手术的患者; (2)对照与干预措施: 干预组患者在围术期使用含膳食纤维的肠内营养或膳食纤维补充剂; 对照组不进行含膳食纤维的肠内营养补充; (3)观察指标: 术后胃肠道不良反应发生事件(腹腔感染, 肠梗阻, 腹泻, 恶心呕吐, 吻合口瘘)及术后首次排气时间; (4)研究类型: 随机对照试验(randomized controlled trial, RCT); (5)对于基于同一

个临床试验的多个研究, 只纳入报道数据最详细的文献.

排除标准: (1)患者合并严重心肝肾功能不全; (2)无法获取全文或数据不全的会议摘要; (3)怀孕、哺乳、有生育能力但未有效避孕的患者.

1.2 方法

1.2.1 文献检索: 本研究遵循《系统综述和荟萃分析优先报告的条目》指南, 研究方案已在PROSPERO网站注册(<https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/>), 注册号为CRD42023432372. 使用计算机检索PubMed、Embase、The Cochrane Library这三个数据库, 对综述、纳入研究的参考文献及试验注册数据库(clinicaltrials.gov)同时进行了手工检索, 以补充获得相关资料, 检索时间均限制为2000-01/2023-05. 采用“PICOS”原则, 检索策略包含四个核心部分, 使用“AND”和“OR”运算符连接: (1)Abdominal Surgery; (2)Dietary Fiber; (3)Gastrointestinal adverse events; (4)Randomized controlled trials.

1.2.2 文献筛选和质量评价: 检索出的文献由两名研究人员按照纳排标准独立进行筛选, 不一致的文献由第三名研究者定夺. 首先根据文章标题及摘要, 剔除明显不相关及重复的文献. 之后阅读全文以确定是否符合纳入标准, 需记录剔除文献的具体原因, 最终决定予以纳入的文献. 本文纳入的试验均为RCT, 采用Cochrane偏倚风险评估工具, 对纳入的RCT进行文献质量评价(作者对每个纳入研究的每个偏倚风险项目的判断回顾), 做出“低风险”、“高风险”、“不清楚”的判断.

统计学处理 胃肠道不良反应发生情况使用比值比(risk ratio, RR)作为效应值, 住院时长采用均值差(mean difference, MD), 95%置信区间(confidence interval, CI), 检验水准 $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 时认为试验组与对照组差异具有统计学意义. 异质性检验使用 I^2 检验, 若 $I^2 \leq 50\%$, 则研究合并后各试验间统计学异质性可接受, 选择固定效应模型(Fixed effect model)为分析模型. 若存在高度异质性($I^2 > 50\%$), 则采用随机效应模型(Random effect model), 并进行异质性原因分析. 如有10个及以上研究数, 使用漏斗图检验发表偏倚; 若研究数较少($RCT < 10$), 采用Begg和Egger test检验发表偏倚, 若 $P < 0.05$ 说明存在发表偏倚, 采用剪补法(Trim and fill computation)评估发表偏倚对合并效应值的影响. 采用RevMan 5.4和Stata 12.0进行数据分析. 使用GRADEpro 3.6对Meta分析结果质量进行评价, 最终得出证据质量为高、中、低、极低的其中一级.

2 结果

2.1 文献筛选结果 共检索出相关文献2439篇, 首先剔除重复文献共300篇, 之后通过阅读标题和摘要排除了

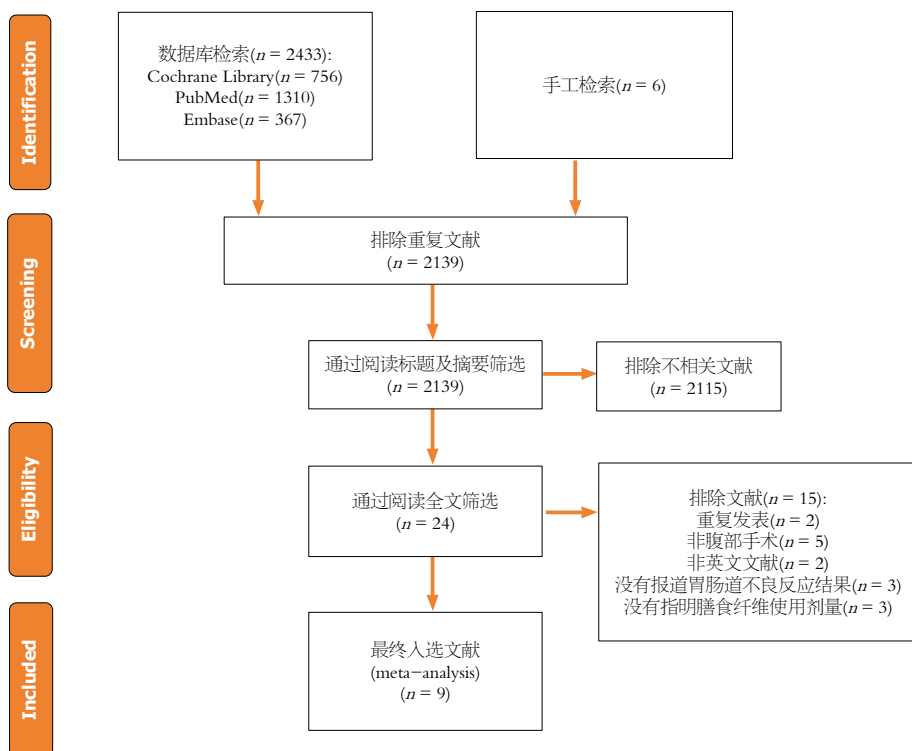


图1 PRISMA图详细说明研究的纳入及排除标准。

2115篇。进一步阅读原文后因胃肠道不良事件报告数据不全，未进行腹部手术，研究发表语言非英文，文章为同一临床研究以及未明确膳食纤维补充剂量共剔除15篇，最终纳入9篇进行系统评价及Meta分析，文献筛选过程见图1。

2.2 纳入研究的基本特征 纳入的9篇文献^[15-23]均为英文文献，发表时间为2002至2017年，涉及6个国家。选择腹部手术后常见并发症腹腔感染、肠梗阻、吻合口瘘、腹泻及恶心呕吐及术后首次排气时间作为结局观察指标。共有833例患者纳入到荟萃分析中(干预组患者494例，对照组患者339例)，其中6项RCT^[15-18,20,21]干预措施使用的是半乳甘露聚糖(partially hydrolyzed guar gum, PHGG)，2项RCT^[22,23]使用的是可溶性纤维(Shen jia)，1项RCT^[19]使用的是燕麦纤维(包含可溶性和不可溶性纤维)，干预时间不少于4天，膳食纤维补充剂量每天(7.5-27) g不等，表1概述了所纳入的研究的设计及基本特征。

2.3 纳入研究的质量评价 研究质量和偏倚风险的详细描述见图2。纳入的研究均表示对样本使用了随机分配，但仅两项研究描述了具体方法为计算机生成随机数方法，因此评为低风险。3项研究描述了分配隐藏的方法为采用密闭信封系统，评为低风险。有5项研究未对参与者及研究者设盲，评为高风险。有两项研究在临床试验登记网站中没有公开全部数据，因此可能存在选择性报道，评为高风险。

2.4 膳食纤维补充对腹部手术患者胃肠道不良事件发生的Meta分析

2.4.1 腹腔感染：Meta分析以术后腹腔内感染发生率为指标。纳入6项随机对照试验^[15-17,19-21]，涉及523例患者，干预组共314例，对照组209例患者。有44人出现腹部脓肿，其中干预组17例(5.4%)，对照组27例(12.9%)，结果显示，腹部手术后补充膳食纤维的干预组术后腹腔内感染的风险显著降低(RR = 0.46; 95%CI: 0.26-0.80; $P = 0.006$, $I^2 = 0\%$)，如图3A所示。

2.4.2 肠道梗阻：共有3项研究^[16,17,21]报道了肠梗阻的结局指标，共涉及400例患者，干预组252人，共3例(1.2%)出现肠梗阻；对照组148人中有2人(1.4%)出现。Meta分析结果显示干预组与对照组术后出现肠梗阻的风险差异无统计学意义(RR = 1.06; 95%CI: 0.22-5.09; $P = 0.94$, $I^2 = 0\%$)。

2.4.3 腹泻：5项研究^[15,16,18,20,22]报道了278例患者术后腹泻的数据，干预组141例，对照组137例。膳食纤维补充组有24人(17.0%)出现腹泻，对照组中有49人(35.8%)出现腹泻。没有观察到研究间的异质性($I^2 = 0\%$)。Meta分析结果显示膳食纤维补充组术后出现腹泻的风险低于对照组(RR = 0.48; 95%CI: 0.32-0.71; $P = 0.0003$)。

2.4.4 吻合口瘘：共有5项RCT^[15,16,19,21,22]报道了术后吻合口瘘的发生情况。其中干预组123例患者中有6例出现(4.88%)，对照组120例患者中有9例(7.5%)发生吻合口瘘，

表 1 纳入系统评价的研究特征

研究	国家	样本量(EG:CG)	手术类型	干预措施	
				疗程和剂量	纤维种类
Gianotti <i>et al</i> , 2002 ^[17]	Italy	305(203:102)	Gastroesophageal/Pancreatic/Colorectal resections	术前10 g/d × 5 d 术后10 g/d × 5 d; 术后15 g/d	PHGG(Oral Impact)
Rayes <i>et al</i> , 2002 ^[19]	German Sweden	90(30:60)	Elective laparotomy and resection of the liver, stomach, colon or pancreas	术后11.3 g(L·d) × 4 d	燕麦纤维+乳酸菌; 燕麦纤维+热杀乳酸菌
Homann <i>et al</i> , 2004 ^[18]	German	100(50:50)	Upper gastrointestinal surgery	术前20 g(L·d) × 5–10 d	PHGG
Xu <i>et al</i> , 2006 ^[21]	China	60(30:30)	Radical gastrectomy/colectomy/proctocolectomy	术前10 g/d × 7 d	PHGG(Oral Impact)
Finco <i>et al</i> , 2007 ^[15]	Italy	28(14:14)	Laparoscopic colorectal surgery	术前7.5 g/d × 6 d; 术后7.5 g/d × 3 d	PHGG(Oral Impact)
Xu <i>et al</i> , 2016 ^[22]	China	60(30:30)	Colon cancer with surgery	术后25 g/d × 7 d	可溶性膳食纤维(Beijing yikang Biotechnology Corp)
Seguin <i>et al</i> , 2016 ^[20]	France	35(18:17)	Hepatectomy	术前9 g/d × 7 d; 术后9 g/d × 3 d	PHGG(Oral Impact, Sachet of powder)
Gade <i>et al</i> , 2016 ^[16]	Denmark	35(19:16)	Pancreaticoduodenectomy, total/distal pancreatectomy, surgical palliation	术前12 g/d × 7 d	PHGG(Oral Impact, Sachet of powder)
Zhao <i>et al</i> , 2017 ^[23]	China	120(40:80)	Gastrectomy	术后27 g/d × 7 d	溶性膳食纤维(Shen Jia, Beijing yikang Biotechnology Corp); 可溶性纤维+益生菌

PHGG: 部分水解瓜尔胶; EG: 膳食纤维补充组; CG: 对照组.

分析结果显示腹部手术后进行膳食纤维补充并没有降低吻合口瘘的发生风险($RR = 0.64$; $95\%CI: 0.26-1.55$; $P = 0.32$, $I^2 = 0\%$), 如图3D所示.

2.4.5 恶心呕吐: 所有纳入研究的汇总分析结果如图3E所示, 4项RCT^[15,17,18,23]共纳入513例参与者, 报告了术后恶心和呕吐的发生, 干预组患者307例, 对照组206例, 两组分别有18(5.86%), 11(5.34%)例患者出现恶心呕吐症状. 荟萃分析结果显示腹部手术后进行膳食纤维补充组与对照组出现恶心呕吐的风险没有统计学差异($RR = 1.22$; $95\%CI: 0.59-2.56$; $P = 0.59$, $I^2 = 0\%$).

2.4.6 术后首次排气时间: 在术后首次排气时间的Meta分析中, 共纳入了RCT^[15,16,19,21,22]研究, 干预组患者215例, 对照组患者216例. 部分文章对术后排气排便时间均有报道, 本研究仅分析了首次排气时间. 结果显示, 膳食纤维补充能缩短术后首次排气时间($MD = -0.16$; $95\%CI: -0.24$ 至 -0.09 ; $P < 0.001$), 促进胃肠道功能恢复, 如图3F所示.

2.5 发表偏倚 采用Begg或Egger检验对腹部感染、肠梗阻、腹泻、吻合口漏、恶心和呕吐进行Meta分析, 未发现发表偏倚(Egger检验, $P > 0.05$). 但术后首次排气时间的Meta分析结果显示存在发表偏倚, 使用剪补法评价发现发表偏倚不影响最终效应值($P < 0.0001$), 结果如表2.

2.6 敏感性分析 本研究采用逐一排除单个研究的敏感

性分析方法, 结果显示对于各个Meta分析合并结果统计学意义均未发生改变, 结果稳定性较好.

2.7 GRADE证据级别评价结果 对于胃肠道不良反应事件Meta分析的GRADE评价结果显示证据质量级别为中至低, 降级原因包括部分RCT研究方法没有设盲, 研究样本不够大及纳入的RCT研究结果不一致. 其中膳食纤维补充对腹部手术后吻合口瘘、肠梗阻发生风险及术后首次排气时间的Meta分析结果为低质量证据; 膳食纤维补充对腹部手术后腹腔感染、恶心呕吐及腹泻发生风险的Meta分析结果为中等质量证据.

3 讨论

本研究结果显示, 在腹部感染、腹泻、术后首次排气时间、肠梗阻、吻合口漏和恶心呕吐6个Meta分析的术后结局中, 胃肠道手术患者使用含有膳食纤维的肠内营养能有效减少术后并发症的发生, 且前3个结局的结果有统计学意义($P < 0.05$). 膳食纤维的摄入没有提高患者恶心呕吐的发生风险, 耐受性较好($RR = 1.22$; $95\%CI: 0.59-2.56$; $P = 0.59$, $I^2 = 0\%$; 中等质量). 在腹腔感染的Meta分析中(中等质量), 纳入的6项RCT中有5项^[15-17,20,21]口服营养补充中除了PHGG还含有免疫营养素(精氨酸、核苷酸、 ω -3脂肪酸), 因此不能排除患者腹腔感染发生风险

表 2 发表偏倚Begg和Egger统计(P值)

Meta分析	Begg	Egger
腹部感染	0.707	0.545
吻合口瘘	0.497	0.399
肠道梗阻	1.0	0.358
腹泻	0.734	0.485
恶心、呕吐	0.734	0.909
术后首次排气时间	—	0.005

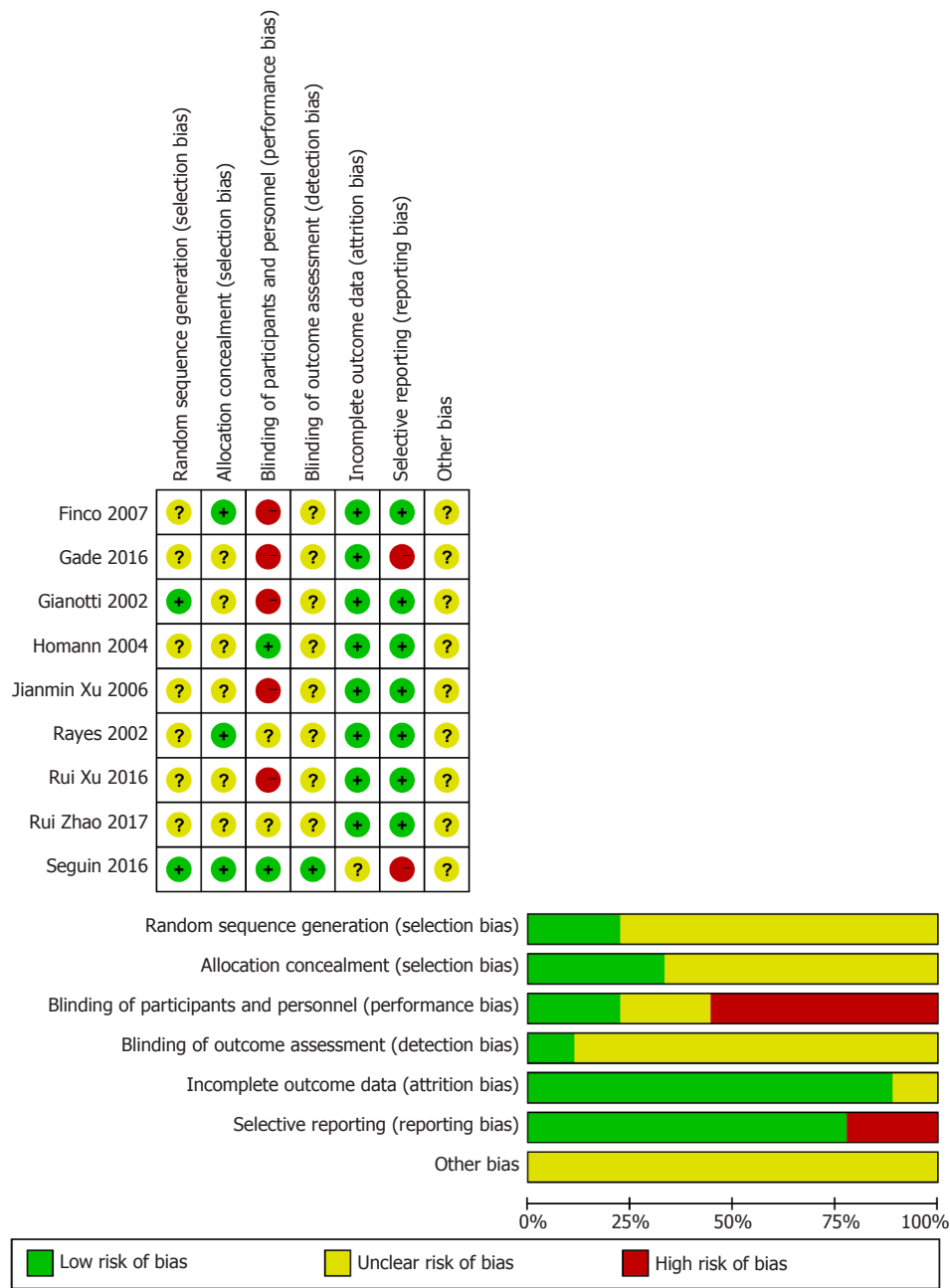


图 2 偏倚风险汇总和偏倚风险图.

下降与以上成分相关. 在Jakobsen等^[24]的研究中发现, 管饲富含膳食纤维、鱼油和类胡萝卜素的肠内营养能降

低腹泻发生风险, 提高住院患者胃肠道耐受性, 这与本研究结论一致(RR = 0.48; 95%CI: 0.32-0.71; $P = 0.0003$;

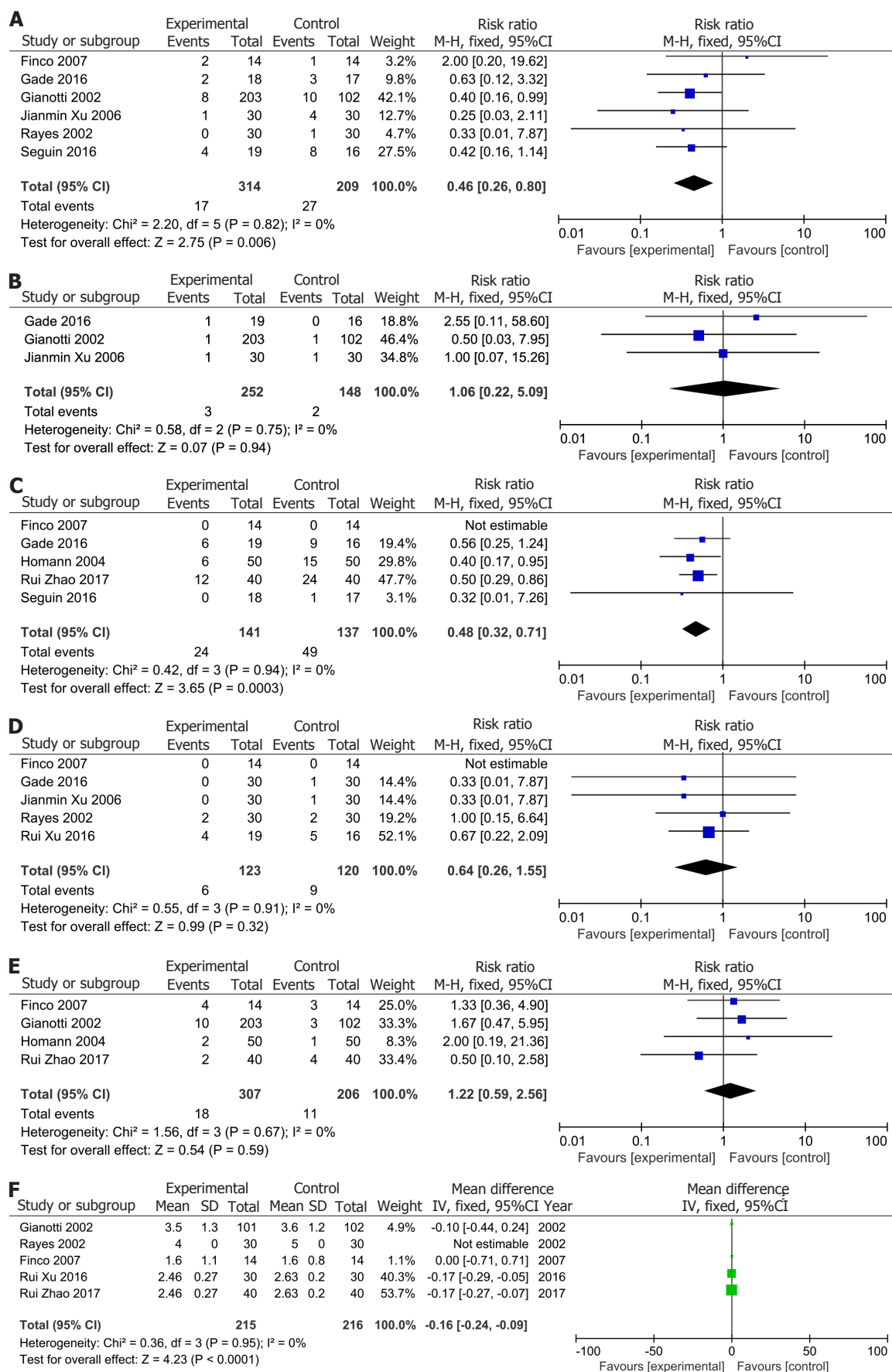


图 3 腹部手术患者膳食纤维补充组与对照组的Meta分析. 评估结局指标为: A: 腹腔感染; B: 肠梗阻; C: 腹泻; D: 吻合口漏; E: 恶心、呕吐; F: 首次排气时间.

中等质量). 分析结果显示, 膳食纤维补充能缩短术后首次排气时间(MD = -0.16; 95%CI: -0.24至-0.09; $P < 0.001$; 低质量), 有研究表明^[25]在部分疾病状态下, 补充可溶性膳食纤维能减少肠内容物的转运时间并促粪便排出, 对胃肠道功能产生调节作用. 但Meta分析显示膳食纤维补充未能减少术后肠梗阻、恶心呕吐及吻合口瘘的发生风险, 这可能与纳入研究的样本量不足导致的II类错误, 患者的肠道功能状态及术后早期活动等其他因素的干扰相关, 如部分研究显示^[26]术后早期补充高剂量不可溶性纤维(如麦麸)会加重肠道负担, 反而诱发腹胀或机械性梗阻, 故临床应用时需联合外科及康复科室进行多模式干预制定个体化方案, 不应仅依赖膳食纤维补充来预防这些并发症.

目前临床上常用的富含膳食纤维的肠内营养制剂包括肠内营养乳剂: 瑞能(TPF-T)和瑞先(TPF); 肠内营养混悬液: 能全力(TPF)和佳维体(TPF-FOS)等, 一般使用PHGG、低聚果糖、菊粉、大豆纤维或燕麦纤维等作为膳食纤维来源^[27]. 本研究纳入的文献中使用的纤维是可溶性纤维(PHGG、Shenjia)和混合纤维(Oat fiber). PHGG因安全及性质稳定, 被广泛用于食品、酸奶及肠内营养等, 作为膳食纤维的来源^[28]. PHGG有利于肠道有益菌的增殖, 能促进丁酸梭菌增殖从而产生丁酸等短链脂肪酸, 增加对人体有益的丁酸产量, 从而缓解肠道屏障受损及炎症^[29,30], 并且还具有增强矿物质吸收的作用^[31]; 而燕麦纤维由可溶性和不溶性 β -葡聚糖构成, 对免疫调节及抗氧化等方面具有重要作用^[32]. 在小鼠实验中观察到食用燕麦能减少结肠癌细胞增殖^[33], 并且能调节肠道菌群, 抑制有害微生物生长^[34].

膳食纤维在术后恢复过程中的作用涉及多种机制, 有研究表明, 其主要与调节肠道菌群和增强肠道屏障功能密切相关: (1)调节肠道菌群: 膳食纤维经菌群发酵生成短链脂肪酸(SCFAs, 如丁酸), 通过激活GPR43受体抑制NF- κ B通路, 降低炎症因子的水平, 同时促进调节性T细胞分化, 改善术后免疫失衡^[35]; (2)强化肠道屏障: SCFAs刺激杯状细胞分泌黏蛋白MUC2, 增厚黏液层, 并通过上调闭锁蛋白表达修复紧密连接, 减少内毒素移位的风险, 综合增强肠道屏障功能^[36]. 综上, 膳食纤维有望通过“菌群-屏障-免疫”轴的多靶点调控机制, 成为影响患者术后康复的关键营养干预因子.

So等^[37]的研究显示, 与低纤维对照组相比, 膳食纤维补充能使健康成人粪便中双歧杆菌的丰度更高, 在一项RCT^[38]中也观察到类似结论, 双歧杆菌是维持人体稳态的重要益生菌, 但补充剂量的差异对双歧杆菌丰度没有影响. Homann等^[39]的研究发现全肠内营养支持患者补充20 g/d PHGG能减少腹泻发生率, 但腹胀情况加重, 因

此对于胃肠道症状严重的患者应避免高纤维的摄入(有胃肠道症状的患者纤维负荷较高), 该结果提示此类患者低剂量(<5 g/d)补充也许是有利的. 一项纳入了3项RCT的系统评价^[40]结果显示, 富含纤维的肠内营养可用于胃肠道手术患者, 未发现安全风险及对术后感染的影响, 而本研究中发现膳食纤维的补充能减少术后腹腔感染的发生, 对临床腹部术后感染控制预防有一定作用.

本研究局限: 由于纳入的研究数较少, 且部分RCT研究样本量小, 且纳入的研究采用了不同的治疗时间(4 d-10 d), 一致性较低, 因此未进行补充膳食纤维的时机(如术前、术后或全围术期)、使用周期、种类及剂量对患者术后胃肠道不良事件影响的分层分析. 且由于纳入的部分研究证据质量较低, 导致术后首次排气时间的Meta分析存在发表偏倚, 虽使用剪补法后得知此对最终结果无影响, 但未来需通过前瞻性大样本研究(如多中心RCT)优化证据等级, 结合肠道菌群基因组学与代谢组学动态监测, 进一步解析患者对膳食纤维应答差异的分子基础, 为制定精准的营养干预策略提供依据, 改善腹部手术患者短期预后的同时, 更通过优化肠道微生态环境为长期康复奠定基础.

4 结论

对于接受腹部手术的患者, 围手术期补充膳食纤维配合口服或肠内营养具有多重临床效益. 研究表明, 这种干预措施不仅能有效降低术后腹部感染和腹泻的发生风险, 还能促进胃肠道功能恢复, 从而改善患者预后并提高其生存质量. 这些发现为制定标准化的围术期膳食纤维补充方案(包括纤维类型、来源、剂量和治疗持续时间)提供了重要的循证医学依据. 然而, 尽管现有的动物实验和临床试验已证实补充膳食纤维在减少胃肠道不良事件方面具有潜在优势, 但由于研究中存在较多混杂因素, 仍需开展大规模、高质量的多中心研究来进一步验证其有效性和安全性, 并为临床实践提供更可靠的指导.

文章亮点

实验背景

围术期补充膳食纤维的潜在临床价值引起广泛关注, 但在腹部手术患者中的应用尚未形成统一的临床实践指南. 其应用时机、适宜人群及剂量优化等关键问题仍存争议, 亟需研究深入探讨, 以建立基于循证医学的精准营养支持方案.

实验动机

旨在评估围术期使用含膳食纤维的肠内营养制剂对行

腹部手术患者的术后胃肠道不良事件的效果。

实验目标

对随机对照试验进行了系统回顾和荟萃分析, 评估腹部手术患者围术期补充膳食纤维能否减少术后胃肠道不良事件的发生, 为制定基于肠道功能分级的个体化营养干预策略提供循证依据。

实验方法

本研究基于PRISMA指南, 筛选文献后提取数据, 用Cochrane偏倚风险评价工具进行文献质量评价, 对围手术期膳食纤维干预在腹部手术患者中的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)进行系统评价与Meta分析, 通过GRADE系统评估证据质量, 使用RevMan5.4和Stata12.0软件进行统计分析, 量化膳食纤维对术后肠梗阻、恶心呕吐等术后不良胃肠道终点事件的效应量。

实验结果

本研究通过Meta分析9项RCT发现, 围术期补充含膳食纤维的肠内营养可显著降低腹部手术患者术后腹腔感染和腹泻的发生风险, 并且促进胃肠道功能恢复, 缩短术后首次排气时间, 且不增加术后恶心呕吐及喂养不耐的发生风险。

实验结论

腹部手术患者补充富含可溶性膳食纤维的肠内营养可以改善术后恢复, 降低部分术后不良事件的发生率。

展望前景

在本研究的基础上, 开展前瞻性大样本研究优化证据等级, 结合肠道菌群基因组学与代谢组学动态监测, 进一步解析不同患者对膳食纤维应答差异的分子基础, 为制定精准的营养干预策略提供依据, 有助于完善循证医学证据, 不仅改善腹部手术患者的短期预后, 且为长期康复奠定基础。

5 参考文献

- 1 FDA. Questions and Answers on Dietary Fiber. FDA [Cited 2021 December 17] Available from: <https://www.fda.gov/food/>
- 2 Scientific Advisory Committee on Nutrition. Carbohydrates and Health. 2015 Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/sacn-carbohydrates-and-health-report>
- 3 Prokopiadis K, Giannos P, Ispoglou T, Witard OC, Isanejad M. Dietary Fiber Intake is Associated with Cognitive Function in Older Adults: Data from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Med* 2022; 135: e257-e262 [PMID: 35367443 DOI: 10.1016/j.amjmed.2022.03.022]
- 4 Reynolds A, Mann J, Cummings J, Winter N, Mete E, Te Morenga L. Carbohydrate quality and human health: a series of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet* 2019; 393: 434-445 [PMID: 30638909 DOI: 10.1016/s0140-6736(18)31809-9]

- 5 Turner ND, Lupton JR. Dietary Fiber. *Adv Nutr* 2021; 12: 2553-2555 [PMID: 34687531 DOI: 10.1093/advances/nmab116]
- 6 Ioniță-Mândrican CB, Ziani K, Mititelu M, Oprea E, Neacșu SM, Moroșan E, Dumitrescu DE, Roșca AC, Drăgănescu D, Negrei C. Therapeutic Benefits and Dietary Restrictions of Fiber Intake: A State of the Art Review. *Nutrients* 2022; 14 [PMID: 35807822 DOI: 10.3390/nu14132641]
- 7 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]
- 8 McRorie JW Jr, McKeown NM. Understanding the Physics of Functional Fibers in the Gastrointestinal Tract: An Evidence-Based Approach to Resolving Enduring Misconceptions about Insoluble and Soluble Fiber. *J Acad Nutr Diet* 2017; 117: 251-264 [PMID: 27863994 DOI: 10.1016/j.jand.2016.09.021]
- 9 Bozzetti F, Gianotti L, Braga M, Di Carlo V, Mariani L. Postoperative complications in gastrointestinal cancer patients: the joint role of the nutritional status and the nutritional support. *Clin Nutr* 2007; 26: 698-709 [PMID: 17683831 DOI: 10.1016/j.clnu.2007.06.009]
- 10 Bond-Smith G, Belgaumkar AP, Davidson BR, Gurusamy KS. Enhanced recovery protocols for major upper gastrointestinal, liver and pancreatic surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 2: CD011382 [PMID: 26829903 DOI: 10.1002/14651858.CD011382.pub2]
- 11 Krezalek MA, Yeh A, Alverdy JC, Morowitz M. Influence of nutrition therapy on the intestinal microbiome. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2017; 20: 131-137 [PMID: 27997410 DOI: 10.1097/mco.0000000000000348]
- 12 Kaewdech A, Sripongpun P, Wetwittayakhlang P, Churuangsu C. The effect of fiber supplementation on the prevention of diarrhea in hospitalized patients receiving enteral nutrition: A meta-analysis of randomized controlled trials with the GRADE assessment. *Front Nutr* 2022; 9: 1008464 [PMID: 36505240 DOI: 10.3389/fnut.2022.1008464]
- 13 Chan S, Hawley CM, Pascoe EM, Cao C, Campbell SB, Campbell KL, Francis RS, Hale R, Isbel NM, Morrison M, Johnson DW. Prebiotic Supplementation in Kidney Transplant Recipients for Preventing Infections and Gastrointestinal Upset: A Randomized Controlled Feasibility Study. *J Ren Nutr* 2022; 32: 718-725 [PMID: 35248721 DOI: 10.1053/j.jrn.2022.02.006]
- 14 Chinese Society of Parenteral and Enteral Nutrition (CSPEN). [Guideline for clinical application of parenteral and enteral nutrition in adults patients in China (2023 edition)]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2023; 103: 946-974 [PMID: 36990711 DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20221116-02407]
- 15 Finco C, Magnanini P, Sarzo G, Vecchiato M, Luongo B, Savastano S, Bortoliero M, Barison P, Merigiano S. Prospective randomized study on perioperative enteral immunonutrition in laparoscopic colorectal surgery. *Surg Endosc* 2007; 21: 1175-1179 [PMID: 17356942 DOI: 10.1007/s00464-007-9238-4]
- 16 Gade J, Levrings T, Hillingsø J, Hansen CP, Andersen JR. The Effect of Preoperative Oral Immunonutrition on Complications and Length of Hospital Stay After Elective Surgery for Pancreatic Cancer—A Randomized Controlled Trial. *Nutr Cancer* 2016; 68: 225-233 [PMID: 26943500 DOI: 10.1080/01635581.2016.1142586]
- 17 Gianotti L, Braga M, Nespoli L, Radaelli G, Beneduce A, Di Carlo V. A randomized controlled trial of preoperative oral supplementation with a specialized diet in patients with gastrointestinal cancer. *Gastroenterology* 2002; 122: 1763-1770 [PMID: 12055582 DOI: 10.1053/gast.2002.33587]
- 18 Homann HH, Senkal M, Kemen M, Lehnhardt M. The beneficial effects of PHGG in enteral nutrition in medical and surgical patients. *Clinical Nutrition* 2004; 1: 59-62 [DOI: 10.1016/j.clnu.2004.09.009]
- 19 Rayes N, Hansen S, Seehofer D, Müller AR, Serke S, Bengmark S, Neuhaus P. Early enteral supply of fiber and Lactobacilli versus

- conventional nutrition: a controlled trial in patients with major abdominal surgery. *Nutrition* 2002; 18: 609-615 [PMID: 12093440 DOI: 10.1016/s0899-9007(02)00811-0]
- 20 Seguin P, Locher C, Boudjema K, Hamon C, Mouchel C, Malledant Y, Bellissant E. Effect of a Perioperative Nutritional Supplementation with Oral Impact® in Patients undergoing Hepatic Surgery for Liver Cancer: A Prospective, Placebo-Controlled, Randomized, Double-Blind Study. *Nutr Cancer* 2016; 68: 464-472 [PMID: 27007018 DOI: 10.1080/01635581.2016.1153670]
- 21 Xu J, Zhong Y, Jing D, Wu Z. Preoperative enteral immunonutrition improves postoperative outcome in patients with gastrointestinal cancer. *World J Surg* 2006; 30: 1284-1289 [PMID: 16830214 DOI: 10.1007/s00268-005-0756-8]
- 22 Xu R, Ding Z, Zhao P, Tang L, Tang X, Xiao S. The Effects of Early Post-Operative Soluble Dietary Fiber Enteral Nutrition for Colon Cancer. *Nutrients* 2016; 8 [PMID: 27657124 DOI: 10.3390/nu8090584]
- 23 Zhao R, Wang Y, Huang Y, Cui Y, Xia L, Rao Z, Zhou Y, Wu X. Effects of fiber and probiotics on diarrhea associated with enteral nutrition in gastric cancer patients: A prospective randomized and controlled trial. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e8418 [PMID: 29069041 DOI: 10.1097/md.00000000000008418]
- 24 Jakobsen LH, Wirth R, Smoliner C, Klebach M, Hofman Z, Kondrup J. Gastrointestinal tolerance and plasma status of carotenoids, EPA and DHA with a fiber-enriched tube feed in hospitalized patients initiated on tube nutrition: Randomized controlled trial. *Clin Nutr* 2017; 36: 380-388 [PMID: 27126710 DOI: 10.1016/j.clnu.2016.02.001]
- 25 Ge X, Tian H, Ding C, Gu L, Wei Y, Gong J, Zhu W, Li N, Li J. Fecal Microbiota Transplantation in Combination with Soluble Dietary Fiber for Treatment of Slow Transit Constipation: A Pilot Study. *Arch Med Res* 2016; 47: 236-242 [PMID: 27387020 DOI: 10.1016/j.arcmed.2016.06.005]
- 26 Grabitske HA, Slavin JL. Gastrointestinal effects of low-digestible carbohydrates. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2009; 49: 327-360 [PMID: 19234944 DOI: 10.1080/10408390802067126]
- 27 Klosterbuer A, Roughead ZF, Slavin J. Benefits of dietary fiber in clinical nutrition. *Nutr Clin Pract* 2011; 26: 625-635 [PMID: 21947646 DOI: 10.1177/0884533611416126]
- 28 Slavin JL, Greenberg NA. Partially hydrolyzed guar gum: clinical nutrition uses. *Nutrition* 2003; 19: 549-552 [PMID: 12781858 DOI: 10.1016/s0899-9007(02)01032-8]
- 29 Hung TV, Suzuki T. Dietary Fermentable Fiber Reduces Intestinal Barrier Defects and Inflammation in Colitic Mice. *J Nutr* 2016; 146: 1970-1979 [PMID: 27605405 DOI: 10.3945/jn.116.232538]
- 30 Kono G, Yoshida K, Kokubo E, Ikeda M, Matsubara T, Koyama T, Iwamoto H, Miyaji K. Fermentation Supernatant of Elderly Feces with Inulin and Partially Hydrolyzed Guar Gum Maintains the Barrier of Inflammation-Induced Caco-2/HT29-MTX-E12 Co-Cultured Cells. *J Agric Food Chem* 2023; 71: 1510-1517 [PMID: 36622307 DOI: 10.1021/acs.jafc.2c06232]
- 31 de Cássia Freitas K, Amancio OM, Ferreira Novo N, Fagundes-Neto U, de Moraes MB. Partially hydrolyzed guar gum increases intestinal absorption of iron in growing rats with iron deficiency anemia. *Clin Nutr* 2006; 25: 851-858 [PMID: 16678310 DOI: 10.1016/j.clnu.2006.02.010]
- 32 Paudel D, Dhungana B, Caffè M, Krishnan P. A Review of Health-Beneficial Properties of Oats. *Foods* 2021; 10 [PMID: 34828872 DOI: 10.3390/foods10112591]
- 33 Shen R-L, Wang Z, Dong JL, Xiang QS, Liu YQ. Effects of oat soluble and insoluble β -glucan on 1,2-dimethylhydrazine-induced early colon carcinogenesis in mice. *Food and Agricultural Immunology* 2016; 27: 657-666 [DOI: 10.1080/09540105.2016.1148664]
- 34 Shen RL, Dang XY, Dong JL, Hu XZ. Effects of oat β -glucan and barley β -glucan on fecal characteristics, intestinal microflora, and intestinal bacterial metabolites in rats. *J Agric Food Chem* 2012; 60: 11301-11308 [PMID: 23113683 DOI: 10.1021/jf302824h]
- 35 Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Bäckhed F. From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites. *Cell* 2016; 165: 1332-1345 [PMID: 27259147 DOI: 10.1016/j.cell.2016.05.041]
- 36 Liu P, Wang Y, Yang G, Zhang Q, Meng L, Xin Y, Jiang X. The role of short-chain fatty acids in intestinal barrier function, inflammation, oxidative stress, and colonic carcinogenesis. *Pharmacol Res* 2021; 165: 105420 [PMID: 33434620 DOI: 10.1016/j.phrs.2021.105420]
- 37 So D, Whelan K, Rossi M, Morrison M, Holtmann G, Kelly JT, Shanahan ER, Staudacher HM, Campbell KL. Dietary fiber intervention on gut microbiota composition in healthy adults: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2018; 107: 965-983 [PMID: 29757343 DOI: 10.1093/ajcn/nqy041]
- 38 Yasukawa Z, Inoue R, Ozeki M, Okubo T, Takagi T, Honda A, Naito Y. Effect of Repeated Consumption of Partially Hydrolyzed Guar Gum on Fecal Characteristics and Gut Microbiota: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, and Parallel-Group Clinical Trial. *Nutrients* 2019; 11 [PMID: 31509971 DOI: 10.3390/nu11092170]
- 39 Homann HH, Kemen M, Fuessenich C, Senkal M, Zumbtobel V. Reduction in diarrhea incidence by soluble fiber in patients receiving total or supplemental enteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1994; 18: 486-490 [PMID: 7602722 DOI: 10.1177/0148607194018006486]
- 40 Eleftheriadis K, Davies R. Do patients fed enterally post-gastrointestinal surgery experience more complications when fed a fiber-enriched feed compared with a standard feed? A systematic review. *Nutr Clin Pract* 2022; 37: 797-810 [PMID: 34965316 DOI: 10.1002/ncp.10805]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



胃肝样腺癌伴肠母细胞分化1例

冯籽言, 汪安江, 刘广宇, 胡珊, 许翠, 许雯

冯籽言, 汪安江, 许雯, 南方医科大学深圳医院消化内科 广东省深圳市 518000

刘广宇, 南方医科大学深圳医院胃肠外科 广东省深圳市 518000

胡珊, 南方医科大学深圳医院核医学科 广东省深圳市 518000

许翠, 南方医科大学深圳医院影像科 广东省深圳市 518000

汪安江, 深圳市消化系统疾病临床研究中心 广东省深圳市 518000

冯籽言, 研究生, 南方医科大学深圳医院消化内科.

作者贡献分布: 此病例报告病例选择, 研究设计的初步讨论由冯籽言、汪安江、刘广宇、许雯共同完成; 患者影像学解读及分析由胡珊、许翠完成; 患者病史资料的收集及论文写作由冯籽言、汪安江、许雯完成.

通讯作者: 许雯, 主治医师, 518000, 深圳市宝安区新安街道新湖路1333号, 南方医科大学深圳医院消化内科. xuwen0217@126.com

收稿日期: 2024-12-04

修回日期: 2025-01-19

接受日期: 2025-03-16

在线出版日期: 2025-03-28

Hepatoid adenocarcinoma of the stomach with enteroblast differentiation: A case report

Zi-Yan Feng, An-Jiang Wang, Guang-Yu Liu, Shan Hu, Cui Xu, Wen Xu

Zi-Yan Feng, An-Jiang Wang, Wen Xu, Department of Gastroenterology, Shenzhen Hospital, Southern Medical University, Shenzhen 518000, Guangdong Province, China

Guang-Yu Liu, Department of Gastrointestinal Surgery, Shenzhen Hospital, Southern Medical University, Shenzhen 518000, Guangdong Province, China

Shan Hu, Department of Nuclear Medicine, Shenzhen Hospital, Southern Medical University, Shenzhen 518000, Guangdong Province, China

Cui Xu, Department of Imaging, Shenzhen Hospital, Southern Medical University, Shenzhen 518000, Guangdong Province, China

An-Jiang Wang, Shenzhen Clinical Research Center for Digestive Disease, Shenzhen 518000, Guangdong Province, China

Corresponding author: Wen Xu, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Shenzhen Hospital, Southern Medical University, No. 1333 Xinhua Road, Xin'an Street, Bao'an District, Shenzhen 518000, Guangdong Province, China. xuwen0217@126.com

Received: 2024-12-04

Revised: 2025-01-19

Accepted: 2025-03-16

Published online: 2025-03-28

Abstract BACKGROUND

Hepatoid adenocarcinoma of the stomach (HAS) is a rare subtype of stomach carcinoma without specific clinical or endoscopic manifestations. The pathology is characterized by the presence of both gastric adenocarcinoma and hepatocellular carcinoma differentiation regions in the tumor tissue with some characteristic immunohistochemical markers. Here, we report a rare case of HAS with enteroblast differentiation in an elderly woman.

CASE SUMMARY

A patient was found to have elevated alpha-fetoprotein during a physical examination. The patient was pathologically confirmed to have HAS with enteroblast differentiation after subtotal gastrectomy.

CONCLUSION

HAS represents an uncommon subclassification of gastric cancer devoid of distinctive clinical manifestations. It is distinguished by the coexistence of gastric adenocarcinoma and hepatocellular carcinomatoid differentiation within the tumor tissue, presenting a unique histopathological profile. Given its scarcity in clinical practice, pathological diagnosis remains the definitive gold standard for identifying this entity.

© The Author(s) 2025. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatoid adenocarcinoma of the stomach; Alpha-fetoprotein; Alpha-fetoprotein producing gastric cancer; Hepatocellular carcinoma

Citation: Feng ZY, Wang AJ, Liu GY, Hu S, Xu C, Xu W. Hepatoid adenocarcinoma of the stomach with enteroblast differentiation: A case report. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2025; 33(3): 245-250

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v33/i3/245.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v33.i3.245>

摘要

背景

胃肝样腺癌是胃癌罕见分类, 无特异性表现, 特征为肿瘤组织兼具胃腺癌与肝细胞癌样分化, 临床罕见, 易造成误诊。

病例简介

64岁女性患者, 体检发现甲胎蛋白升高入院。检查示血红蛋白略低, 甲胎蛋白、癌胚抗原升高, 其他指标正常。影像检查发现肝胃间隙及肝门区多发淋巴结, 胃镜见胃角溃疡。活检诊断为低分化腺癌。正电子发射断层-X线计算机断层组合系统提示胃原发恶性肿瘤及转移性淋巴结。

结论

胃肝样腺癌罕见且高度侵袭性, 易误诊, 本例同时伴肠母细胞分化, 更为罕见。经胃大部切除+化疗有效, 患者预后良好, 甲胎蛋白、癌胚抗原下降, 未见复发转移。

© The Author(s) 2025. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胃肝样腺癌; 甲胎蛋白; 产甲胎蛋白胃癌; 原发性肝癌

核心提要: 胃肝样腺癌伴肠母细胞分化极为罕见, 临床表现无特异性, 确诊依赖病理。本文报道1例老年女性患者, 结合文献探讨其诊疗。旨在提高临床医生对胃肝样腺癌伴肠母细胞分化的认识, 优化诊断策略, 探讨有效治疗方案。

文献来源: 冯籽言, 汪安江, 刘广宇, 胡珊, 许翠, 许雯. 胃肝样腺癌伴肠母细胞分化1例. *世界华人消化杂志* 2025; 33(3): 245-250

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v33/i3/245.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v33.i3.245>

0 引言

胃癌为人类第五大常见的恶性肿瘤, 其中胃肝样腺癌是一种罕见且具有高度侵袭性的胃癌亚型, 其发病率低, 约占所有胃癌0.3%-2.0%。这种肿瘤组织学和形态学上以肝癌样分化及腺癌样分化共存为特征, 临床上常易与原发性肝癌胃转移及产甲胎蛋白胃癌混淆, 导致误诊。

本病例报告将全方面描述一例病理学上同时具有胃肝样腺癌及肠母细胞分化特点的老年女性病例的临床表现、病理学特点、免疫表型以及治疗过程和预后, 旨在提高临床医生对这一罕见肿瘤的认识, 并探讨其诊断和治疗策略。

1 病例简介

1.1 主诉 体检发现甲胎蛋白升高1月余。

1.2 现病史 患者1月余前在外院体检发现甲胎蛋白升高, 遂至我院复查示, 甲胎蛋白定量(alpha-fetoprotein, AFP): 663.00 ng/mL, 癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA): 36.90 ng/mL, 上腹部磁共振平扫+增强扫描: 肝胃间隙及肝门区多发淋巴结可见, 较大者直径约11 mm, 余上腹部MRI增强检查未见明确异常。患者无腹痛、腹胀, 无纳差、消瘦, 无便血、黑便, 为求进一步诊治, 门诊以“甲胎蛋白异常”收入我科。

1.3 既往史 既往史无特殊。

1.4 个人史和家族史 生于原籍, 否认长期外地居住史, 否认毒物接触史。无吸烟、饮酒史。家族中否认遗传性疾病及类似病史。

1.5 查体 腹平坦, 未见腹壁静脉曲张, 未见胃型蠕动波, 未见肠蠕动波。腹部柔软, 全腹无明显压痛、反跳痛。肝脏肋下未触及, 脾脏肋下未触及, Murphy氏征阴性, 胆囊无叩痛, 腹部移动性浊音阴性。肠鸣音未见异常。直肠指检未见明显异常。

1.6 实验室检查 血红蛋白111 g/L, 甲胎蛋白: 663.00 ng/mL, 癌胚抗原: 36.90 ng/mL, 糖类抗原19-9、糖类抗原12-5、糖类抗原72-4正常。肝肾功能和凝血功能等无明显异常。上腹部磁共振平扫+增强扫描: 肝胃间隙及肝门区多发淋巴结可见, 较大者直径约11 mm。胃镜提示: 胃角后壁见一处溃疡, 直径约3.0 cm×2.5 cm, 基底凹凸不平, 边缘呈虫蚀状, 靛胭脂染色边界清晰。活检组织病理诊断: (胃角)低分化腺癌。免疫组化提示: 细胞角蛋白(CK)(+), 细胞角蛋白7(CK7)(-), 尾型同源框转录因子2(CDX2)(+), 绒毛蛋白(Villin)(+), 人类表皮生长因子受体-2(Her2)(0), 增殖指数(Ki67)(90%+)。

1.7 影像学检查 PET-CT提示: (1)胃体下部小弯侧近胃窦区胃壁增厚伴糖代谢增高, 倾向胃原发恶性病变; (2)肝门区、肝胃韧带间、胃小弯侧多枚淋巴结伴糖代谢, 倾向转移性淋巴结。图1。

2 最终诊断

胃肝样腺癌伴肠母细胞分化。

3 治疗

患者接受腹腔镜下胃大部切除术伴胃空肠吻合术+腹

腔淋巴结清扫术, 术后接受XELOX(奥沙利铂+卡培他滨)方案化疗。

4 结果和随访

术后病理提示: 癌组织呈不规则腺管状、筛状排列, 浸润性生长, 部分区域细胞胞浆较丰富, 嗜酸性/双色性, 核大、核膜清晰、核仁明显, 核分裂象易见, 部分区域形成管状乳头状结构, 细胞呈柱状, 胞浆淡粉染或透明。癌组织浸润至肠管浆膜下层, 浆膜面可见少量炎性渗出。可见脉管内癌栓。胃周淋巴结可见癌转移。网膜组织未见癌。免疫组化: 细胞角蛋白18(CK18)(+)、细胞角蛋白20(CK20)(-)、CK7(部分+)、CDX2(+)、特异AT序列结合蛋白2(SATB2)(部分弱+)、错配修复蛋白MLH1(+)、MSH2(+)、MSH6(+)、PMS2(+)、Her2(-)、抑癌基因P53(-, 突变型)、原癌基因BRAF-V600E突变(-)、Ki67(90%+)、肝细胞抗原(Heppar-1)(灶+)、AFP(部分+)、婆罗双树样基因4(Sall4)(部分+)、肝型精氨酸酶-1(Arginase-1)(-)、磷脂酰肌醇蛋白聚糖-3(Glypican-3)(灶+)、突触素(SYN)(-)、嗜铬素A(CgA)(-)、神经细胞粘附因子(CD56)(-)。原位杂交: EBER(-)。结合形态学及免疫组化所见, 病理最终诊断: (胃)肝样腺癌, 伴肠母细胞分化; 浸润深度: 浆膜下层; 神经侵犯(未见明确), 脉管癌栓(+); 两侧切缘: (-); 胃周淋巴结: 可见转移癌(10/19)。病理分期: pT3N3aMx。图2。

截至目前, 患者术后7 mo, 已完成6次化疗, 未诉明显不适, 末次复查AFP下降至4.24 ng/mL, CEA下降2.98 ng/mL, 复查全腹部平扫+增强CT未见肿瘤复发及转移表现。术后随访至今, 患者无腹痛、腹胀、便血、黑便等不适, 甲胎蛋白一直正常, 胃镜复查未见复发。

5 讨论

胃癌为人类第五大常见的恶性肿瘤, 约占恶性肿瘤的5.6%, 也是全球癌症相关死亡的第四大原因(7.7%)^[1]。胃肝样腺癌(hepatoid adenocarcinoma of the stomach, HAS)是胃癌的一种罕见亚型, 仅占胃癌0.3%-1.0%^[2], 其侵袭性强, 易发生远处转移, 因此预后极差。HAS组织学和形态学上以肝癌样分化及腺癌样分化共存为特征, 临床上常易与原发肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)胃转移及产甲胎蛋白胃癌(alpha-fetoprotein producing gastric cancer, AFPGC)混淆, 导致误诊。

HAS是一种罕见的恶性肿瘤, 且目前还没有被包括在由癌症基因组图谱研究网络基于分子评估定义的四类胃癌亚型(包括EB病毒阳性、染色体不稳定性肿瘤、微卫星不稳定性肿瘤以及基因组稳定性肿瘤)^[3]。包括EB

病毒阳性、染色体不稳定性肿瘤、微卫星不稳定性肿瘤以及基因组稳定性肿瘤。HAS的年发病率约为0.58-0.83/百万人, 以65岁左右的老年男性为好发人群, 且绝大多数病例来源于中国和日本^[2-4]。所有年龄段的男性约占所有病例的70%。平均发病年龄为63.5岁, 与以前的报道相似^[5]。该病的预后极差, 容易出现血管侵犯、肝脏和淋巴结转移, 接受综合治疗后, 中位无进展生存期仅为5.0 mo-18.25 mo, 中位总生存期仅为16.0 mo-24.8 mo^[6]。目前无相关研究报道阐述HAS发生的相关危险因素, 发病机制也尚不明确。一种假说指出, 胃和肝脏有着相同的胚胎和组织来源, 在胚胎发育过程中均来自内胚层及原始前肠, 因此腺癌和肝细胞样分化的肿瘤均有相同的来源, 其中TP53的变异在HAS的表型转化中起到重要作用^[7]。

HAS无特异性临床表现, 患者多因腹痛、上腹不适为主诉就诊, 内镜下以胃窦部溃疡型病变为主, 约45%, 其次为胃体病变, 约31%^[8]。影像学检查如增强CT、PET-CT等可用于评估是否存在淋巴结及其他器官转移, 以确定治疗方案、评价治疗效果及预后。70%-80%患者存在血清AFP升高, 可以作为判断预后的标志物, 研究表明血清AFP升高的患者术后复发率达80.56%, 而血清AFP阴性患者术后复发率为60.98%^[9], 但并不是HAS的确诊依据。一项回顾性研究揭示: 胃肝样腺癌患者中, AFP高水平组(>300 ng/mL)展现出更高的IV期疾病比例及肝转移率。具体而言, 该组患者1年、3年及5年的无进展生存率率分别为41%、18%和0%, 而总生存率则分别为64%、26%和21%。生存分析进一步表明, 相较于AFP低水平组(≤300 ng/mL), 高水平AFP组的肝样腺癌患者总生存期显著缩短。HAS患者的生存状况与肿瘤部位、病理肿瘤-淋巴结-转移分期、淋巴结转移情况、是否接受手术切除以及血清AFP水平超过300 ng/mL密切相关^[10]。

病理学是HAS诊断的金标准, 在常规镜下观察见胃腺癌样分化区及肝细胞癌样分化区共存, 它们在形态学上有区别, 但相互邻近, 并相互移行。腺癌区表现为管状、乳头状结构, 肝细胞癌区表现为巢状、小梁状以及腺样排列, 肿瘤细胞体积大、呈多边形、细胞浆呈强嗜酸性^[11]。HAS常需与HCC伴胃转移相鉴别, 增强CT可见HAS的肝脏转移灶为逐渐强化, HCC的肝脏原发灶则为“快进快出”表现。当活检取材组织局限时, 组织学仅发现肝癌样表现容易将两者混淆, 但同时发现髓样分化和管状或乳头状分化区域有助于诊断HAS, 因此多点活检可以提高诊断准确率。免疫组化方面, Glypican-3、AFP、HepPar-1、CEA、Sall4和CK19在HAS和HCC中均有表达, CK7、CK18、CK20、CDX2、α1-抗胰蛋白

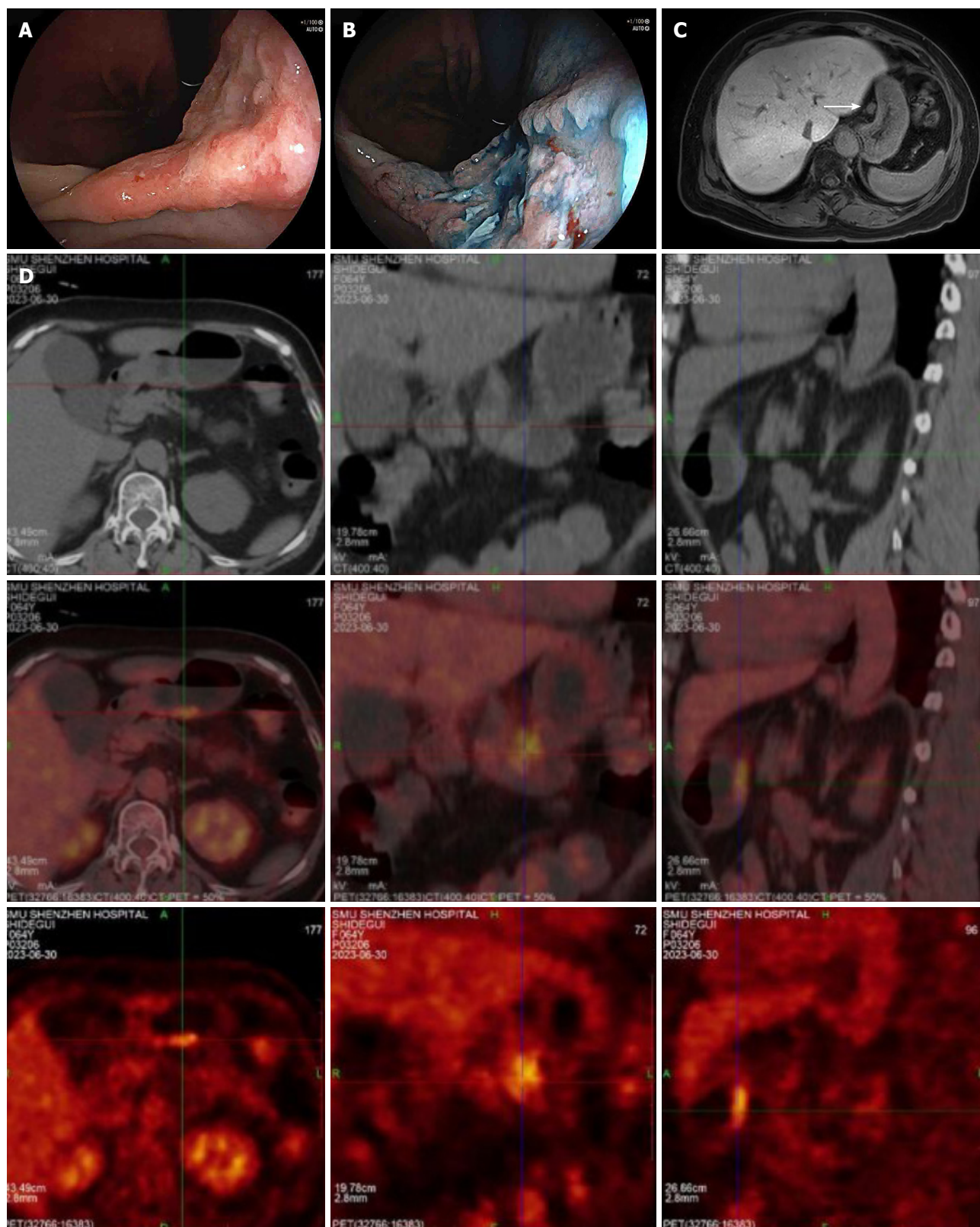


图 1 内镜及影像学检查结果. A: 胃镜见胃角后壁溃疡; B: 胃镜下对病变行靛胭脂染色, 病变边界清晰; C: 上腹磁共振见肝胃间隙淋巴结增大(箭头所指); D: PET-CT提示胃体下部小弯侧近胃窦区胃壁增厚伴糖代谢增高. PET-CT: 正电子发射断层-X线计算机断层组合系统.

酶(α 1-AT)以及CD10阳性可将HAS与HCC相鉴别^[12].

另外临床上还需区分HAS和AFPGC的定义. Motoyama等^[13]将AFPGC分为三种亚型, 包括肝样分化

型、胎儿胃肠道型(亦称肠母细胞分化型)以及卵黄囊瘤型. 因此, HAS和AFPGC既有交叉, 又不完全等同, 即HAS的本质是存在肝细胞癌样分化区域, 但免疫组化

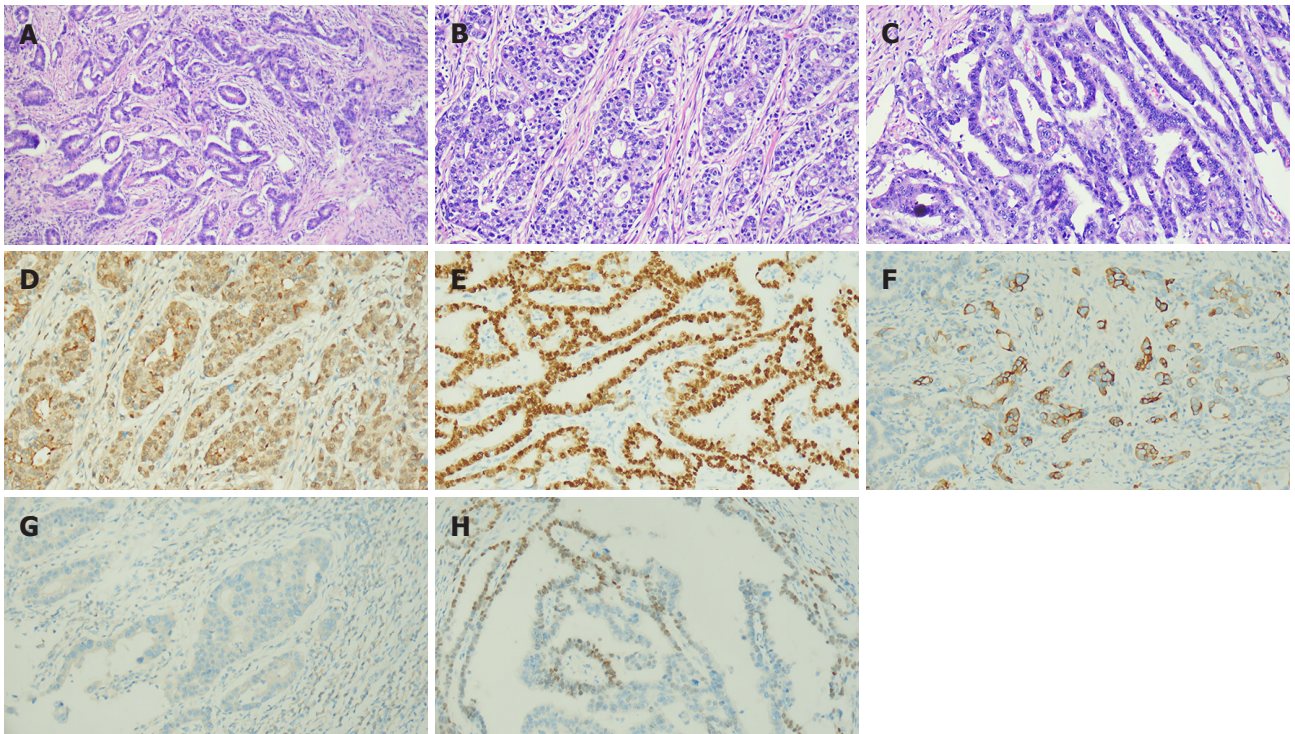


图2 术后标本病理学表现。A: 胃腺癌分化区(HE染色, $\times 200$); B: 肝癌样分化区(HE染色, $\times 200$); C: 肠母细胞分化区(HE染色, $\times 200$); D: 肿瘤呈AFP阳性反应(免疫组化, $\times 200$); E: 肿瘤呈CDX2阳性反应(免疫组化, $\times 200$); F: 肿瘤呈CK7阳性反应(免疫组化, $\times 200$); G: 肿瘤呈HepPar-1阳性反应(免疫组化, $\times 200$); H: 肿瘤呈Sall4阳性反应(免疫组化, $\times 200$)。

或血清AFP表达并不一定升高, AFPGC则定义为免疫组化可检测出AFP表达或血清AFP升高的胃癌, 但由于AFPGC的高度异质性及争议性, 目前并未将其列入单独的胃癌亚型^[14]。结合本病例, 患者影像学检查未见肝脏病灶, 胃术后病理学可见胃腺癌及肝细胞癌分化区共存, 免疫组化可见腺癌及肝细胞癌的标记物表达, EBER阴性排除EB病毒感染, 综合所见, 可明确诊断胃肝样腺癌。

该病例另一特殊之处在于患者同时存在胃肝样腺癌和肠母细胞分化。目前, 尚未见相关病例报道同时两种亚型共存的胃癌。胃癌伴肠母细胞作为AFPGC的其中一种亚型, 既可分泌CEA, 也可分泌AFP, 可解释患者血清CEA及AFP升高。组织学上表现为由含有透明细胞质的立方体或柱状细胞组成的腺癌结构, 免疫组化染色多可见Glypican-3(83%)及Sall4(72%)阳性, 部分可见AFP阳性(45%), 与其来源于原始前肠相关。与传统胃腺癌相比, 胃癌伴肠母细胞分化有着更高的淋巴结及血管侵袭性(72%-79% vs 10%-56%), 33%的患者存在肝脏转移, 因此预后也较传统胃腺癌差, 术后平均生存时间为14.6 mo^[15]。

对于HAS的治疗, 外科手术仍是完整清除原发病灶及清扫邻近淋巴结的主要方法, 胃大部切除术联合辅助化疗可以显著提高患者的生存率^[8]。由于病例较

少, 现仍无HAS化疗的推荐指南, 有研究认为含顺铂的综合化疗是针对进展期的HAS的一线系统治疗方案, 诱导缓解率能达到75%。XELOX(奥沙利铂+卡培他滨)方案不仅是普通胃腺癌的化疗方案, 也可应用于HAS。化疗联合曲妥珠单抗的治疗可应用于Her-2表达的患者, 目前有报道指出, VEGF-2受体抑制剂雷莫芦单抗也可应用于化疗失应答的HAS患者^[6], 但由于缺乏前瞻性研究, 上述治疗方案的远期疗效仍待更多研究报道证实。

HAS总体预后较差, 有研究报道^[8], 诊断时TNM分期、是否合并门脉癌栓和/或血管侵犯、外科手术是否完整切除及是否辅助化疗是影响预后的独立危险因素。本例患者为HAS合并胃周及肝门部淋巴结转移, 行外科根治术治疗后接受XELOX方案化疗, 术后AFP维持在正常范围, 提示近期治疗效果良好, 远期预后仍待进一步观察。

6 结论

胃肝样腺癌伴肠母细胞分化是一种极为罕见且具有高度侵袭性的胃癌亚型, 由于缺乏特异的临床表现及内镜下表现, 确诊同样依赖于组织病理学。当前, 外科手术仍是完整清除原发病灶及清扫邻近淋巴结的主要方法, 胃大部切除术联合辅助化疗可以显著提高患者的

生存率。然而, 由于病例数量极少, 关于化疗方案的选择及疗效评估尚缺乏统一的标准。鉴于其罕见性和复杂性, 需进一步积累病例并开展深入的系统性研究, 以阐明其发病机制、优化治疗方案, 并制定更为规范的诊疗指南, 从而提高患者的生存率和生活质量。

7 参考文献

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71: 209-249 [PMID: 33538338 DOI: 10.3322/caac.21660]
- Zhang ZR, Wu J, Li HW, Wang T. Hepatoid adenocarcinoma of the stomach: Thirteen case reports and review of literature. *World J Clin Cases* 2020; 8: 1164-1171 [PMID: 32258088 DOI: 10.12998/wjcc.v8.i6.1164]
- Zhao R, Li H, Ge W, Zhu X, Zhu L, Wan X, Wang G, Pan H, Lu J, Han W. Comprehensive Analysis of Genomic Alterations in Hepatoid Adenocarcinoma of the Stomach and Identification of Clinically Actionable Alterations. *Cancers (Basel)* 2022; 14 [PMID: 36010842 DOI: 10.3390/cancers14163849]
- Soreide JA. Therapeutic Approaches to Gastric Hepatoid Adenocarcinoma: Current Perspectives. *Ther Clin Risk Manag* 2019; 15: 1469-1477 [PMID: 31920320 DOI: 10.2147/tcrm.S204303]
- Qu BG, Bi WM, Qu BT, Qu T, Han XH, Wang H, Liu YX, Jia YG. PRISMA-Compliant Article: Clinical Characteristics and Factors Influencing Prognosis of Patients With Hepatoid Adenocarcinoma of the Stomach in China. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e3399 [PMID: 27082614 DOI: 10.1097/MD.0000000000003399]
- Xia R, Zhou Y, Wang Y, Yuan J, Ma X. Hepatoid Adenocarcinoma of the Stomach: Current Perspectives and New Developments. *Front Oncol* 2021; 11: 633916 [PMID: 33912455 DOI: 10.3389/fonc.2021.633916]
- Liu Z, Wang A, Pu Y, Li Z, Xue R, Zhang C, Xiang X, E JY, Bu Z, Bai F, Ji J. Genomic and transcriptomic profiling of hepatoid adenocarcinoma of the stomach. *Oncogene* 2021; 40: 5705-5717 [PMID: 34326469 DOI: 10.1038/s41388-021-01976-2]
- Zeng XY, Yin YP, Xiao H, Zhang P, He J, Liu WZ, Gao JB, Shuai XM, Wang GB, Wu XL, Tao KX. Clinicopathological Characteristics and Prognosis of Hepatoid Adenocarcinoma of the Stomach: Evaluation of a Pooled Case Series. *Curr Med Sci* 2018; 38: 1054-1061 [PMID: 30536069 DOI: 10.1007/s11596-018-1983-1]
- 刘芳菲, 刘晓波, 童强. 483例胃肝样腺癌患者的临床特征及分析. *临床消化病杂志* 2023; 35: 477-482 [DOI: 10.3870/lcxh.j.issn.1005-541X.2023.06.011]
- Li L, Yang X, Ji W, Zhu Q, Yang X, Niu J, Li W. Emphasis on the clinical relationship between alpha-fetoprotein and hepatoid adenocarcinoma of the stomach: a retrospective study. *BMC Gastroenterol* 2023; 23: 142 [PMID: 37161409 DOI: 10.1186/s12876-023-02773-9]
- Baek SK, Han SW, Oh DY, Im SA, Kim TY, Bang YJ. Clinicopathologic characteristics and treatment outcomes of hepatoid adenocarcinoma of the stomach, a rare but unique subtype of gastric cancer. *BMC Gastroenterol* 2011; 11: 56 [PMID: 21592404 DOI: 10.1186/1471-230x-11-56]
- Su JS, Chen YT, Wang RC, Wu CY, Lee SW, Lee TY. Clinicopathological characteristics in the differential diagnosis of hepatoid adenocarcinoma: a literature review. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 321-327 [PMID: 23372352 DOI: 10.3748/wjg.v19.i3.321]
- Motoyama T, Aizawa K, Watanabe H, Fukase M, Saito K. alpha-Fetoprotein producing gastric carcinomas: a comparative study of three different subtypes. *Acta Pathol Jpn* 1993; 43: 654-661 [PMID: 7508672 DOI: 10.1111/j.1440-1827.1993.tb02549.x]
- 杨雪松, 王安强, 吴艳, 李忠武, 步召德, 季加孚. 胃肝样腺癌: 在摸索和争议中前进. *中国肿瘤临床* 2023; 50: 679-684 [DOI: 10.12354/j.issn.1000-8179.2023.20230340]
- Murakami T, Yao T, Mitomi H, Morimoto T, Ueyama H, Matsumoto K, Saito T, Osada T, Nagahara A, Watanabe S. Clinicopathologic and immunohistochemical characteristics of gastric adenocarcinoma with enteroblastic differentiation: a study of 29 cases. *Gastric Cancer* 2016; 19: 498-507 [PMID: 25893262 DOI: 10.1007/s10120-015-0497-9]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



1 投稿总则

1.1 性质: 《世界华人消化杂志》(*World Chinese Journal of Digestology*, WCJD, print ISSN 1009-3079, online ISSN 2219-2859, DOI: 10.11569)是一份国际性同行评议和开放获取(Open Access, OA)的学术出版物. 本刊创刊于1993年1月15日, 月刊, 每月28号在线出版.

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

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

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

1.5 收录: 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录. 《世界华人消化杂志》在Scopus数据库的2023年期刊评价指标包括: CiteScore: 0.2; SJR: 0.111; SNIP: 0.032; 在胃肠病学排名156/167. 本刊是由美国百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)主办和出版的一份中文印刷版、电子版和网络版的国际核心学术刊物.

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

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

<https://www.wjgnet.com>

Telephone: +1-925-3991568

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

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

E-mail: wcjd@wjgnet.com

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

<https://www.wjgnet.com>

1.8 编辑部: 《世界华人消化杂志》编辑部主任王金磊, 联系地址如下:

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

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

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

<http://www.wjgnet.com>

1.9 编委: 《世界华人消化杂志》编辑委员会由171位专家组成, 来自中国28个省、市、自治区. 编辑委员会成员名单见: <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. 版权归Baishideng Publishing Group Inc所有.

2 手稿要求

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2.8 图表: 图表的数量要精选, 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述, 如: 图1萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: … . 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用^a $P < 0.05$ 或^b $P < 0.01$ ($P > 0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 P 值, 则用^c $P < 0.05$ 和^d $P < 0.01$; 第3套为^e $P < 0.05$ 和^f $P < 0.01$. P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P < 0.01$, $t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达.

2.9 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, 包括人体器官移植时, 作者应说明其遵循的程序是否符合负责人体试验委员会或人体器官移植伦理委员会

(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.

2.10 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, 作者对文章具有合理的同等贡献时, 允许设置不超过两位的共同第

一作者和共同通讯作者. 其中, 共同第一作者不能同时作为共同通讯作者, 两位共同通讯作者应选择其中一位负责与期刊的所有联系和通信.

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 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.

3.11 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.

3.12 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.

3.13 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.

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

4 手稿英文摘要书写要求

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

4.2 作者: 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名后姓; 首字母大写; 双名之间用半字线“-”分开; 多作者时姓名间加逗号. 格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”.

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

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

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

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

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

5 手稿写作格式实例

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

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

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

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

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

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

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



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



ISSN 1009-3079

